

ISSN 1300-8404

cilt 27 • sayı 3-4 • 1996

Hacettepe

Tıp Dergisi

Kırmızı göz

El ve yüz yanıkları

Tümör belirleyicileri

Gebelikte hematolojik değişiklikler

Prenatal tanı

Yenidoğan döneminde sünnet

Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu

Lipid düşürücü ilaçlar

Bisfosfonatlar

Soliter akciğer nodülleri

Nitrik oksit

Endotelinler ve kardiyovasküler hastalıklar

Sorun vaka

Bilimsel yayın dünyasından

Nobel 1996

Yeni kitaplar

Tıp ve mizah

Hacettepeden haberler

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

İsansı ile
Ruhsat sahibi ve üretim yeri

İliEczacıbaşı

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 (3-4)

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
• Kırmızı Göz <i>Mehmet Orhan</i>	4
• Termal el ve yüz yanıklarının akut tedavisi <i>Figen Özgür, Oya Kocabalkan</i>	12
• Tümör belirleyicileri <i>İbrahim Güllü</i>	19
• Gebelikte hematolojik değişiklikler <i>Servet Arıoğul</i>	31
PANEL Prenatal tanı <i>Ergül Tunçbilek, Çiğdem Altay, Okan Akhan Sinan Beksaç, Meral Özgüç</i>	35
BİR KONU İKİ GÖRÜŞ Yenidoğan döneminde sünnet <i>Serdar Tekgöl, Ferruh Şimşek, Yorum : Ali Ergen</i>	42
NASIL TEDAVİ EDELİM Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu <i>Ümit Saatçi</i>	49
İLAÇ DERLEMESİ • Lipid düşürücü ilaçlar <i>S. Lale Tokgözoğlu</i>	58
• Bisfosfonatlar <i>Şule Apraş, İbrahim Güllü</i>	63
RADYOLOJİ TANI • Soliter akciğer nodüllerinde radyolojik değerlendirme <i>Metin Ünsal</i>	72
GÜNDEMDEKİ MOLEKÜL • Nitrik oksit <i>Metin Çakmakçı</i>	79
BİLİMSEL YAYIN DÜNYASINDAN • Bilgi çağında bilimsel yayın takibi <i>M. Oğuz Güç</i>	86
TEMEL TIPTAN KLİNİĞE • Endotelinlerin kardiyovasküler hastalıklardaki rolü <i>Meral Tuncer</i>	91
SORUN VAKA • Elli yaşında mevsimsel allerjisi olan hasta <i>Gül Kısacık, A. Fuat Kalyoncu</i>	95
YENİ KİTAPLAR	97
NOBEL 1996 TIP ÖDÜLÜ <i>Dicle Güç</i>	91
TIP ve MİZAH	84
DÜZELTME	94
HACETTEPE'DEN HABERLER	47,90

Yazarlara açıklama

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

Yazışma adresi

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

Yazının hazırlanması

Yazar, davet edildiği konudaki yazısını *Hacettepe Tıp Dergisi*'nin yayın kurallarına uygun şekilde, orijinal ve kopyası olmak üzere iki kopya halinde, A4 ebatındaki kağıdın tek yüzüne, iki aralıklı olarak kaynaklar dahil olmak üzere 12 sayfayı aşmayacak şekilde hazırlamalıdır. Yazılar yazarlarının görüşlerini 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 taşımamalıdır. Şekiller için, beyaz kağıda Laser yazıcı kalitesinde çıktılar ya da çini mürekkebi çizimleri gönderilmeli, el yazısı ya da daktilo kullanılmamalıdır. Resimler baskıya uygun kalitede olmalıdır. Resim ve şekil arka sayfalarında, yazar adı, şekil numarası ve üst pozisyonu resime zarar vermeyecek şekilde hazırlanmalıdır. Şekil ve resim alt yazıları ayrı bir sayfaya yazılmalıdır.

İzin alınması

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

Sevgili "Hacettepe Tıp Dergisi" Okuyucusu,

1995'te yeni formatı ile yayınlanmaya başlayan Hacettepe Tıp Dergisi'nin 1996 yılı için planlanan programını elinizdeki sayı ile tamamlamış bulunuyoruz. Geçtiğimiz bir yıl içindeki gerek okuyucular gerekse öğretim üyelerimizden aldığımız destek dergimizin başarıya ulaşmasında en önemli faktörlerindedir. Sizlerden aldığımız destekle 1997 yılında baskı sayımızı 5000'den 8000'e çıkmayı ve ülke çapında okuyucu sayımızı arttırmayı hedefledik. Emeği geçen öğretim üyelerine, okuyucularımıza ve sponsor kuruluşlara teşekkür ederim.

Bu sayıdaki panelde yakın yılların güncel konularından 'Prenatal tanı' konusunu işledik. Değişik hastalıklarda değişik disiplinlerin işbirliğini gerektiren bu konuda ülkemizde öncülük etmiş bulunan öğretim üyelerimiz konuyu ayrıntıları ile tartıştılar. Bir konu iki görüş bölümünde ise birçoğumuzun halen ne zaman yapılmalı diye sorduğu 'yenidoğan döneminde sünnet' konusuna ayırdık. Üniversitemiz içinden ve dışından iki öğretim üyesi konuyu tartıştılar.

İlaç derlemelerinde son yılların ürünlerinden lipid düşürücü ilaçlar ve bis-fosfonatlar grubu ilaçları tanıtmaya çalıştık. Diğer bölümlerde ise "Nasıl Tedavi Edelim, Radyolojik Tanı, Temel Tıpan Kliniğe, Bilimsel Yayın Dünyasından" gibi bölümlere ek olarak değişik bilim dallarından da yazılarla kapsamımızı zenginleştirmeye çalıştık.

Dergimizin daha ilginç konuları kapsamı amacıyla ile siz okurlarımızın önerilerini Yayın Kurulumuza iletmelerini bekler, 1997 yılında yayınlanacak sayıların tümünü beğeneceğinizi umarım.



Saygılarımızla,
Yavuz Renda

Kırmızı göz

Dr. Mehmet Orhan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Doçenti

Oftalmoloji pratiğinde "Kırmızı göz" oldukça sık karşılaşılan klinik tablodur. Göz hekimi olsun veya olmasın her hekim kendi pratiğinde birkaç kez kırmızı göz tablosu ile karşılaşmıştır. Hastada basit bir konjonktival hiperemi olabileceği gibi, sistemik hastalıklarla birlikte seyredabilen daha karmaşık göz hastalıkları da bulunabilir.

Kırmızı göz ile gelen bir hastaya yaklaşımda hastanın yaşı, gözde kırmızılığın dışındaki diğer semptomlar (ağrı, görme bulanıklığı, sulanma, hale görme gibi), olayın süresi, devamlılığı, travma öyküsü, beraberindeki diğer göz muayane bulguları, sistemik hastalıkların varlığının değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Erişkinde kırmızı göze yol açabilecek hastalıklar tablo 1 de özetlenmiştir. Konjonktiva, kornea, episklera, sklera, iris ve silier cisim ve lense ait bozukluklar ve hastalıklarda kırmızı göz sendromu gelişmektedir (1).

Çocukluk çağında özellikle yenidoğan döneminde görülen kırmızı göz sendromunun en sık nedeni yenidoğan konjonktiviti "Oftalmia neonatorum" dur (2). Doğumu takiben; ilk 1-2 gün içinde ortaya çıkan kimyasal konjonktivit günümüzde artık yaygın olarak kullanılmayan gümüş nitratın yüksek konsantrasyonda damlatılmasına bağlıdır. Gonokoksik konjonktivit doğumu takiben 1-3 gün içinde kırmızı göz ve her iki gözde aşırı pürülan sekresyon ile ortaya çıkarken, klamidyal konjonktivit doğumu takiben 5-14 gün, tip 2 herpes simplex blefarokonjonktiviti ise 7-10 gün içinde ortaya çıkmaktadır. Diğer Gram (+) ve Gram (-) bakteriyel enfeksiyonların 3-30 gün içinde ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır.

Yenidoğan döneminde kırmızı göze yol açabilecek diğer 2 önemli durum; travma ve kera-

titlerdir (3). İlk 1 yaş içinde görülen nazolakrimal kanal tıkanıklıklarında da sık enfeksiyöz konjonktivit ve buna bağlı kırmızı göz tablosu oluşmaktadır. Kırmızı göz şikayeti ile gelen çocuk hastalarda travma ve yabancı cisim olasılığı unutulmamalıdır. Çocukluk çağı üveitleri de kırmızı göze yol açan ciddi klinik tabloları oluşturmaktadır.

Çocukluk çağı iridosiklitleri genellikle sistemik bir hastalığa eşlik etmektedir, beraberinde en sık görülen hastalıklar; juvenil romatoid artrit ve parazitozlardır. Çocukluk dönemi üveitlerinin ayırıcı tanısında retinoblastom, juvenil ksantogranülom ve fakomatozlar unutulmamalıdır (4). Her üç klinik tablo da göziçi basıncının yükselmesine ve pupil bloğu oluşturarak kırmızı göze yol açabilmektedir.

KIRMIZI GÖZ İLE GELEN HASTAYA YAKLAŞIM

Kırmızı göz oftalmolojinin acillerini oluşturmaktadır. Hastaya belli bir plan içerisinde yaklaşılmalı (Tablo 2), ayrıntılı öykü alınmalıdır. Hikaye alınırken; Şikayetlerinin süresi, daha önce benzer şikayetlerinin olup olmadığı, görme bulanıklığı, göze ait diğer semptomlar ve çapaklanma, travma öyküsü, daha önce cerrahi müdahale geçirip geçirmediği, sistemik ilaç kullanımı, herhangi bir göz damlası damlatıp damlatmadığı, sistemik hastalığının olup olmadığı sorulmalıdır.

1. Görme düzeyinin ölçümü: Tanıda oldukça yol göstericidir. Konjonktivitler, episklerit ve ön skleritler ve subkonjonktival hemorajinin olduğu durumlarda görme düzeyi genellikle etkilenmemiştir, buna karşılık görme eksenindeki kornea ülserleri ve keratitler, açı kapanması glokomu, delici göz yaralanmaları, üveitler ve lens hastalıklarında görme düzeyleri azalmıştır. Tanıda yardımcı önemli bir bulgu olan pupilla (ışık) reaksiyonuna mutlaka

Tablo 1. Kırmızı göz nedenleri

<p>1. Konjonktiva hastalıkları</p> <p>A. Konjonktivitler</p> <p>a. Bakteriyel</p> <p>b. Viral</p> <p>c. Klamidyal</p> <p>d. Allerjik (Vernal, hay fever, flüktenüler, atopik)</p> <p>e. Toksik</p> <p>B. Skatrizan konjonktiva hastalıkları</p> <p>a. Trahom</p> <p>b. Eritema multiforme ve diğer müköz membran hastalıkları</p> <p>c. Asit, alkali, kimyasal yanıklar</p> <p>2. Kornea hastalıkları</p> <p>A. Keratitler ve kornea ülseri</p> <p>a. Bakteriyel</p> <p>b. Viral</p> <p>c. Mantar</p> <p>d. Achantomoeba</p> <p>B. Enfektif olmayan kornea hastalıkları</p> <p>a. Tekrarlayan epitel erozyonu</p> <p>b. Keratokonjonktivitis sikka</p> <p>c. Nöroparalitik keratit</p> <p>d. Kontakt lens kullanımı sonucu gelişen problemler (Sıkı lens sendromu).</p> <p>e. Epitelyal ve ön stromal dejenerasyon ve distrofiler.</p>	<p>3. A. Akut açığı kapanması glokomu</p> <p>a. Pupiller blok</p> <p>b. Plato iris sendromu</p> <p>B. Sekonder açığı kapanması glokomu</p> <p>a. Cerrahi ve/veya travma</p> <p>b. Üveit</p> <p>4. Neovasküler glokom</p> <p>5. Göz travmaları</p> <p>a. Delici</p> <p>b. Künt</p> <p>c. Yabancı cisimler</p> <p>6. Subkonjontival hemoraji</p> <p>a. Primer</p> <p>b. Sekonder</p> <p>- Hipertansiyon</p> <p>- Kan hastalıkları</p> <p>- Travma</p> <p>7. Ön üveit (Iridosiklit)</p> <p>a. Non granümatöz</p> <p>b. Granümatöz</p> <p>c. Endoftalmi</p> <p>8. Episklerit ve skleritler</p> <p>9. Lens hastalıkları</p> <p>a. Lens sublüksasyon ve lüksasyonu</p> <p>b. Entümesan katarakt</p> <p>c. Fakolitik glokom</p> <p>d. Fakoanafilaktik endoftalmi</p>
---	---

bakılması gerekmektedir (Tablo 3). Gözde ağrının olup olmaması önemli bir klinik bulgudur.

2. Biyomikroskopik muayene: Kırmızı göz sendromunda tanı koydurucu en önemli muayene bulguları biyomikroskopik inceleme sırasında saptanır (5). Biyomikroskopinin yapılamadığı durumlarda parlak bir ışık kaynağı ile göz ön segmenti incelenmelidir. Biyomikroskopik muayene de kirpikli kenardan başlayarak sırası ile konjonktiva, kornea, ön kamera, iris ve pupilla, lens ve ön vitreus değerlendirilmelidir.

Kirpikli kenarın biyomikroskopik incelenmesi: Konjonktivit, blefaro-konjonktivit, keratit ve kornea ülseri olan hastalarda kirpik diplerinde ve alt fornikste sekresyon görülmekte, buna karşılık enfek-

siyöz olmayan açığı kapanması glokomu, iridosiklit, subkonjontival hemoraji gibi durumlarda kirpikli kenarda sekresyon görülmemektedir.

Konjonktivanın biyomikroskopik incelenmesi: Bakteriyel, viral veya klamidyal konjonktivitlerde konjonktival hiperemi yüzeysel damar tabakasına bağlı olup düşük konsantrasyonda fenilefrin damla damlatılmasını takiben çok azalır. Hiperemi alt fornikse doğru gidildikçe artarken; limbusta doğru gidildikçe azalır (Resim 1), buna karşılık keratit (Resim 2), kornea ülseri (Resim 3), primer ve sekonder açığı kapanması glokomu, neovasküler glokom, sklerit ve iridosiklit episkleral ve silier damarları etkileyen derin hiperemiye yol açmaktadır. Derin hiperemi göze fenilefrin damla damlatılmasını takiben bir miktar azalsa da kaybolmaz ve kısa sürede tekrar artış gösterir.

Tablo 2. Kırmızı göz ile gelen hastaya yaklaşım

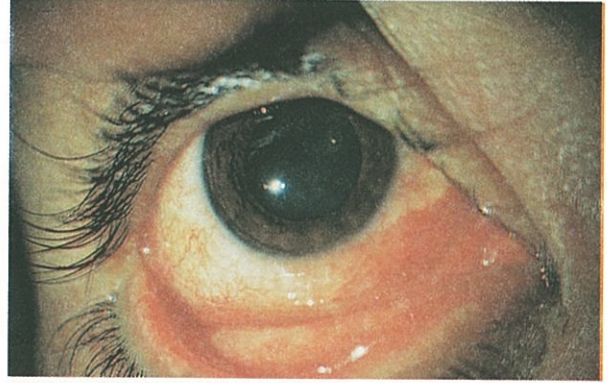
1. Görme düzeyinin saptanması ve pupilla reaksiyonu
2. Biyomikroskopik muayene
3. Göziçi basınç ölçümü ve gerekirse ön kameranin gonyoskopik incelemesi
4. Fundus muayenesi
5. Konjonktiva ve kornea kültürleri ve yayma alınması (enfeksiyöz durumlarda)
6. Gözyaşı fonksiyon testleri (Schirmer testi, floresein - rose bengal boyama)
7. Subkonjonktival hemoraji varlığında tansiyon ölçümü, açlık kan şekeri, eritrosit sedimentasyon hızı, periferik yayma.
8. Diğer testler.

Derin hipereminin özelliği konjonktivlerdeki yüzeyel hipereminin aksine limbuse doğru artış gösterip, alt fornikse doğru gidildikçe azalmasıdır.

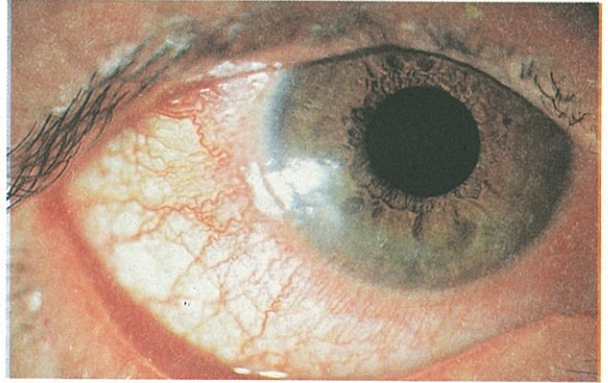
Subkonjonktival kanamada ise konjonktivanın altında, sınırları belirgin, çevresinde beyaz konjonktiva alanlarının bulunduğu, birkaç gün içinde kanamanın rezorbe olması ile yerini sarı-kahverengi giderek açılan bir görünümün aldığı klinik tablo izlenecektir. Bazı viral konjonktivitlerin subkonjonktival hemoraji oluşturabileceği ve fazla inflamasyon bulguları olmadan kırmızı göze yolaçabileceği unutulmamalıdır.

Trahoma bağlı kırmızı göz sendromunda (Resim 4) tarsal konjonktivada yaygın skatrizasyon ve kornael pannüs izlenecektir (6).

Konjonktivanın biyomikroskopik muayenesi sırasında dikkat edilmesi gereken diğer noktalar; viral ve klamidyal konjonktivitlerde alt fornikte follikül oluşumu, allerjik konjonktivitlerde özellikle vernal



Resim 1. Bakteriye konjonktivit. Alt fornikse doğru hiperemi artmaktadır.

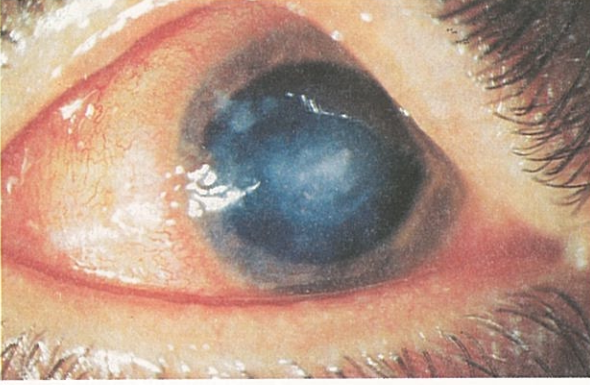


Resim 2. Bakteriye keratit. Kornea alt temporalinde keratit ve infiltrasyon ile birlikte o bölgede limbale hiperemi izlenmektedir. Hipereminin limbuse doğru artışı keratit açısından tipiktir.

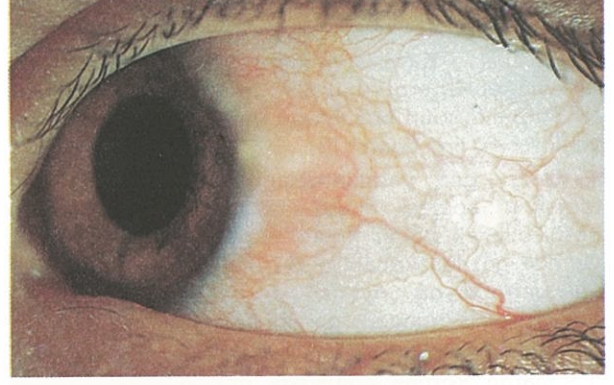
konjonktivitte üst tars konjonktivasında ve limbuse üzerinde papilla oluşumu (Resim 5), ve diğer skatrizan konjonktiva hastalıklarında üst kadrandan limbuse uzanan pannüs görüntüsüdür. Bu tip deği-

Tablo 3. Kırmızı göz sendromunda görme düzeyi , pupilla reaksiyonu ve ağrı

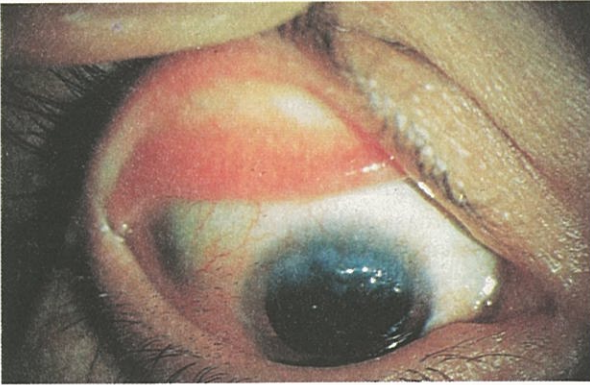
	Görme Bulanıklığı	Pupilla reaksiyonu	Ağrı
Konjonktivitler	-	Normal	-
Skatrizan konjonktiva hastalıkları	+	Normal	-
Keratitler ve kornea ülserleri	+	Normal	+
Primer ve sekonder açı kapanması glokomu	+	Azalmış	++
Subkonjonktival hemoraji	-	Normal	-
İridosiklit ve diğer üveitler	+	Azalmış	+
Episklerit	-	Normal	+
Sklerit	±	Normal	++
Göz travmaları	±	Normal-azalmış	+
Lens hastalıkları	+	Normal	±
Neovasküler glokom	+	Azalmış	+



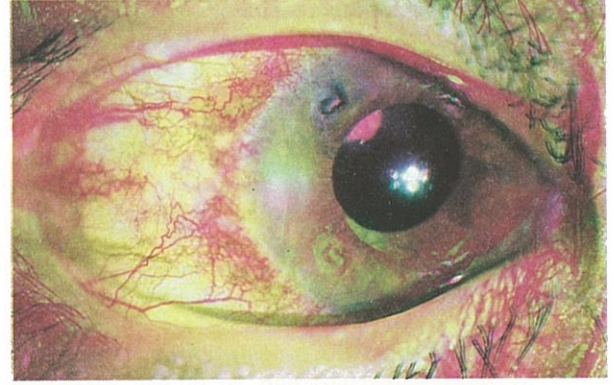
Resim 3. Kornea merkezini içine alan ağır bir bakteriyel keratit olgusu. Yaygın epitel defekti ve stromal incelmeye izlenmektedir. Kornea merkezindeki infiltrasyona bağlı olarak görme azalmıştır.



Resim 5. Limbal tip vernal konjonktivit. Limbusta Trantas noktacıkları ve inflamasyon ile birlikte konjonktival hiperemi mevcuttur. Ayırıcı tanıda flüktenüler konjonktivit ve limbal bakteriyel keratit düşünülmelidir.



Resim 4. Trahom. Üst kapakta tars konjonktivasında skatrizasyon ve üst kadranda korneaya doğru uzanan pannüs izlenmektedir.



Resim 6. Korneal yabancı cisme bağlı olarak limbal ve korneal infiltrasyon izlenmektedir. Nazalde kornea yabancı cisim irritasyonuna bağlı olarak ödemlidir ve limbusu geçen vaskülezasyon görülmektedir. Üst nazalde iris üzerinde daha önce geçirdiği intraoküler cerrahi sırasında yapılmış periferik iridektomi mevcuttur.

şiklikler açığı kapanması glokomunda, iridosiklitlerde sub-konjonktival hemorajilerde görülmemektedir.

Göz travmalarında kırmızı göze yol açan konjonktiva laserasyonu, skleral dokuyu da içine alan perforasyon hattı veya künt travmanın oluşturduğu sub-konjonktival hemoraji biyomikroskopik inceleme sırasında kolaylıkla saptanabilecektir (3). Sub-konjonktival kanamanın altında perforasyon olup olmadığı araştırılmalıdır.

Episklerit nodüler veya yaygın episkleral hiperemi şeklinde subkonjonktival bölgedeki damarların etkilenmesi ile karakterizedir. Skleritte ise episkleral ve skleral damarlar etkilenmiştir ve hiperemi lokalize veya yaygın olabilir. Episklerit ve sklerit ayırıcı tanısında gün ışığında muayene önemlidir. Skleritli hastalarda skleral inflamasyon gün ışığında skleranın gri-mor görünmesine yol açar, buna karşılık episkleritte genişlemiş episkleral damarlar gün ışığında kırmızı refle verirler (7).

Korneanın biyomikroskopik incelenmesi: Kornea üzerindeki gözyaşı tabakası korneanın epitelyal bütünlüğü açısından büyük önem taşımaktadır.

Kurugöz sendromunda kornea ve göz yüzeyinin savunma mekanizmaları bozulmuştur ve kornea epitelinde defektif alanlar biyomikroskopik incelemede dikkati çeker (7). İpliksi filamanter yapılar kornea epiteli üzerinde görülür ve flöresein ile boyanır. Genellikle interpalpebral bölgede noktasal epitel defekti mevcuttur.

Korneanın bakteriyel keratitlerinde epitel üzerinde ve ön stromada infiltrasyon görülecektir. Epitel defekti bulunan bölgeler flöresein ile boyanır. Epitel defekti noktasal veya bir bölgede lokalize olabilir (8).

Korneanın herpetik lezyonlarında tipik olarak epitel üzerinde dendrit veya dendritler görülecektir. İlerlemiş ve tedavisiz olgularda ameboid veya jeografik patern gelişir. Adenoviral keratitlerde ise genellikle yaygın noktasal epitel defekti bölgeleri izlenir (7).

Kırmızı göze neden olan kornea üzerindeki yabancı cisimler epitel, stroma veya endotel düzeyinde olabilirler ve bir kısmı ancak biyomikroskopik

muayene sırasında tespit edilebilir (Resim 6). Küçük yabancı cisimler ancak biyomikroskopik ile görülüp çıkartılabilir. Kırmızı ve ağrılı göze yol açan tekrarlayıcı epitel erozyonu olan hastalarda kornea epitel bütünlüğünün bozulduğu defektif alanlar görülür ve floresein ile boyanır (8).

Delici göz yaralanmalarında korneadaki perforasyon bölgesi ancak biyomikroskopik olarak görülebilecek kadar küçük olabilir ve ışık ile muayenede gözden kaçabilir. Bu nedenle yabancı cisim ve perforasyon öyküsü olan hastalarda biyomikroskopik muayene gereklidir.

Primer ve sekonder açı kapanması glokomu olan hastalarda kornea epitelinde mikrokistik ödem ve kalınlaşma ile Descement membranında kırışıklıklar mevcuttur. Kornea ödemi ışıkların çevresinde hale görülmesine ve görme azlığına yol açar.

İridosiklite bağlı kırmızı göz sendromunda kornea endoteli üzerinde keratit presipitat (Kp) ismi verilen inflamasyona sekonder noktasal depozitler biyomikroskopik olarak görülür ve üveit tanısı için spesifik (4).

Ön kameranın biyomikroskopik incelenmesi: İridosiklit tanısında en önemli bulgu ön kamerada hücrel reaksiyondur, beraberinde alt kadranda hipopiyon ve endotel üzerinde Kp görülebilir. Bu biyomikroskopik bulgular iridosiklite bağlı kırmızı gözün diğer kırmızı göz nedenlerinden ayırt edilmesinde yeterlidir. İridosiklit atağı geçiren hastalarda daha önceki ataklara bağlı olarak iris ve lens arasında yapışıklık (posterior sineşi) görülebilir. Bu yapışıklıklar pupilla düzensizliğine ve pupilla ışık reaksiyonunun azalmasına yol açabilir.

Primer ve sekonder açı kapanması glokomunda ön kamera çok dar olup iris öne bombeleşmiştir. Ön kamera derinliğinin biyomikroskopi ile tespit edilmesi açı kapanması glokomunda çok önemlidir. Bazı olgularda ön kamerada hafif hücrel reaksiyon görülebilir ancak bu durum gerçek iridosiklit tablosundan farklıdır. Açı kapanması glokomunda pupilanın ışık reaksiyonu kaybolmuştur, bunun nedeni göziçi basınç artışına bağlı olarak gelişen sfinkter adale paralizisidir. Kronik açı kapanması olgularında ise sfinkter adale atrofisi gelişir (9).

İrisin biyomikroskopik incelenmesi: Hastalarda ön üveit iris inflamasyonu (iritis) ile karakterizedir. İridosiklit iris üzerinde nodül oluşumuna ve zaman içerisinde iris yapısında bozulmalara yol açar. Ön kameradaki inflamatuvar hücrel reaksiyon ön kamera bulanıklığı ile iris detayının görülmesini güçleştirebilir. İris ile lens arasındaki yapışıklığın artarak tüm pupillayı kaplaması sonucunda, aköz hümör arka kamerada hapis kalarak iriste öne doğru bombeleşmeye ve iridosiklite sekonder olarak gelişen açı kapanması glokomuna sebep olabilir. Bu tablonun ancak biyomikroskopik muayene ile tanınması mümkündür.

Daha önceden açı kapanması glokomu atakları

geçiren hastalarda iriste atrofik sahalar gelişebilir ve biyomikroskopide pupilla kenarında depigmente atrofi bölgeleri izlenebilir. Açı kapanması glokomuna yol açan plato iris konfigürasyonu, yani irisin düz olması ve öne insersiyonu merkezde normal derinlikte, periferde ise daha dar ön kamera oluşumuna sebep olur ve bu durum biyomikroskopik olarak tanımlanabilir. Kronik açı kapanması olgularında iris ile kornea arasında periferik anterior sineşi gelişebilir (9).

Kırmızı göz sendromuna yol açan glokomatöz bir diğer klinik tablo ise neovasküler glokomdur. Neovasküler glokom kornea ödemeine yol açmasının yanında, iris ve açı bölgesinde yeni damar oluşumlarına ve trabeküler tıkanıklığa sekonder göziçi basınç artışına neden olmaktadır (10).

Biyomikroskopik muayene de iris üzerindeki yeni damarların görülmesi neovasküler glokom için tanı koydurucu bir bulgudur. Beraberinde iris ile kornea arasında anterior sineşi, iris ile lens arasında posterior sineşi görülebilir.

Lensin biyomikroskopik incelenmesi: Biyomikroskopi ile entümesan katarakt, lens subluksasyon ve luksasyonu tanısı konulabilir. İridosiklit atağı geçiren hastalarda lens üzerinde iris pigmentleri ve iris ile lens arasında posterior sineşi görülecektir.

Açı kapanması glokomu atağı geçiren hastalarda lens ön epitelinin altında "Glaucoma flecken" ismi verilen beyaz opasiteler görülmesi tanı için tipiktir (9).

Ön vitreusun biyomikroskopik incelenmesi. İridosiklit atağı geçiren hastalarda lensin hemen arkasındaki ön vitreusta da inflamatuvar hücrel reaksiyon gelişebilir.

Travma veya cerrahi sonrası hastalarda ön kameraya vitreus prolapsusu ve buna sekonder göziçi basınç artışı ve pupil bloğu gelişebilir. Biyomikroskopik muayene tanı için çok önemlidir.

3. Göziçi basınç ölçümü ve gonyoskopi: Gözünde çapaklanma, enfeksiyöz konjonktivit, keratit ve kornea ülseri olan hastalarda göziçi basıncı non-kontakt yöntemlerle, buna karşılık diğer kırmızı göz olgularında applanasyon yöntemi ile ölçülmelidir.

Primer ve sekonder açı kapanması glokomu olan hastalarda, neovasküler glokomda ve lens hastalıklarına sekonder glokomu olan hastalarda göziçi basıncı yüksek bulunacaktır.

Konjonktivit, keratit, subkonjonktival hemoraji, sklerit ve episkleritlerde göziçi basıncı normal düzeylerdedir. İridosiklit atağı geçiren hastada göziçi basıncı normal, düşük veya yüksek bulunabilir. Travma, delici göz yaralanmaları ve cerrahi sonrası göziçi basıncı genellikle düşük bulunacaktır.

Göziçi basıncı yüksek bulunan hastalarda özel gonyolens kullanılarak biyomikroskop ile gonyoskopik muayene yapılmalıdır. Bu muayene ile iris ile kornea arasındaki ön kamera açısının dar - açık olduğu, plato iris konfigürasyonu, açı bölgesinde

neovaskülerizasyon (neovasküler glokom) olup olmadığını anlayabilir.

4. Fundus Muayenesi: Konjonktivit, keratit, subkonjonktival hemoraji, episklerit ve ön sklerite bağlı kırmızı gözü olan hastalarda fundus muayenesinde spesifik bir bulgu yoktur. Hipertansiyona bağlı subkonjonktival kanaması olan hastalarda hipertansif retinopati bulguları; retinal hemoraji, venlerde dolgunluk ve kıvrım artışı, eksuda oluşumu, arter-ven basısı izlenebilir.

Açı kapanması glomu atağı geçiren hastalarda fundus bulgusu olarak, artmış C/ D oranı (cupping artışı) ve optik diskte hiperemi, disk kenarında yüzeyel "splinter" hemoraji izlenir.

İridosiklit atağı geçiren hastalarda, Behçet hastalığı gibi sistemik bir hastalık var ise fundusta vaskülitik lezyonlar, venöz kılflanma gibi posterior üveit bulguları izlenebilir. Ancak her Behçet hastasında fundus bulgusunun gelişmeyebilir (4).

5. Kültür ve yayma alınması: Konjonktivit, keratit ve oftalmia neonatorum gibi enfeksiyöz nedenlerle oluşan kırmızı göz olgularında göz yüzeyinden kültür alınması ve yayma yapılması tedavi protokolü açısından gereklidir. Basit tip enfeksiyöz konjonktivitlerde her zaman kültür alınması gerekmez, ancak membranöz konjonktivitlerde, sık tekrarlayan olgularda veya çocukluk çağı konjonktivitlerinde, gonokoksik enfeksiyon düşündürülen ağır pürülan sekresyonun bulunduğu durumlarda ve bütün keratit olgularında kültür alınmalıdır. Kültür sonucu çıkıncaya kadar yaymada gram (+) veya (-) bakteri görülmesine göre topikal antibiyotik tedavisi başlanır. Kültür ve antibiyotik hassasiyet testine göre de gerekirse tedavi protokolü değiştirilir (7).

6. Gözyaşı fonksiyon testleri: Göz yüzeyine flöresein damlatılarak kornea epitel bütünlüğü ile konjonktivanın durumu değerlendirilir. Bakteriyel ve viral keratitlerde kornea flöresein ile boyanır. Bu boyanma herpetik keratitte karakteristik dendrit formundadır, ilerlemiş olgularda ameboid-geografik formda boyanma olabilir, buna karşılık adenoviral keratokonjonktivitte yaygın noktasal boyanma izlenir. Kuru göz sendromuna bağlı kırmızı göz olgularında ise kornea da inter-palpebral aralıkta noktasal boyanma görülür. Rose bengal boyası kuru göz sendromuna balı kırmızı göz olgularında tipik olarak yaşamayan hücreler ve korneadaki flamanları boyar (11).

Schirmer testi yapılarak hastaların göz yaşı miktarı saptanır, özellikle kuru göz sendromu açısından bu test tanı koydurucudur.

7. Subkonjonktival hemoraji varlığında, tan-siyon ölçümü, açlık kan şekeri, eritrosit sedimentasyon hızı, periferik yayma: Tekrarlayan subkonjonktival hemoraji; hipertansiyona, kan vizkozite artışına ve diyabet ile diğer sistemik hastalıklara bağlı olarak gelişen damar duvarı değişiklikleri sonucunda ortaya çıkabilir. Bu nedenlerle

hastalarda açlık kan şekeri, kol tansiyonunun ölçülmesi, periferik yayma, hematokrit ve eritrosit sedimentasyon hızı ölçümü gibi temel testler erken dönemde yapılmalıdır.

8. Diğer testler: Göz yaralanmalarında özellikle delici yaralanmalara bağlı kırmızı göz olgularında iki yönlü orbita grafileri, orbital kompüterize tomografi, ve göz ultrasonografisi son derece yararlıdır. Hem yabancı cisim varlığının araştırılması, hemde göziçi yapılarda ortaya çıkan hasarın değerlendirilmesi mümkün olur.

İridosiklite bağlı kırmızı gözü olan hastalarda ve kuru göz sendromunda beraberinde olabilecek sistemik hastalıklar araştırılmalıdır. Romatoid faktör, ANA, HLA doku grupları (Behçet hastalığı, Reiter sendromu, ankilozan spondilit gibi hastalıklar için oldukça spesifik), PPD, akciğer grafisi (tüberküloz ve sarkoidoz açısından), FTA-ABS (sifilis), sakroiliak eklem grafileri (ankilozan spondilit), anjiotensin konv. enzim düzeyi, ve fundus flöresein anjiyografisi önemlidir (4).

KIRMIZI GÖZ İLE GELEN HASTADA TEDAVİ PRENSİPLERİ

Konjonktivitler: Bakteriyel konjonktivitlerde tedavi yaklaşımı topikal antibiyotikli damlaların günde enfeksiyonun şiddetine göre 4-8 kez damlatılması ve gece antibiyotikli pomad uygulanmasıdır. Viral konjonktivitlerde ise sekonder bakteriyel enfeksiyona karşı profilaktik antibiyotik damlanın dışında ilave medikasyona gerek duyulmaz. Olay genellikle 7-10 gün içinde kendiliğinden yatıştır. Klamidyal kökenli konjonktiva enfeksiyonlarında topikal sülfonamid damlalara ilave olarak sistemik eritromisin veya tetrasilin kullanılmalıdır. Oftalmia neonatorumda ve gonokoksik enfeksiyonlarda sistemik penisilin veya eritromisin kullanmak gerekir (1,7).

Allerjik konjonktivitlerde ve vernal konjonktivite inflamasyon ve semptomların çok fazla olduğu dönemde topikal kortikosteroidler kısıtlı olarak kullanılabilir. Beraberinde topikal mast hücreli membran stabilizatörü kromolin sodyum veya Lodoxamide günde 3-4 kez kullanılır. Topikal kortikosteroid kullanılmayan hastalarda semptomların azaltılması açısından antihistaminik ve vazokonstriktör damlalar kullanılabilir (1).

Keratitler ve kornea ülseri: Bakteriyel keratit tedavisinde topikal antibiyotikli damlaların yanında ağrıyı azaltmak için sikloplejik damla kullanılmalıdır. Kültür sonucuna göre antibiyotik değiştirilebilir. Epitel defektinin kapanabilmesi için göze kapama yapılmalıdır. Epitelizasyon tamamlandığında kapama tedavisine son verilir. Ağır bakteriyel keratitlerde ve kornea ülserlerinde perioküler antibiyotik enjeksiyonu tedaviye ilave edilir. Kontakt lens kullanımı sonucu ortaya çıkan pseudomonas keratitlerinde parenteral antibiyotik verilmesi gerekebilir. Terapotik kontakt lensler epitelizasyonun sağlanmasında

ve yavaş ilaç salınımı amacı ile kullanılabilir (8). Kurugöz sendromunda suni gözyaşı damlaları ile birlikte punktum tıkaçları kullanılmaktadır (11).

Herpetik epitelyal keratit tedavisinde siklopilejik damla ve kapamanın yanı sıra asiklovir pomad günde 5 kez veya triflorotimidin damla günde 9 kez uygulanmalıdır. Stromal herpetik keratitlerde (diskiform keratit) ilave olarak topikal kortikosteroid damlalar kullanılmalıdır.

Açı kapanması glokomu: Akut açı kapanması glokomu ile gelen hastalarda erken dönemde göziçi basıncının hızla düşürülebilmesi için parenteral karbonik anhidraz enzim inhibitörlerinin yanında, %20 mannitol intravenöz verilerek vitreus hacmi daraltılmaya çalışılır. Göziçi basıncı 20-30 mmHg düzeyine düşürüldükten sonra %2'lik pilokarpin damla ile pupilla küçültülerek pupil bloğu kırılır. Göziçi basıncının 20 mmHg ve altına düşürülmesinden sonra post-konjestif dönemde Yag-lazer iridotomi ile yeni bir pupil bloğuna karşı profilaksi yapılmalıdır (1,12).

Neovasküler glokom: Rubeosis'e bağlı göziçi basınç artışının kontrol edilmesinde oküler iskeminin ortadan kaldırılması esastır. Panretinal fotokoagülasyon veya yapılamadığı durumlarda kriyoterapi ile iskemik alanlar kapatılırken topikal %1 atropin damla 3x1, %0.5 betablokör damla 2x1 ve kortikosteroid damla 4x2 kez kullanılmalıdır .

Subkonjonktival hemoraji: Altında yatan herhangi bir sistemik patolojinin saptanmadığı durumlarda tedavi gerektirmez ve 1-2 hafta içinde kendiliğinden rezorbe olur. Tekrarlayan subkonjonktival hemorajilerde aynı damardan kanamanın olduğu durumlarda kanayan damar koterize edilebilir veya argon lazer ile damar kapatılabilir.

Iridosiklitler: Ön üveit tedavisinde temel ilaç kortikosteroidli damlalardır. Kan aköz bariyerinin düzelmesinde, ön kameradaki inflamasyonun azaltılmasında önemli rol oynar. İris ile lens arasındaki yapışıklıkların önlenmesinde ve silier konjesyona bağlı ağrı ve fotofobinin azaltılmasında sikloplejik damlalar 3x2 kullanılmalıdır. Görmenin ciddi tehdit altında olduğu tek taraflı olgularda perioküler kortikosteroid enjeksiyonu, her iki gözün tutulduğu durumlarda ise sistemik kortikosteroidler kullanılabilir (1,4).

Topikal ve sistemik kortikosteroid kullanımında dikkat edilmesi gereken 2 önemli nokta, kortikosteroidlere bağlı göziçi basınç artışı ve katarakt gelişme riskidir. Bu yan etkiler doz ve zaman bağımlı olup gereksiz steroid kullanımından kaçınılmalıdır.

Episklerit ve skleritler: Episklerit tedavisinde hipereminin, yanma ve batmanın azaltılması amacı ile topikal kortikosteroid damlalar veya nonsteroidal antiinflamatuvar damlalar günde 4x2 kullanılabilir. Nüks riski açısından sistemik non - ste-

roidal antiinflamatuvar ilaçların (indometazin, flurbiprofen gibi) kullanımı da önerilmektedir.

Sklerit tedavisinde ise ilk seçenek sistemik non steroidal antiinflamatuvar ilaçlardır (indometazin, flurbiprofen, oksifenbutazon vd.). Ağrı tedaviye verilen yanıtın iyi bir göstergesidir. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlarla iyi yanıt alınmadığı durumlarda sistemik kortikosteroidler kullanılmalıdır. Semptomatik rahatlık açısından topikal kortikosteroidli damlalarda yararlı olabilir (1,7).

Göz travmaları: Tedavide ilk amaç perforasyon ve yabancı cisim açısından uyanık olunmasıdır. Her perforasyon ve göziçi yabancı cisim olgusunun bakteriyel endoftalmi riski vardır. Bu hastalar hospitalizasyonu takiben sistemik antibiyotik profilaksisine alınmalıdır. Perforasyon bölgesi cerrahi olarak onarılmadan önce göze herhangi bir damla damlatılmamalı ve göze basınç uygulanmamalıdır. Göze uygulanacak basınç göziçi yapıların dışarı prolapsusuna yol açabilir (3).

Delici olmayan künt travmalarda orbita tabanı kırığı "Blow-out kırık" açısından orbita grafileri istenilmeli, travma sonrası iris-açı harabiyetine bağlı glokom veya iridosiklit mevcudiyetinde ise tedavi bu patolojilere göre düzenlenmelidir.

Lens hastalıkları: Lens bozuklukluklarına bağlı patolojilerde en uygun tedavi seçeneği lens ekstraksiyonudur. Beraberinde pupil bloğunun bulunduğu durumlarda cerrahi iridektomi veya Yag-lazer iridotomi yapılmalıdır (1,9).

KAYNAKLAR

1. Fraunfelder FT, Roy FH. Current ocular therapy 4. 4th rev. ed. Philadelphia:WB Saunders Co ,1995.
2. Sanaç AŞ, Orhan M. Göz enfeksiyonları. Katkı, Pediatri dergisi. 1990;2:133-140.
3. Orhan M, Akman A. Göz yaralanmaları. Katkı, Pediatri dergisi. 1995;1:107-119.
4. Nozik RA. Üveitis. Ophthalmology Clinics of North America. Philadelphia: WB Saunders Co. 1993.
5. Orhan M. Korneanın yapısı, işlevleri ve muayene yöntemleri. Medikal Network Oftalmoloji, 1994;4:306-311.
6. İrkeç M. Trahomun göze ait komplikasyonları ve tedavisi. Türk Oftalmoloji Gazetesi 1989;19:149-152.
7. Arffa CR. Diseases of the Cornea. 3rd rev. Ed. St Louis: Mosby, 1991.
8. Orhan M, Abbasoğlu Ö, İrkeç M. Kornea hastalıklarında terapötik yumuşak lens ve kollajen lens uygulaması. Türkiye Klinikleri Oftalmoloji, 1994; 4: 281-285.
9. Shields MB. Textbook of Glaucoma. 3rd rev. ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1992.
10. İrkeç M. Neovasküler glokomun etyopatogenezi. Türk Oft. Gazetesi. 1989;19:143-147.
11. Orhan M, Çalışkan S, Dayanır V, ve ark. Gözyüzeyi bozukluklarının tedavisinde punktum tıkaçları. Medikal Network Oftalmoloji, 1995; 2: 141-144.
12. İrkeç M. Glokomda tıbbi tedavi. Türkiye Klinikleri Oftalmoloji, 1992; 1:51-56.

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 gerçekleştirdikleri her y¼n¼yle farklı bir ortaklığın sembol¼...

Bu; 30.000 kişilik kadrolarıyla 50 ¼lkede 200 milyondan fazla insanın sağlık sorunlarına g¼c¼l¼, kalıcı c¼z¼mler ¼retmeyi amaçlayan iki kuruluşun sağlam alt yapıya dayanan geniş ufuklara y¼nelen birleşmesinin sembol¼...

Bu nedenle bu ortaklık insanlık için c¼ok iyi haberlerin de kaynağı olacaktır...

¼nk¼; her biri kendi alanlarında ¼nc¼ olan, uzman olan, b¼y¼k olan iki kuruluş ilk defa imkanlarını birleştiriyor...

Bu birleşme sayesinde Kanser'de, AIDS'de,

bulaşıcı hastalıklarda ve birçok tıbbi sorunun c¼z¼m¼nde ¼l¼lebilir ve uygulanabilir yararlar sağlanacaktır.

Bu birleşme sadece kaynakların birleştirilmesi değildir.

Bu birleşme aynı zamanda hayallerin ve idealerin de paylaşılmasıdır.

Sembol¼m¼z insanlığın, ¼midin ve ilhamın g¼c¼n¼ yansıtılmaktadır.

Bu sembol hedeflere ulaşırken sahip çıkacağımız ilkeleri ve değerleri de simgelemektir.

Kaynağını bilimden alan D¼nya çapında bir ilaç kuruluşunun bu duygusal yaklaşımı sizi şaşırttı değil mi?

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



**Pharmacia
&Upjohn**

Termal el ve yüz yanıklarının akut tedavisi

Dr. Figen Özgür¹, Dr. Oya Kocabalkan²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı Doçenti¹, Uzmanı²

EL YANIKLARI

El, fonksiyonlarından dolayı vücudun en çok kullanılan, buna bağlı olarak en sık yaralanan bölgelerindedir. İş kazalarının % 35'i, yanıkların ise % 40'ı el ve kolu ilgilendirir (1). El yanıkları yaşamı tehdit etmez, ancak, oluşturacağı şekil bozukluğu ve görev kayıpları yaşam kalitesini ciddi bir şekilde bozabilir. İlk tedavisinin ve rehabilitasyonunun önemi üzerinde bu nedenle ısrarla durulacaktır.

Vücudun diğer bölgelerinde olduğu gibi elde de yanık, kapiller duvarının yaralanmasına neden olur. Proteinden zengin plazmanın hücreler arası bölgeye kaçıışı ile ödem ve enflamasyon başlar. Yanığa komşu bölgelerde daha hafif olan bu ilk yanıt, yanık bölgesinde etkenin ısısına bağlı olarak doku ölümüne kadar erişebilir. Yanığın ilk hasarından hemen sonra başlayan iyileşme süreci ise dokuların orijinal özelliklerinin kaybolmasına neden olabilecek gelişmelere açıktır. Uygun tedavi ve rehabilitasyon bu iyileşme sürecinin en kısa zamanda ve en az sekel bırakan şekilde olmasını amaçlamalıdır (2,3). Örneğin basit bir cilt yanığı uygun şekilde iyileştirilmez ise altındaki dokuları da ilgilendiren problemlere neden olabilir. Benzer şekilde yanlış rehabilite edilmiş ikinci derece yanık, başlangıçta yanıktan etkilenmemiş eklemi sertleştirerek fonksiyonunun bozulmasına yol açabilir. Tendonlar ve sinirler de aynı risk altında olan ve elin fonksiyonları için hayati önemi olan dokulardır(4).

Doğru tedavinin ilk şartı yanık derinliği ve alanını doğru tanımlamaktır. Yanık derinliği cildin rengine bakılarak bir ölçüde anlaşılabilir. El sırtında cilt çok ince olduğu için vücudun başka bölgelerinde 2. derece olarak kabul edilen beyaz renk, el sırtında tam tabaka yanık anlamını ifade eder. Bu bölgede çilek kırmızısı renk derin ikinci derece yanığı gösterirken, çocuklarda bu renk tam tabaka yanık bulgusudur. El için yanık derinliğine, ısı kaynağı ve ısıya maruz kalınan süreye göre de karar verilebilir. Sıcak materyal ile kısa süreli temas ile genellikle 2. derecede yanıklar, direk alev maruz kalma ile ise 3. derecede yanıkların

oluştugu kabul edilir. Ağrı düzeyi yanık derecesi ile orantılıdır. Çocuklar ve kooperasyon kurulamayacak derecede ağır yanıklılar dışında yanığın derecelendirilmesi duyu muayenesi ile de yapılabilir. 1. derece yanık ağrılı, 2. derece yanıklar ise çok ağrılıdır. Tümüyle ağrısız bölgeler 3. veya 4. derece yanıktır (Resim 1, 2).



Resim 1. 20 yaşında erkek hastanın el sırtında 1. derece ve 2. derece yüzeyel alev yanığı.



Resim 2. 2 yaşında kız çocuğunun sağ elinde derin 2. ve yer yer 3. derece alev yanıkları.

Yanık derinliği böylece değerlendirilip, yüzey alanı da belirlendikten sonra, özellikle bir parmağı ya da tüm bileği çepeçevre ilgilendiren yanıklarda vasküler değerlendirme yapılmalıdır. Periferinde nabız alınamaması eğer sistemik hipotansiyonla açıklanamıyorsa dolaşım problemine bağlı olması olasılığı akılda tutulmalıdır. Bazı durumlarda iskemi nedeniyle şiddetli ağrı olabilir ve bunu yanık ağrısından ayırt etmek mümkün olmayabilir. Sinir hasarı hareket muayenesi ile anlaşılabilir. Ancak, şiddetli ağrılı elin hareketlerinde kısıtlılık olması beklenen bir durumdur. EMG'nin bu aşamada tanısal yararı olmaz. Erken cerrahi girişim düşünülen hastalarda vasküler hasar şüphesi varsa Doppler ile inceleme yapılması gereklidir.

Tedavi

Her iki elde veya birisinde çok küçük alanlarda üçüncü derece yanık, ya da geniş alanlarda 1-2. derece yanıkların ayaktan tedavisi uygundur. Ancak çok yaşlı olan hastaların veya bebeklerin, iki eli birden yanık ve evde bakacak kimsesi olmayan hastaların yanık derecesine bakılmaksızın hastaneye yatırılması gerekebilir.

Poliklinikte tedavi: Yanığın sabunlu su ile yıkanarak temizlenmesi ve patlamış büllerin debridmanı ile başlar. Parmak hareketlerini engellemeyen büllerin patlatılmaması gerekir. Derin yanıklar ve hastaneye yatırılarak bakım yapılan hastalar için geliştirilmiş Sulfamylon, Silvaden gibi ilaçların küçük pansumanlarda kullanılması aşırı tedavi ve sonuçta dirençli organizmaların yaratılması anlamına gelir. Nemli steril bezler ile kalınca pansuman ve splint uygulanması yeterlidir. Pansuman 72 saatte bir yenilenir. Bu şekilde tedavi ile 2. derece yüzeysel yanıklar iki haftada iyileşir ve yara enfeksiyonu riski çok azdır. Derin 2. derece yanıkların iyileşmesi biraz daha fazla zaman alabilir. Küçük alanlarda olan 3. derece yanıklar bu süre içerisinde kabuklanır. Bu kabuk kaldırılıp greft gereksinimi değerlendirilir. Ayaktan tedavilerde splint uygulanması iyileşmeyi hızlandırır ve kısa süreli olduğu için eklem katılığına yol açmaz. Splint uygulamalarında bilek 30 derece ekstansiyonda, metakarpofalangeal eklemler 70-90 derece fleksiyonda ve proksimal interfalangeal eklemler ekstansiyonda tutulmalıdır. Baş parmak için abduksiyon uygulanır. Streptokoksik enfeksiyon profilaksisi için oral penisillin verilir. Clostridium tetani profilaksisi için tetanoz rapeli yapılır. Askı ile el yukarıda tutulmalı, yatarken yastıkla desteklenerek elde ödem gelişmesi engellenmelidir.

Hastanede yanık tedavisi: Hastanın resusitasyonu ve genel durumunun stabilizasyonu sağlandıktan sonra, yanık el, kalp seviyesinden hafifçe yüksek bir düzeyde elevasyona alınır. Temizlik ve debridman yapılarak yanık derinliği, vasküler yapılar ve sinirlerin durumu değerlendirilir. Yanık alanları

topikal kemoterapötik ajanla sıvanarak açıkta bırakılır. Böylece parmakların hareket ettirilmesine olanak sağlanır. Koopere olamayan veya bilinci bozuk olan hastalarda ele fonksiyonel pozisyonda splint uygulanması gerekir.

Bütün eli çepeçevre ilgilendiren derin yanıklarda ilk 24 saatte yaralı bölgedeki nabızlar sık sık kontrol edilir. Dolaşım bozukluğu varsa eskaratomi gerekir. Eskaratomi ilgili parmaklara ve el sırtına, bütün kasları, vasküler yapıları ve sinirleri basıdan kurtaracak derinlikte, midlateral planda yapılır. Eskaratomi hasta yatağında elektrokoter ile yapılabilir. Mikrohemostaz için trombin emdirilmiş steril bezler kullanılabilir. Eskaratomi sonrası rahatlayan dolaşım nedeniyle sekonder kanamalar olabilir. Bunların kontrolü koter ile yapılır. El bileğinde yapılacak insizyonlarda ulnar siniri korumak amacıyla eskaratomi medial kondilin anteriorundan yapılır. Parmaklardaki yanık çok derin ise eskaratomi insizyonunu parmağın iki yanında yapmak gerekebilir. Parmağın bir tarafına yapılan eskaratomiden sonra uygulanan doppler incelemede, akımın düzelmediği tesbit edildiği takdirde parmağın diğer tarafına da rahatlatıcı insizyon yapılmalıdır. İnsizyonun derinliği fasyayı içermeli ancak kas-sinir paketini açığa çıkarmamalıdır. Parmakların venöz drenajının büyük bölümü yüzeysel venlerle sağlanır. Bu venler derin yanıklarda sıklıkla olaya katılmış olduklarından venöz dönüş çok ince derin venler tarafından sağlanmaya çalışılır. Eskaratomi, bu venlerin dilatasyonuna olanak vererek venöz yetmezliğe sekonder parmak kaybını önlemede yarar sağlar. Elektrik yanıklarında ve subfasiyal ödemi olanlarda median ve ulnar siniri kanallarında dekomprese etmek gereklidir.

Elin dorsal bölgesindeki yanıkların tedavisinde 3 tedavi seçeneği vardır. Birinci seçenek topikal proteolitik enzim uygulamasıdır. Bu en basit ve en çok başvurulan tedavidir. Travase, eskarın hızla kaybolmasını ve dokunun kısa sürede iyileşmesini sağlar. Derin 2. derece yanıklarda, birinci seçenek olarak 24 saatlik uygulamadan sonra split-thickness greftleme yapılan olgularda greft başarıları % 100'dür. Bir hafta sonra el fonksiyonlarında % 90 geri dönüş ve yara iyileşmesi sonrasında % 0 hipertrofik skar gelişimi bildirilmiştir. 3. derece yanıklarda full-thickness greftleme yapılması gerekir. 4. derece yanıklarda bu tedavinin yeri yoktur. İkinci seçenek topikal kemoterapötikler ve gerekirse greftleme, üçüncü seçenek ise erken eksizyon ve greftlemedir. 3. derece yanıklarda erken eksizyon ve greftleme konusu tartışmasız kabul görünürken ikinci seçenek ile üçüncü seçenek tedaviler, derin ikinci derecede yanıklarda bir çok araştırmacı tarafından irdelenmiştir. Her iki tedavinin uzun dönemdeki sonuçları eşit bulunmuştur.

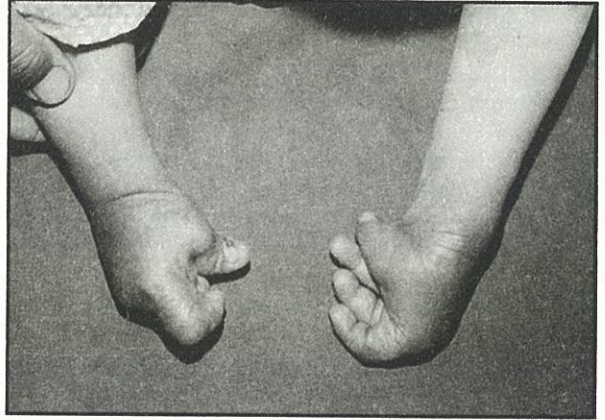
Eğer vücudun başka yerlerinde yanık yoksa hastanede kalış süresi erken greftlemede daha kısadır (5,6). Derin canlı dokular ile daha yüzeydeki yanık

doku arasında bir staz zonu olduğuna inanılır. Bu zon ya canlılığını yitirir ya da uygun ve erken tedavi ile kurtarılır. Bu zon tehdit eden en önemli faktör yoğun kontaminasyon ve enfeksiyondur. Ölü dokuların kısa süre içinde ortamdaki uzaklaştırılması erken greftleme yöntemi ile sağlanır. Hangi tedavi uygulanırsa uygulansın mutlaka uyulması gereken kural; iyileşmeyi geciktiren ödem ve enfeksiyonu engellemektir. Yanığın iyileşmesi geciktikçe anatomik veya skar komplikasyonları nedeniyle rekonstrüktif cerrahi gereği de artar. Tedaviye karar verilirken hastanın yaşını da göz önünde bulundurmak gerekir. İleri yaşta olan ve hassas el fonksiyonlarına gereksinimi olmayan insanların 2. derece derin veya 3. derece yanıklarında konservatif tedaviye öncelik verilmelidir. Erken eksizyon ve greftleme, uzun süreli genel anestezi ve bunun yaratacağı riskler nedeniyle yaşlı bir hasta için yaşamsal sorunlar yaratabilir. Genç hastalar için de tersi geçerlidir. 4. derece yani tendon ve/veya kemikleri ilgilendiren yanıklarda erken dönemde hangi tedavi uygulanırsa uygulansın kalıcı deformite kaçınılmazdır.

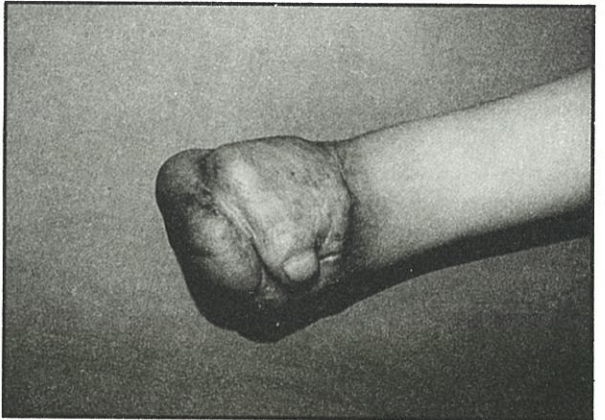
Eksizyon ve greftleme gerektiren yanıklarda bu girişim en kısa zamanda planlanarak uygulanmalıdır. Hastanın vital bulguları kontrol altına alındıktan sonra girişim en geç 72 saat içinde yapılmalıdır. Eksizyon tekniği tanjansiyel veya fasyaya doğru derinlemesine olmalı, vital dokuya kadar inilmelidir. Turnike uygulandığı takdirde elevasyon yapılmadan el dermatomu ile yanık doku kesilir. Dermiste noktasal kanamalar görülünceye kadar nekrotik dokular çıkarılır, gerekirse full thickness eksizyon yapılır ve kanamalar koterize edilir. Bu noktadan sonra kısmi derin yanıklarda pansumanla sekonder iyileşme bir tercih olabilir. Diğer seçenek hemen greftlemedir. Eğer hemostatik problemi varsa 24 saat sonra greft uygulanabilir. Sıklıkla önerilen tedavi hemen greft konulmasıdır. Sekonder iyileşme, derin dermal elementlerden geliştiği için gecikir ve hipertrofik skar ihtimali yüksektir. El sırtında full-thickness veya parsiyel intermediate deri greftleri kullanılır. Kanama problemi varsa grefte 3/2 oranında mesh uygulanır, böylece kan-serum drenajı sağlanır. Bu tür greftler transvers boyutta yerleştirilerek parmak sırtlarında skar gelişimi engellenebilir.

Tam tabaka yanıklarda eksizyon fasyaya kadar yapılır. Turnike ve elevasyon birlikte uygulanmalıdır. El sırtında eksizyon esnasında paratenon ve dorsal venöz ağ korunamaz ise kronik ödemli el kaçınılmaz olarak gelişir. Paretonun extensor tendonlar üzerinden soyulması iyileşme sırasında yapışıklıklara ve sonuçta hareket kusurlarına yol açar. Parmakların volar kenarlarında eksizyon mümkün olduğu kadar mid-lateral sınırı aşmadan yapılmalıdır. Aksi takdirde longitudinal kontraktür gelişme riski artar. Veb bölgelerindeki tüm insizyon ve eksizyonlar V şeklinde yapılmalıdır. Açığa çıkan eklem kapsülünün üzeri greftlenmemeli, sekonder

iyileşmeye bırakılmalıdır. Greftlemeden sonra metakarpofalangeal eklemler tel ile 90 derece fleksiyonda fikse edilir, interfalangeal eklemler ise çok hafif fleksiyonda bırakılır. El sırtında greftlenecek alanı küçültmek için bileğe ekstansiyon uygulanır, parmak eklemleri de nötral pozisyonda tutulursa çok ciddi geç komplikasyonlar gelişir. Bu nedenle bilek fleksiyonda tutularak greftleme ve fiksasyon yapılır. Kullanılan splintler 1 hafta sonra çıkarılarak fizik tedaviye başlanır. İmmobilizasyon katılığı gelişme riski 7 günden fazla tutulan fiksasyonlarda vardır. Bu süre içinde komplikasyonsuz greftlerin iyileşmesi için yeterlidir. Postoperatif ilk 1 ay içinde iki kez fizik tedavi gerekir. Jobst eldiven hipertrofik skar gelişimini engelleme açısından yararlı bulunmuştur. Gerekli olduğu takdirde bu süre içerisinde yeniden splint uygulanabilir. Grefti yumuşatmak ve kurummasını engellemek için iyi bir cilt bakımı da gereklidir. Gündüz kazanılan fonksiyonların gece kaybedilmemesi için gece splintlerine gerek olabilir. Elin hem iç hem de dış yüzünde yanığı olan has-



Resim 3. 1.5 yaşında kız çocuğunda, kızgın sobayla temas sonrası avuç içi yanıklarının yetersiz ve yanlış tedavisi sonucu gelişen kontraktür deformiteleri.



Resim 4. 12 yaşında bir erkek çocukta 4 yıl önce kızgın yağ dökülmesine bağlı el yanığının spontan iyileşmesi ile gelişen ve tüm parmakları ilgilendiren fleksiyon kontraktürleri.

talarda iki ayrı fonksiyona yönelik ve dönüşümlü splint uygulaması şarttır.

El yanıklarından sonra en sık gelişen komplikasyonlar; hipertrofik skar, parmak aralanındaki vebelerde çekilmeler, düğme basan parmak deformitesi, baş parmakta addüksiyon kontraktürü, proksimal interfalangeal fleksiyon ve metakarpofalangeal eklemlerde hiperekstansiyon deformitesidir.

Hastanın kendisini en rahat hissettiği pozisyon maksimal deformitenin oluşacağı pozisyonudur (Resim 3,4). Bu nedenle el yanıklarında mutlaka uygun atelleme yapılmalıdır. Yanık iyileşmesini takiben uygun fizik tedavi ve baskılı eldivenler kullanılarak hipertrofik skarlar önlenmeye çalışılmalıdır. Bu tedavilere rağmen ortaya çıkabilecek kontraktürlerin sabit deformiteye yol açmadan cerrahi tedavileri gerekir. Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi yöntemleri ile tedavi edilmiş hastalarda da ameliyat sonrası atelleme, fizik tedavi ve baskılı eldiven kullanımını konservatif yöntemler ile tedavide olduğu gibi uygulanır (7-9).

YÜZ YANIKLARI

Akut yanık tedavisinin amacı, yanığa bağlı yaşamsal fonksiyonların kaybını önlemek ise de; yüz yanık tedavisine ileride oluşabilecek deformiteler düşünülerek başlanmalıdır. Yüz yanıkları çok hafiften çok ağır derecelere uzanan deformitelere yol açabilirler. Görmenin korunması, ağız-dudak, burun fonksiyonlarının devamlılığı, doku kaybının en aza indirgenmesi, kondritten ve boyun kontraktürlerinden korunmak en önemli amaçlardır (9). Yüz yanıklarında açık yara bakımı tercih edilir. Yüz yanığı bakımında doktorlar kadar hemşireler, fizik tedavi uzmanları, psikologlar ve diyetisyenler de yer almaktadır.

Yanık ilk anda bol serum fizyolojik ile yıkanır. Bu pansuman sırasında analjezi gerekebilir. Lokal antibiyotik ajanlar gerekli değildir, ancak tüm hastalara tetanoz profilaksisi yapılmalıdır. Alev yanıklarında, özellikle burun kıllarında da yanık gözleniyorsa inhalasyon yaralanmasından şüphelenilmelidir. Mukozalarda zedelenme, üst solunum yolu tıkanıklığı, trakeobronşit, pnömoni gibi komplikasyonlar gözden kaçmamalıdır. Ayrıca sadece yüz ve boyunda oluşacak ödem nedeniyle de solunum problemlerinin olabileceği unutulmamalıdır (10).

Yüz yanıklarının tedavisi genelde çok sayıda girişimi ve yıllar süren bir tedavi dönemini gerektirir. Erken dönemde yapılan tedaviler daha sonra ortaya çıkabilecek yüz deformitesinin derecesini ve gerekecek onarımı etkileyebilir (Resim 5, 6). İkincil girişimlerin zamanlaması hastanın yaşı, sosyal durumu gibi faktörlere bağlı olmakla birlikte, özellikle fonksiyonu etkileyecek deformitelerin gelişmesine bağlıdır. Yüzde göz kapağı, dudak, ağız kenarları ve boyunda olan skarlar kontraktüre yol açıyor ise



Resim 5. 2 yaşında kız çocuğu. Yüzde alevle bağlı 2. derece yüzeysel ve yer yer 2. derece derin yanıkta 1. haftadaki görüntüsü.



Resim 6. 4 ay önce soba parlaması sonucu alevle yanmış 1 yaşında kız çocuğu. Yanık spontan epitelizasyon ile uygun olmayan şekilde iyileşmiştir. Her iki göz kapağında ektrapiyonların varlığı, total burun kaybı, dudakların tamamen yandığı, gingivaların ortaya çıktığı, boyunda kontraktür geliştiği ve tüm yüzde hareketsiz skar dokusuna bağlı maske görüntüsünün olduğu görülmektedir.

erken girişim yapılmasını gerektirirler. Kontraktüre yol açmayan skarlar daha uzun bir süre takip edilebilirler. Kontraktürlerin oluşmadığı durumlarda uygun splintleme ve lokal steroidler gibi konservatif

tedaviler ile yanık skarlarının olgunlaşması için bir yıllık bir dönem bekleyip ikincil tedavileri sonra yapmak daha başarılı sonuçlar sağlamaktadır.

Yüz doğal hatlar, katlantılar ve deri yapısı nedeniyle bazı estetik ünitelere ayrılır. Cerrahi tedaviler planlanırken bu ünitelere dikkat edilmesi daha iyi estetik sonuçlar verir. Büyük alanların rekonstrüksiyonunda split-thickness deri greftleri kullanılırken daha küçük sahalar için full-thickness deri greftleri kullanılır. Donör alan planlanırken yapısı ve rengi alıcı sahaya yakın bölgeler kullanılmalıdır. Bu bölgeler kulak arkası ve supra-klaviküler bölgelerdir. Çocuklarda karnın bölgesinden geniş full-thickness deri sağlamak mümkündür. Deri grefti donör sahası olarak daha sonra onarımda kullanılması olası flep donör sahaları kullanılmamalıdır. Flepler genelde, burun, kaş, kulak gibi yapıların onarımında ve boyun kontraktürlerinin açılmasında tercih edilirler. Sağlıklı alanlarla çevrili küçük skarlar eksizyon ve primer kapama ile çıkarılabilir. Primer kapamaya uygun olmayan geniş skarların çıkarılmasında ve donör saha olarak genişletilmeye uygun sağlıklı alanların varlığında doku genişleticileri ile genişletilen deri flepleri kullanılabilir.

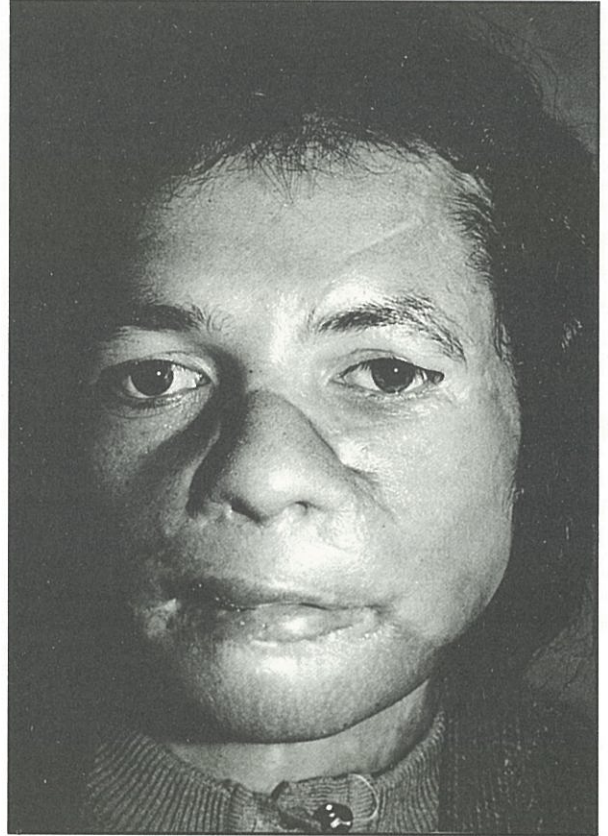
Skalp yanıkları çocuklarda erişkinlerden daha fazla görülür ve yanık tedavisi sonrası alopesi sorun oluşturur (11). Periostun sağlam olduğu yanıklarda erken tedavi deri greftlemesi ile yapılır. Periostun sağlam olmadığı, kemiğin açık olduğu yanıklarda lokal flepler ve/veya uzak flepler ile akut tedavi tamamlandıktan sonra doku genişleticiler kullanılarak saçsız sahalar kapatılmaya çalışılır.

Kulak yanıklarında doğrudan termal hasara bağlı olmasa bile oluşacak enfeksiyon süpüratif kondrite neden olabilir (12). Ortaya çıkan enfeksiyon sonucunda da kıkırdakların tamamen kaybedilmesi veya çok deforme olması söz konusu olacaktır. Bu durumu önlemek için sistemik antibiyotik tedavisi ve lokal yara debridmanı ve pansumanı, erken greftleme, yumuşak sargı uygulanması uygundur. Kıkırdağın doğrudan açıkta olduğu durumlarda ise temporoparietal fascia flebi ve deri grefti ile onarım yapılabilir. Ortaya çıkabilecek diğer kulak deformitelerine göre değişik onarım yöntemleri kullanılabilir.

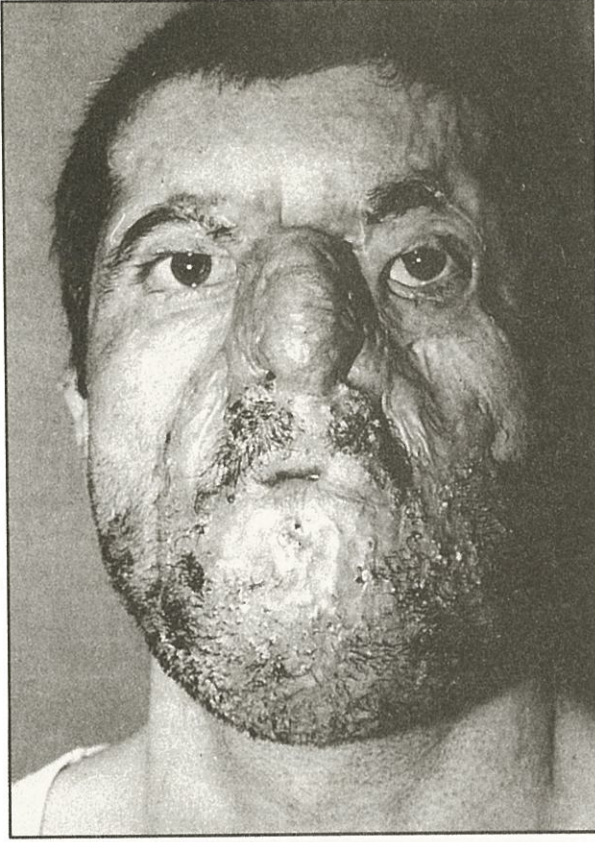
Yanığa bağlı kaş kayıplarında kadın hastalar kalem ile kamuflaj yapabilirken erkek hastalarda rekonstrüksiyon önem kazanmaktadır (13). Açık



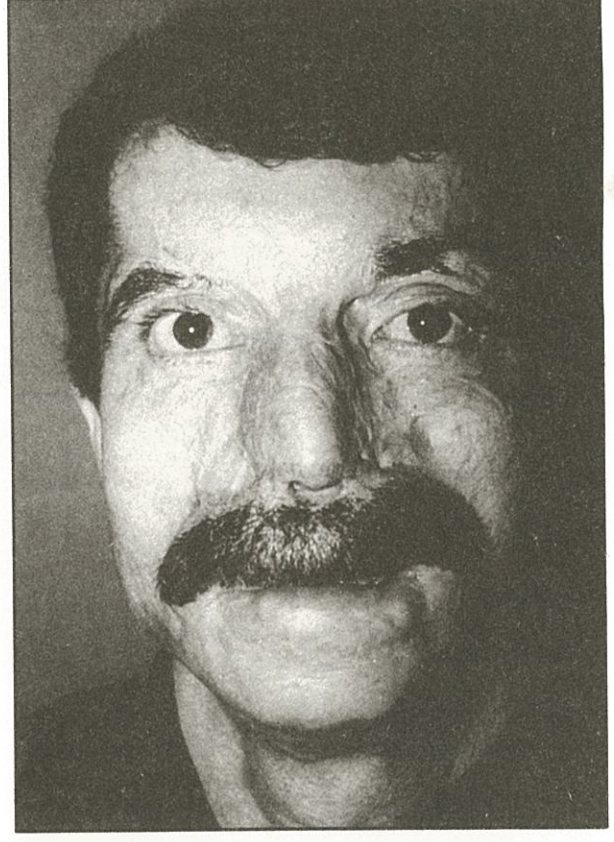
Resim 7. 2 yaşında epileptik, tandıra düşerek yanan hastanın sol yanak, çene, burundaki yanıkları greftlenerek iyileştikten 1 ay sonraki görüntüsü.



Resim 8. Aynı hastaya serbest scapular flep ile onarım yapıldıktan 1 yıl sonraki görüntüsü.



Resim 9. 22 yaşında erkek hastanın alev yanığından 5 ay sonra immatür hipertrofik skarlar, burun delikleri ve ağızdaki daralma görünümüdür.



Resim 10. Aynı hastanın üst dudağı bipediküllü skalp flebi, alt dudağı full-thickness deri grefti ile onarım yapıldıktan 1 yıl sonraki görünümü. Skar dokularında maturasyon da gözlenmektedir.

renkli hastalarda tatuaj ile kaş görüntüsü oluşturulabilir. Koyu renkli hastalarda ve özellikle erkeklerde kaş onarımında mikro veya şerit halinde saç greftleri kullanılabilir gibi vaskülarize saçlı deri ada flepleri de kullanılabilir.

Göz kapağı yanıkları ayrı bir önem taşırlar (14). Korneanın korunması ve göz kapağı hareketlerinin devamlılığının sağlanması şarttır. Birkaç saat içinde göz kapaklarında oluşacak ödem muayeneyi zorlaştırır. Antibiyotikli göz damlaları ve pomadları ile bu dönemde korneanın korunması gereklidir. Göz kapaklarına deri grefti ile onarım yapılsa veya yapılmasa da uzun süreli tarsorafi genellikle gerekir. Bu göz kapağı fonksiyonlarının korunmasında çok önemli bir noktadır. Full-thickness deri greftleri göz kapağının onarımında tercih edilir. Geç dönemde oluşabilecek ekтроpiyonu önlemek için yara matürasyonu tamamlanuncaya kadar aylarca dikkatle uygulanacak basılı tedavi, masaj ve maskeler gereklidir.

Burun yüzde en belirgin yapıdır, yanık sonrasında kötü iyileşen burnun estetik ve rekonstrüktif açıdan tedavisi oldukça zordur (15). Burun deliklerinin daralmasına bağlı solunum problemlerini önlemek

için mutlaka uygun stentler kullanılmalıdır. Daha derin yanıklarda veya enfeksiyona bağlı olarak subtotal veya total burun kayıpları ortaya çıkabilir. Oluşacak deformiteye göre uygun flepler ile onarım yapılır (Resim 7, 8). Hipertrofik skarlar ve bantlar için Z-plastiler ve deri greftleri kullanılabilir.

Ağız ve dudaklarda oluşan yanıklar mikrostomi ile sonlanıp hastanın yemek yemesine engel olabileceği gibi mukozaların dışa dönmesine neden olacak cilt kontraktürleri sonrası makrostomiler ve oral inkontinans da gözlenebilir (Resim 9, 10). Bunları önlemek için erken cerrahi girişimler ve erken splintlemeler gereklidir (16). Graft uygulamasından sonra 5-7 gün kadar hasta ağızdan beslenmemeli, özel besleme tüpleri ve sıvı gıdalar ile beslenmelidir. Hastaya konuşma sırasında yapacağı ağız hareketlerini en azda tutması ve splintleme önerilir.

Full-thickness boyun yanıkları splint ile desteklenirse de boyun kontraktürlerinin oluşması kaçınılmazdır. Kontraktürleri en azda tutabilmek için erken cerrahi onarımları takiben hastaya mutlaka boyunluk kullanması önerilir (17). Hastanın yatarken yastık kullanmaması, omuz altına yastık kona-

rak boyunun hiperekstansiyonda tutulması tercih edilir. Cerrahi onarımda kontraktürlerin tekrar oluşmasını önleyebilmek amacıyla flepler tercih edilir.

Yüz yanıklarının tedavisinin zorluğu, tedavi sonrası hastanın yanık öncesi görünümüne tamamen ulaşamayacağı, tedavinin amacının fonksiyonel deformitelerin oluşmasını önlemek ve kabul edilebilir bir estetik görüntüyü sağlamak olduğu hastaya gerçekçi olarak anlatılmalıdır. Akut yanık tedavisinden sonra oluşabilecek deformiteler için çok sayıda cerrahi girişimin gerekebileceği belirtilmelidir. Deformiteler yanığın derecesine, lokalizasyonuna, hastanın yaşına, sosyokültürel seviyesine ve tedaviye uyumuna bağlı olarak gelişecektir. Hipertrofik skarları önlemek için triamcinolon içeren pomadlar ile masajlar, uygun baskı sağlayacak maskeler-splintler ve fizik tedavi yara matürasyonu tamamlanana kadar aylar boyunca kullanılmalıdır. Bu tedaviye uyum ileride gerek duyulacak girişim sayısı ve niteliğini etkileyecektir.

KAYNAKLAR

1. Barron JE, Evans DM. The practice of hand surgery. 2nd ed. Blackwell Scientific Publications, 1989.
2. Frist W, Ackroyd F, Burke J, et al. Longterm functional results of selective treatment of hand burns. *Am J Surg* 1985; 149: 516-21.
3. Salisbury RE, Dingeldein PG. The burned hand and upper extremity. In: *Operative Hand Surgery*. Green DP, (ed). 3rd ed, New York, Churchill Livingstone 1988: 2007-31.
4. Fissette J, Onkelinx A, Fandi N. Carpal and Guyon tunnel syndrome in burns at wrist. *J Hand Surg* 1981; 6: 13-8.
5. Levine B, Sorinek K, Peterson H, et al. Efficacy of tangential excision and immediate autografting of deep second degree burns of the hand. *J Trauma* 1979; 19: 670-9.
6. Janzekovic Z. A new concept. Early excision and immediate grafting burns. *J Trauma* 1970; 10: 1103-11.
7. Pribaz JJ, Pelham FR. Use of previously burned skin in local fasciocutaneous flaps for upper extremity reconstruction. *Ann Plast Surg* 1994; 33: 272-80.
8. Ostrowski DM, Feagin CA, Gould JS. A three-flap web-plasty for release of short congenital syndactyly and dorsal adduction contracture. *Am J Hand Surg* 1991; 16: 634-41.
9. Feldman JJ. Facial burns. In: *Plastic Surgery*. McCarthy JG, (ed). Philadelphia, W.B. Saunders 1990: 2153-231.
10. Antonyshn O, Gruss JS, Zuker R, et al. Tissue expansion in head and neck reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1988; 82: 58-68.
11. Paletta FX. Surgical management of the burned scalp. *Clin Plast Surg* 1982; 9: 167-73.
12. Brent B, Byrd HS. Secondary ear reconstruction with cartilage grafts covered by axial, random, and free flaps of temporoparietal fascia. *Plast Reconstr Surg* 1983; 72: 141-51.
13. Pensler JM, Dillon B, Parry SW. Reconstruction of the eye brow in the pediatric burn patient. *Plast Reconstr Surg* 1985; 76: 434-9.
14. Burns CL, Chylack LT. Thermal burns: the management of thermal burns to the lids and globes. *Ann Ophthalmol* 1979; 11: 1358-64.
15. Spear SL, Kroll SS, Romm S. A New twist to nasolabial flap for reconstruction of lateral alar defects. *Plast Reconstr Surg* 1987; 79: 915-20.
16. Feldman JJ. Secondary repair of the burned upper lip. *Perspect Plast Surg* 1987b; 1: 31-7.
17. Kobus K, Stepniewski J. Surgery of post-burn neck contractures. *Eur J Plast Surg* 1988; 11: 126-36.

Tümör belirleyicileri

Dr. İbrahim H. Güllü

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji Ünitesi Doçenti

Tümör belirleyicileri (TB), tümör hücrelerinden salındığı düşünülen tanı, tedaviye cevabı değerlendirme, izlem ve rekürensleri saptamada rolleri olan biyolojik ajanlardır. TB'nin kullanımı, geçen yüzyılın ortalarına kadar uzanır. İlk olarak 1847'de Henry Benje Jones idrarda ismiyle anılan proteini, 1867'de de Michael Foster kanda ve idrarda amilaz enzimini TB olarak kullandılar(1,2).

Bu yüzyılın başlarında prostat kanserlerinde asit fosfataz, kemik tümörlerinde alkalin fosfataz TB olarak kullanılmaya başlandılar (3). 1960'lı yıllarda alpha-fetoprotein (AFP) ve carcinoembriyonic antigen (CEA)'in bulunmalarıyla TB konusunda yapılan araştırmalar hız kazanmış ve kısa zaman aralıklarıyla hemen tüm kanserlerle ilgili çok farklı yapı ve sayıda TB tanımlanmaya başlanmıştır. Bu TB'nden günümüzde kullanılanlar gruplar halinde sınıflandırılarak Tablo 1'de özetlenmeye çalışılmıştır(3-5).

TB'nin ortaya çıkması veya kanda seviyelerinin artması birkaç mekanizmayla açıklanır (6-7):

- 1- Transforme olmuş tümör hücrelerinde normal hücresel proteinlerin artmış konsantrasyonu (enzimlerin, hormonların artması)
- 2- Hücre yüzeyinde bulunan normal moleküllerin yapılarının değişmesi
- 3- Fetal dokularda bulunan bazı proteinlerin tümör hücrelerinden salınır hale gelmesi. (onkofetal antijenler).
- 4- Viruslarla indüklenmiş tümörlerde, tümör hücre yüzeyinde viral-sellüler proteinlerin ekspresyonu.

- 5- Yabancı genetik yapının (Örn:DNA virusu) tümör hücre genomuna yerleşmesi sonucu yabancı proteinlerin sentezi.

Onkolojide TB'nin genel kullanma alanları birkaç maddede özetlenebilir (4,8):

- 1- Tümör tanısı ve ayırıcı tanısı,
- 2- Yayılım derecesinin saptanması,
- 3- Prognozun belirlenmesi,
- 4- Tedaviye cevabın izlemi,
- 5- Relapsın erken teşhisi,
- 6- Metastazların yerinin TB'ne karşı radyoaktif madde ile işaretlenmiş antikor kullanarak tayin edilmesi (Radyoimmünosintigrafi),
- 7- Radyoaktif madde bağlanmış antikor kullanılarak, TB vasıtasıyla tedavi uygulaması (Radyoimmünoterapi).

TB'nin tarama testi olarak kullanımı genellikle önerilmez ve özel bazı durumlar haricinde TB'nin tanı koydurucu etkisi tartışmalı bir konudur. Bazı TB'nin özellikle benign hastalıklarda da yükselebilmeleri spesifitelerini dolayısıyla tanı koydurucu özelliklerini azaltmaktadır. Bu arada TB'nin yükseldiği benign hastalıkların bilinmesi ayırıcı tanı açısından klinisyeni yönlendirir. Ayrıca hastada böbrek veya karaciğer hastalığı varsa bazı belirleyicilerin klerensi azalmış olacağından normalden yüksek bulunabilecekleri akılda tutulmalıdır (5,9).

TB genellikle serumda ve dokuda bakılır. Ancak bizim yaptığımız bir araştırmayla effüzyonlarda TB bakılmasının önemi ve serum düzeylerine göre daha anlamlı olduğu belirgin şekilde ortaya konmuştur (10).

Bu belirleyicilerin ideal bakılma yeri, şekli ve yöntemlerinde tartışmalar olduğu gibi sensitivite ve spesifite konusunda da farklı sonuçlar ve tartışmalar devam etmektedir. Ancak ideal bir TB'nin sahip olması gereken özellikler bilinmeli ve bu özelliklere sahip TB sentezi hedeflenmelidir. **Bu özellikler kısaca şöyle özetlenebilir (11):**

1. Sadece belli bir tümör dokusu tarafından üretilmeli; yani tümör tipine spesifik olmalı.
2. Subklinik tümörleri tesbit edebilecek kadar sensitif olmalı.
3. Konsantrasyonu tümörün yaygınlığıyla korele olmalı.
4. Çalışılacak örnek kolay alınmalı ve ölçüm tekniği hızlı, ucuz ve güvenilir olmalı.

Halen bu özelliklerin tümüne sahip bir TB üzerinde fikir birliği yoktur. Ancak yine de birçok TB; kliniklerde sıklıkla bakılmakta, tanıda olmasa bile ayırıcı tanıda, cevabı belirlemede, takipte ve relapsı saptamada yararlı olmaktadır.

Bu yazıda Tablo I'de özetlenen TB'nin önemli olanları tek tek ele alınacaktır.

KARSİNOEMBRİYONİK ANTİJEN (CEA)

Onkolojide en çok kullanılan TB'dir. İlk kez 1965 yılında Gold ve Freedman tarafından, insan kolon karsinoma hücrelerinin tavşanlara verilerek hazırlanan antikorun kullanımı ile gösterilmiştir. Yaklaşık 200 KD ağırlığında ve %55 karbonhidrat içeren bir β - glikoproteindir. Karaciğer tarafından metabolize edilir. Dolaşım yarı ömrü 1-7 gündür (12,13). Gen klonlama teknikleri ile 668 omi-noasitten oluşan, 7 bölgeyi tek bir polipeptid zincir olduğu anlaşılmıştır ve geninde 19. kromozomun uzun kolunda lokaline olduğu belirlenmiştir(14).

CEA gen ailesi 2 alt gruptan oluşmaktadır; CEA ve pregnancy spesifik β 1- glikoprotein (PSG). CEA alt grubunda 3 komponenti vardır; CEA, non-spesifik cross-reacting antigen (NCA) ve bilary glycoprotein 1 (BGP 1). CEA, NCA, BGP1 anti-genik yapıları, N-terminallerin de ve immün globulin benzeri domainlerinde yüksek düzeyde

(%90) aminoasit homolojisi gösterirler (15). CEA düzeyini etkilemesi açısından NCA ve BGP1 esk-presyonları da normal ve tümörlü dokularda araştırılmaktadır (16).

Normal insanların çoğunluğunda dolaşımda düşük düzeylerde CEA mevcuttur. CEA düzey tayininde kullanılan immünolojik teknikler içinde sensitivite ve spesifitesi en yüksek olanlar monoklonal antikorlarla yapılan sandviç teknikleridir (NCA ve BGP1 ile çapraz reaksiyon vermezler) (15,16).

Üst düzey olarak genellikle 2.5 ve 5.0 ng/ml kullanılır. Normal populasyonun yaklaşık %95'inde CEA düzeyleri 5 ng/mL'nin altındadır (17).

CEA serum düzeyleri gastrointestinal sistem kanserli (kolorektal, pankreas, mide) hastaların çoğunda yüksek olarak bulunmuştur(18,19). Ayrıca meme, akciğer over, mesane, prostat kanserlerinde de yükseklebilmektedir(17-19).

CEA'nın en popüler olduğu kanser, kolorektal kanserlerdir. Evrelere göre bakıldığında Dukes A'da %5, B'de %25, daha ileri evrelerde ise %70'e varan oranda pozitiflik söz konusudur (20).

Serum düzeylerinin yanında plevral ve peritoneal sıvıdaki yükselmeleri de tanı ve ayırıcı tanıda kullanılmaktadır (10,21,22).

CEA; malign olmayan akciğer, karaciğer hastalıklarında, inflamatuvar barsak patolojilerinde yükseklebilmektedir (17,19). Sigara içen kişilerde de düzey yüksek bulunabilmektedir(23). Erkeklerde ve yaşlılarda konsantrasyonların daha yüksek çıktığı da bildirilmiştir. (24,25) Benign hastalıklarda genellikle düzey 10 ng/ml'yi aşmaz.

Yalancı pozitif ve negatif durumların olabilmesi nedeniyle serum CEA düzeyleri tek başına kanser tanısının konması veya dışlanması için yeterli değildir. Klinik ve diğer laboratuvar testleri ile birlikte yorumlanması gerekir. Ancak tanı sırasında bakılan CEA düzeylerinin özellikle kolorektal ve meme kanserlerinde prognozun belirlenmesinde önemli olduğu da gösterilmiştir (8,9). Ayrıca uygulanan tedaviler sonrasında, tedaviye cevabın tayini ve takipte erken rekürrensleri ve metastazları belirlemede çok değerli bir test olduğu kabul edilmektedir. Bu amaçla en sık kullanılan ve bilinen en iyi noninvaziv takip yöntemidir (11,26).

Tablo 1. Tümör belirleyicileri ve ilişkili oldukları tümörler

	Tümör Belirleyici	İlişkili Tümörler
A	Onkofetal proteinler	
	CEA	Kolorektal, akciğer, meme, pankreas, mide
	AFP	Karaciğer, germ hücreli tümörler
B	Plesental antijenler	
	hCG*	Koryokarsinom, germ hücreli tümörler
	Plesental laktojen	Trofoblastik tümörler, over
C.	Tümör Antijenleri	
	CA 19-9	Pankreas, mide, kolorektal
	CA 125	Trofoblastik tümörler, over
	CA 15-3	Meme
	CA 72-4	GlS, akciğer, meme, over
	CA 195	GlS
	CA 50	GlS
	TAA*	Skuamoz hücreli kanserler
	TPA*	Karsinomların çoğu
	PSA*	Prostat
	Du-Pan-2	Pankreas, mide, karaciğer, safra yolları
	MCA	Meme
	M29	Meme
	CA 242	Meme
	CA 549	Meme
	Cyfra 21-1	Skuamoz hücreli akciğer, servix
C.	Enzimler	
	Nöron-spesifik enolaz	Küçük hücreli akciğer, Troid medüller, nöroblastom
	Tdt*	ALL
	PAP*	Prostat
	Alkalin fosfataz	Kemik metastazları
	5-Nükleotidaz	Karaciğer metastazları
	Plasental alkalin fosfataz	Meme, over, uterus
	Galaktozil transferaz	Kolon, over
	Lizozim	Lösemi
	Renin	Böbrek, küçük hücreli akciğer
	LDH	Lösemi, lenfoma, testis
E.	Hormonlar	
	Kortizol	Surrenal tümörler
	Kalsitonin	Troid medüller karsinom
	Katekolaminler	Nöroblastom, feokromasitom
	Parathormon	Paratroid, akciğer epidermoid
	ADH*	Küçük hücreli akciğer
	Gastrin, glukagon, insulin somatostatin, VIP*	Pankreas endokrin
	GH*	Akciğer, mide
	Eritropoietin	Böbrek
	Estradiol	Over
	Prolaktin	Hipofiz
	Serotonin	Karsinoid tümör
F	Diğerleri	
	β 2 mikroglobulin	M.myeloma, lenfoma
	Immünglobulinler	M.myeloma
	Bombesin (GH-RF)	Küçük hücreli akciğer
	Hidroksiprolin	Kemik metastazları
	Nörofizin	Küçük hücreli akciğer
	Ferritin, neopterin, poliaminler	Çeşitli tümörler

CEA: Carcinoembryonic antigen; AFP: Alfa-fetoprotein; hCG: human Chorionic Gonadotropin TAA: Tumor associated antigen; TPA: Tissue polypeptide antigen; PSA: Prostate specific antigen; Tdt: Terminal deoxyribonucleotidyl transferase; PAP: Placental alkaline phosphatase; ADH: Antidiuretic hormone; VIP: Vasoactive intestinal polypeptide; GH: Growth hormone;

ALFA-FETOPROTEİN (AFP)

İlk olarak 1963 yılında hepatomalı hastaların serumundan izole edilen 70 kDa ağırlığında bir glikoproteindir (27). Fetal dokularda yüksek düzeylerde bulunur ve gebeliğin 12-14 haftalarında fetal serumda pik seviyeye ulaşır. Fetal serum düzeyleri 67-3000 ng/ml düzeylerindedir ancak doğumdan 1 yıl sonra 3ng/ml civarına düşer. Çünkü 4. kromozomun uzun kolunda yerleşmiş olan AFP geni doğumdan sonra baskılanır (28).

Serumdaki normal düzeyi 5 ng/ml altındadır. En sık hepatosellüler karsinomalarda yükselir (%70-90). Tümör çapı ile AFP düzeyi arasında pozitif bir korelasyon gösterilmiştir (29). Hepatomanın gelişebileceği düşünülen bazı benign hastalıklarda (kronik hepatit, siroz, hemakromatozis) AFP takibi yapmanın faydasını öne sürenler vardır. Asemptomatik dönemde, AFP yüksekliği nedeniyle yakalanan hepatoma vakalarının cerrahi ve tıbbi tedaviyle iyileşme şanslarının yüksek olduğu savunulmaktadır. Bunun yanında bu tip hastaları AFP bakarak taramanın hastanın yaşam süresini etkileyecek kadar erken tanıya imkan sağlamadığını öne sürenler de vardır (30,31). İki hafta aralıkla yapılan ölçümler tanısız doğruluğu artırır. AFP düzeyinin prognoz ile ilişkisi tam olarak gösterilememiştir. Hepatosellüler karsinomlu hastanın cerrahi rezeksiyonu veya kemoteropisi sonrasında AFP bakılması tedaviye cevabın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (32).

Hepatoma dışında 2.sırada germ hücre tümörlerinde yükselmektedir (%75). Erkeklerde testis ve testis dışı non-seminomatöz ve kadınlarda da genellikle over kaynaklı germ hücreli tümörlerde yükselmektedir (33). AFP özellikle tedaviye cevap ve hasta takibinde FDA tarafından da onaylanmış bir TB'dir.

ConcovalinA (Con A)-Sepharose bir lectin'dir ve AFP'nin carbohydrate eklerine göre moleküler varyantlarını ayırt etmeye yaradığı gösterilmiştir. Yolc-sac kökenli AFP, karaciğer kökenliden farklı olarak üzerinde Con A'nın bağlanacağı yerde fazladan bir N-acetyl glucosamine yapısı ihtiva eder. Böylece bu yapı yolc-sac kökenli AFP'nin Con A'ya bağlanmasını önlemektedir. Bundan dolayı da artık Con A-Sepharose'a bağlanan ve bağ-

lanmayan AFP bakılarak ayıncı tanıya gidilmektedir (34).

Hepatoma ve germ hücreli tümörler dışında pankreas kanserlerinde (%23), mide kanserlerinde (%18), akciğer kanserlerinde (%7), kolon kanserlerinde de (%5) yüksekliği gösterilmiştir (35).

AFP; gebelik, benign karaciğer patolojileri (akut ve kronik hepatitler, hepatik nekroz, siroz) ataxia-telengectasia, herediter trozinemi, hemakromatozis gibi durumlarda da yükselmektedir. Ancak bu durumlarda düzey genellikle 500 ng/ml'yi aşmamaktadır (11,28).

Tümöre bağlı AFP düzeyi sürekli arttığından 2 hafta arayla yapılan ölçümler tanısız doğruluğu artırır. Düzey, tümör kitlesiyle korelasyon gösterir ancak prognostik önemi gösterilememiştir (30).

HUMAN KORYONİK GONADOTROPİN (hCG)

Human chorionic gonadotropin (hCG) 45-kd ağırlığında 2 subunitten oluşmuş bir glikoproteindir. Alfa subuniti diğer hipofizer hormonların alfa subunitlerinden yapı olarak ayrılmaz. Dolayısıyla önemli subunit 24-34 kd ağırlığındaki beta subunitidir. Bu subunit, hormonun antijenik yapısını belirler aynı zamanda yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünden sorumludur. Bu nedenle serumda beta-subunit düzeyi ölçülür. Üst sınır 1 ng/ml'dir (36). Gebelikte fizyolojik olarak yükselir ve gebelik teşhisinde bu nedenle önemli testtir. gebelik dışında peptik ülser, inflamatuvar barsak hastalıkları, kronik karaciğer hastalığı gibi benign patolojilerde de yükselmektedir ama seviye genellikle 10 ng/ml'yi aşmaz (37).

Gestasyonel trofoblastik neoplaziler (mole hydatiform, invaziv mole, koryokarsinom) ve germ hücreli tümörlerde oldukça sensitif bir belirleyicidir (38). Tümör hacmi ile doğrudan korelasyon gösterir. Ayrıca bu tümörlerin prognozlarının tayininde, relapsların belirlenmesinde önemli rol oynar. Koryokarsinom dışında en çok kullanım yerlerinden biri non-seminomatöz testis tümörleridir. Özellikle AFP ile birlikte bakıldığında bu tümörlerin %80'inde yükseklik saptanır (39,40).

KARBOHİDRAT ANTİJENİ 19-9 (CA 19-9)

İlk kez 1979 yılında Koprowski ve ark. tarafından kolon karsinoma hücreleri SW 1116'ya karşı oluşturulan monoklonal antikor ile gösterilmiş ve 1116-NS-19-9 olarak adlandırılmıştır (41,42). Daha sonra basit radyoimmünometrik metodla tayini gerçekleştirilmiş ve kısaca CA 19-9 olarak denmiştir (43). CA 19-9 antijeni dokularda primer olarak bir glikolipidin (sialo-lacto-N fucopentaose II ganglioside) epitopu olarak belirlenir ancak serumda bir musin proteini ile ilişkilidir (44). CA 19-9 epitopundaki oligosakkarid, Lewis A kan grup antijeni ile de ilişkilidir. Populasyonun %5'i genotipik olarak Lewis A-B'dir. Dolayısıyla bu insanlar CA 19-9 antijeni sentezleyemezler. Bu nedenle bu testin maximum ulaşabilecek sensitivitesi %95'tir (45,46).

Orijinal antijen Kaprowski ve ark. tarafından ilk kez insan kolon kanser hücreleriyle yapılan çalışmalarda tanımlanmış olmasına rağmen pankreatik adenokanserler de sensitivitesinin daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (%70-90) (47). Sonuç olarak CA 19-9 pankreas dışında sırasıyla safra yolu (%40-70), mide (%30-60), karaciğer (%20-60), kolon (%20-40) kanserlerinde de yükselmektedir. GİS dışındaki tümörlerde yine farklı serilerde %5-25 civarında yükselmektedir (48).

Bu antijenin GİS'e ait tüm organlar dışında ayrıca endometrium, tükrük bezi gibi dokulardan da sentezlenebildiği de gösterilmiştir (49)

Genellikle kullanılan üst limit 37-40 U/ml'dir. Bu seviyede CA 19-9'un ortalama sensitivitesi %81 ve spesifitesi %90'dır. Cut-off değeri 1000 U/ml'ye doğru çıkıldıkça sensitivite azalır ancak spesifite artar. Örneğin pankreas kanseri için düzeyin 1000 U/ml'yi aştığı durumlarda spesifite %100'e yakındır. Yani hemen daima hastada tümör varlığını gösterir. Ayrıca bu düzeylerin sözkonusu olduğu hastaların %96'sı inoperabldır (48).

CA 19-9 malignite dışında özellikle benign pankreas patolojilerinde (akut ve kronik pankreatit), safra kesesi ve safra yolu hastalıklarında (kolanjit, kolesistit, kolelithiazis) ve siroz da yük-

selebildiği gösterilmiştir. Bazı yayınlarda özellikle sirozlu vakalar için %60 oranında bir yükseklikten bahsedilmektedir. Aynı şekilde akut kolanjit ataklarında bu antijenin yine çok yükselbildiğine özellikle dikkat çekilmektedir (50-52).

Pankreas kanserli hastalarda erken evrelerde, klinik belirti yokken CA 19-9; 50-150 U/ml civarına kadar yükselmektedir. Ancak bu orandaki yükselmeler benign gastrointestinal patolojilerde de sözkonusu olabileceğinden spesifite azalmakta ve erken tanıdaki değeri düşmektedir (51,52).

CA19-9 takipte ve relaps belirlenmesinde de değerlidir. CA 19-9 yüksekliğinden klinik olarak relapsın saptanması arasındaki süre 7 aya kadar uzamaktadır (53). Son birkaç yayında da bu TB'nin erken tanıda önemi, ve tedavi öncesi serum düzeyinin bağımsız, objektif bir pragnostik faktör olduğu vurgulanmaktadır (54,55).

KARBOHİDRAT ANTİJENİ-125 (CA 125)

Over kanser hücreleri yüzeyinde tesbit edilen 200-kd ağırlığında bir glikoproteindir. Yapısı tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak antijenik özelliğin bir protein-karbohidrat kompleksine bağlı olduğu düşünülmektedir (56). Over papiller seröz kist adenokarsinom hücrelerinden elde edilen OVGA 433 antijenine karşı hazırlanan monoklonol antikorlarla bakılır (57). Bu TB için üst sınır 33 U/ml'dir. Hastaliksız kadınlarda %1 oranında yalancı pozitiflik saptanmıştır. Over kanserli hastalarda pozitiflik %80 civarındadır. Over dışında meme kanserinde %12, kolon kanserlerinde %21, akciğer kanserlerinde %32, pankreas kanserlerinde %60, karaciğer kanserlerinde ise %70'e varan oranlarda pozitiflik saptanmaktadır (58).

CA 125'in gebelik sırasında, pelvik inflamatuvar hastalıkta ve endometriozisde yükseldiği gösterilmiştir (59) Benign hastalığı olan kadınlarda pozitiflik oranı % 6 civarındadır. CA 125, benign karaciğer hastalıklarında da çok yükselmektedir. Mekanizma olarak bir glikoprotein olan CA 125'in karaciğer hastalıklarında metabolize edilememesi, dolaşımdan temizlenememesi düşünülmüştür. Bu arada inflamasyon olan periton

bölgelerinden CA 125 salındığı immünohistokimyasal olarak gösterilmiştir. Karaciğer hastalarının da çoğunda asit vardır bu nedenle CA 125'in bu hastalarda periton yoluyla sentezinin arttığı düşünülmüştür. Bunu doğrulayan bir çalışmada, asiti belirgin olan karaciğer hastalarında CA 125 düzeyleri asiti az olan veya olmayan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur(60). Üst sınır 200 U/ml'ye çıkartıldığında hiçbir normal kişide veya benign hastalıkta pozitiflik söz konusu olmamaktadır. Ancak bu durumda over kanserli hastalarda, sensitivite %62'ye düşmektedir (57).

Sıvılarda özellikle periton sıvısında CA 125 düzeyi bakıldığında serum düzeyine göre daha yüksek seviyeler tesbit edilmektedir (10,61). Daha az olmakla beraber plevral sıvıda da CA 125 düzeylerine bakılmıştır. Özellikle akciğer adenokarsinomlarında, mezotelyoma ve benign effüzyonlara oranla daha belirgin yükseklik bildirilmiştir (62).

Over tümör büyüklüğü, CA 125 yüksekliğini etkilemektedir. İki cm'den küçük tümörlerde anormal değer saptama oranı %60 iken, 2 cm'den büyük tümörlerde bu oran %90'dır (37). Ayrıca bu TB'nin over tümörlerinin tedavi sonucu klinik regresyon veya progresyonuyla belirgin korelasyon göstermektedir. Böylece monitorizasyonda ve "second-look" cerrahi gibi tedavi planlanmasında önemli rol oynayabileceği gösterilmiştir (63).

Over tümörlerinde bakılmaya çalışılan plasental alkalen fosfataz (PLAP), Lipid-associated sialic acid, tissue polypeptide antigen (TPA) ve ferritin gibi TB'nin hiçbiri CA-125 kadar popüler olamamıştır. Bunların ancak CA 125 ile kombine edilerek bakılmaları önerilmektedir (64).

KARBOHİDRAT ANTİJENİ 15-3 (CA 15-3)

CA 15-3, 300-450 kd ağırlığında bir glikoprotein olup, antijenik yapı 2 antikorla (DF3 ve 115DB) belirlenmektedir. Bu antikorlardan biri anne sütü yağ globüllerinden diğeri metastatik meme karsinom hücre kültüründen elde edilmektedir (65).

CA 15-3'ün üst sınır değeri 25 U/L'dir ve bu değer üstü patolojik kabul edilmektedir. Meme kanserlerinde CA 15-3 yüksekliği ile hastalığın evresi arasında doğrudan ilişki vardır. Erken evre

tümörlerde sadece hastaların %20'sinde yükseklik saptanırken metastatik olanlarda bu oran %90'a kadar çıkmaktadır (66).

Kemik metastazı olan hastalarda daha yüksek değerler kaydedilmektedir (67).

Benign meme hastalıklarında CA 15-3 yüksekliği %8, hepatitli hastalarda ise %30 civarında bulunmuştur. Bu arada meme kanseri dışındaki kanserlerde de önemli oranda yükseklikler görülebilmektedir. Sonuçta üst sınır 25 U/L alındığında sensitivite %31, spesifite %86 bulunmaktadır (68)

CA 15-3'ün klinikle iyi korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Hastalığın regresyonu ve progresyonu ile paralel düşme ve artma gözlenmektedir. Bu nedenle iyi bir takip kriteridir (69). Ayrıca CA 15-3 düzeyi artmış hastalarda semptom veya bulgu yoksa bile gizli bir rekürrens düşünülmelidir (70).

CEA ile karşılaştırmalı çalışmalarda yapılmış ve meme kanserinde hem primer hem de metastatik hastalıkta CA 15-3 daha yüksek bulunmuştur (71).

KARBOHİDRAT ANTİJENİ 72-4 (CA 72-4, TAG-72)

Yüksek molekül ağırlıklı ve bir mucin-like protein olan bu TB ilk olarak Tumor-Associated Glycoprotein-72 (TAG-72) olarak isimlendirilmiş, daha sonraları da B72-3 ve CC49 monoklonal antikorları kullanılarak RIA ile bakılmaya başlandığında CA 72-4 ismini almıştır. Ortalama serum düzeyi 1.95, üst sınırı ise 6 U/ml'dir (72).

CA 72-4 başta GİS (kolon-mide) olmak üzere akciğer, meme, over, endometriyum kanserlerinde yükseldiği gösterilmiştir (73,74). Benign hastalıklarda nadiren yükselir. Özellikle gastrointestinal sistemin inflamatuvar hastalıklarında yükselmeyişleri bu TB'e yüksek spesifite oranı sağlamaktadır. Bu oran bazı çalışmalarda %98'lere çıkmaktadır (75). CA 72-4 ayrıca malign-benign pelvral effüzyon ayıncı tanında da kullanılmaktadır (76).

CEA ile birlikte kullanıldığında GİS tümörlerinde tanı ve takipteki değeri artmaktadır. Relapsı saptamada bu oran %90'lara çıkmaktadır (74,75).

KARBOHİDRAT ANTİJENİ 195 (CA 195)

İnsan kolon kanseri hücre membranında glikoprotein yapısında bir antijen olup Lewis A kan grubu ile aynı epitopu paylaşır (77). Serum düzeyinin üst sınırı 8.5 U/ml'dir. GİS tümörlerinde (mide, pankreas, kolon) yükseldiği bilinmektedir. Pankreas kanserlerinde daha üstün olduğu belirlenmiştir. CEA ve CA 19-9 ile karşılaştırmalı çalışmalarda bir üstünlüğü saptanamamıştır. Ayrıca CEA ve diğer belirleyiciler ile kombine edilerek bakıldığında da ek bir üstünlük gösterilememiştir (78).

KARBOHİDRAT ANTİJENİ 50 (CA 50)

Yapı olarak CA 19-9'a benzer ve klinik kullanım yönüyle de benzerlik gösterir. Pankreas, karaciğer ve safra yolu kanserlerinin tanısında kullanılır. Pankreas kanserlerinde %75-80, safra yolu kanserlerinde %90'a varan yükselmeler bildirilmiştir (79). Pankreatit, kolelithiazis kronik karaciğer hastalığı durumlarında CA 19-9'a göre daha fazla yükseldiğinden spesifitesi daha düşüktür (80). Sonuç olarak CA 50'nin CA 19-9'a belirgin bir üstünlüğü olmadığı gibi ikisinin birlikte kullanımı da ek bir tanısal avantaj sağlamamaktadır (81). Ayrıca gastrointestinal sistem dışında akciğer kanseri gibi diğer malignitelerde de yükseldiği gösterilmiştir (82).

NÖRON-SPESİFİK ENOLAZ (NSE)

Esas olarak nöronlarda, periferik nöroendokrin dokularda ve APUD (amine precursor uptake and decarboxylation) veya diğer adıyla differansiye nöroendokrin sisteme ait tümör hücrelerinde bulunan glikolitik bir enzimdir. Phosphoglycerate'ı phosphoenol pyruvate'a çevirir (83).

Normal serum düzeyi 0-20 ng/ml'dir. Nöroblastom, troid medüller karsinom ve küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK)'nde spesifik olarak yükselmektedir. Nöroblastomda bu yükseklik %90, KHAK'de %70 oranındadır. Ancak KHAK vakalarında yaygın hastalık olduğunda pozitiflik oranı %90'a çıkmaktadır (84,85).

Klinik regresyon ve progresyonla korelasyonunun çok iyi olduğu gösterilmiştir (86).

Ayrıca yüksek serum düzeyleri prognozun kötü olduğunu işaret etmektedir. Dolayısıyla prognostik bir faktör olarak da değerlendirilebilir. Metastatik ve non-metastatik nörolojik tümörlerde serebrospinal sıvıda bakılmış ancak anlamsız bulunmuştur (87). Plevral sıvıda ise primer tümör ile korele, anlamlı yükseklikler bildirilmiştir (88).

PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN (PSA)

Prostat spesifik antijen (PSA) tek zincirli 33 kd ağırlığında 240 aminoasitten oluşmuş bir glikoproteindir. Kallikrein semen içerisinde bulunan p30 proteini ile benzerlik gösterir (89). Serin proteaz yapısında bir enzimdir ve serum üst düzey sınırı 4 ng/ml'dir. Prostat kanseri için spesifik bir antijen olduğu düşünülür ve hastalığın evresi ile korelasyon gösterir. Evre A ve B'de %35-60 oranında yükselirken C ve D'de %75-85 oranında yükseklikler saptanmaktadır (3). Son yıllarda daha düşük seviyelerde olmakla birlikte prostat dışı tümörlerde de yüksekliği gösterilmiştir (90)

PSA'nın benign prostat hipertrofisi (BPH)'nde de yükseldiği anlaşılmıştır. Bir çalışmada 152 hastanın 53'ünde (%28) yüksek bulunmuştur (91). BPH'de genellikle değerler 10 ng/ml'yi aşmaz. Bu arada bilinmesi gereken bir diğer konu da erken evre prostat kanserlerinde de çoğu zaman değerler 10 ng/ml civarındadır. Bu nedenle PSA'da tarama testi olarak erken tanıda kullanılmaz (92,93). Büyük serilerde gösterilmiştir ki PSA yüksekliği saptanıp ileri tetkikleri yapılan ve biopsileri alınan hastaların %70'ine yakınında kanser saptanamamıştır. Ancak 10 ng/ml'yi aşan yüksek değerlerin daha anlamlı olduğu da gösterilmiştir (93).

PSA tedaviye cevabın değerlendirilmesinde ve klinik takipte çok önemlidir. Prostat kanserli hastaların tedavi sonrası takibinde PSA yükselmesi %100'e yakın relapsı gösterir. Bu görüşe dayanarak bazı klinisyenler sadece PSA yükselmesine bakarak empirik tedavi başlanmasını önermektedirler (94).

PSA ile tümör hacmi arasında korelasyon saptanmıştır, aynı şekilde serum androgen düzeyleri ile PSA arasında da yakın ilişki vardır (95). Tedavi

öncesi PSA değerlerinin prognostik önemi vardır. Çok yüksek değerler kötü prognozu işaret etmektedir.

PSA düzeyi bakılırken birkaç husus gözönünde tutulmalıdır: a) Prostat muayenesi, biopsisi ve USG seviyeyi yükseltir, b) ambulator değerler sedanter değerlerden yüksektir, c) yarı ömrü 2-3 gündür ancak normal değerlere düşüş tümörün çıkarılmasından 2-3 hafta sonrasına kadar uzayabilir (96).

CYFRA 21-1

Cyfra 21-1 sitokeratin-19'un bir fragmanıdır. Bu sitokeratin, 40 kD ağırlığında asidik bir protein olup epitelyal hücrelerin iskelet yapısının bir parçasıdır (94). Cyfra 21-1, KS 19-1 ve BM 19-21 monoklonal antikorları kullanılarak serumda solubl bir TB olarak tesbit edilir (95)

Üst sınır olarak genellikle 3.3 ng/ml kullanılmaktadır. En fazla squamoz hücreli akciğer kanserlerinde ve ikinci sırada da servix kanserlerinde bakılmaktadır. Bu tür kanserlerde oldukça yüksek değerler saptanabilmektedir (95-97).

Cyfra 21-1, sağlıklı kişilerin %99.8'inde 1.2 ng/ml altında, benign akciğer hastalığı olanların ise %96'sında 3.3 ng/ml altında tesbit edilmiştir (98).

Daha önceden TB'si olmayan squamoz hücreli akciğer ve servix kanseri gibi tümörlerde Cyfra 21-1 spesifik ve sensitif bir TB olarak kabul edilmekte ve prognostik faktör olarak kullanılabilirliği belirtilmektedir.

DİĞER TÜMÖR BELİRLEYİCİLERİ

Bu yazıda anlatılan TB'leri dışında Tablo I'de özetlenen kalsitonin, kortizol, katekolaminler, gastrin, parathormon gibi hormonlar; prostatik asit fosfataz, alkalin fosfataz, laktik dehidrogenaz gibi enzimler -özellikle takipte- TB olarak kullanılmaktadırlar.

Yine Tablo I'de gösterilen özellikle meme ve GİS tümörlerine yönelik yeni karbohidrat anti-

jenleri ve tissue polypeptide antijen (TPA), tümör associated antijen (TAA) squamose cell carcinoma antigen (SCCA) gibi nonspesifik antijenler tanımlanmaktadır. Ayrıca monoklonal antikor teknolojisinin gelişmesi, bispesific antikorların kullanılmaya başlanmasıyla daha spesifik ve sensitif TB'leri ortaya çıkmaktadır (99-101)

Bu arada CD 31, CD 34 gibi angiogeneze ilgili endotel marker'ları, bazı adezyon molekülleri özellikle integrinler; TB gibi tanı ve takipte kullanılmaya başlanmıştır (102-104) Ayrıca hücrel onkogenler (ras, myc, bcl-2 vb) ve bazı supressor genler (p53, nm23, vb) de aynı amaçla kullanılmakta hatta prognoz tayininde ki önemleri tartışılmaktadır. Son yıllarda moleküler düzeyde TB tayinleriyle de erken teşhis imkanları araştırılmaktadır (105-107).

KAYNAKLAR

1. Kaks SN. Dear Dr. Benje Jones. Clin Chem 1991; 37: 1557-58
2. Schwartz MK. Enzymes in Cancer. Clin Chem 1973; 19:10-22
3. Schwartz MK. Tumor markers in diagnosis and screening. In: Human Tumor markers, Ting SW, Chen JS, Schwartz MK (eds). Amsterdam; Elsevier Science. 1987, pp:3-16
4. Jacobs EI, Haskell CM. Clinical use of tumor markers in oncology Curr Probl Cancer 1991; 6:301-38
5. Schwartz MK. Cancer Markers, In: Cancer, Principles and Practice of Oncology, De Vita VJ Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds). Philadelphia, JB Lippincott, 1993, pp: 531-42
6. Schreiber H, Word PL, Rowley DA et al. Unique tumor specific antigens. Annu Rev Immunol 1988 ; 6: 465,
7. Prehn RT. Tumor-specific antigens as altered growth factor receptors Cancer Res 1989; 49:2823,
8. Bates SE. Clinical applications of serum tumor markers Ann Intern Med 1991; 115: 623-38
9. Roulston JE. Limitations of tumor markers in screening Br J Surg 1990; 77: 961-62
10. Güllü I., Yalçın Ş, Tekuzman G et al: Tumor marker levels in sera and effusions In: Use of Biomarkers in Assessing Health and Environmental Impacts of Chemical Pollutions, Travis CC (ed), New York, Plenum Press 1993; pp:265-272

11. Kelly WM: Tumor Markers: A review. *Radiography* 1988; 54:14-7
12. Gold P, Freedman SD. Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinomas by immunologic tolerance and absorption techniques *J Exp Med* 1965; 121: 439-462
13. Dikawa S, Nakazato H, Kosaki G. Primary Structure of human CEA deduced from CDNA sequence. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 142: 511-518
14. Begent R, Rustin GJS. Tumor markers; from CEA to products of hybridoma technology. *Cancer Surveys* 1989; 8:107-21
15. Barnett T, Zimmermann W: Workshop Report: Proposed nomenclature for the CEA gene family. *Tumor Biol* 1990; 11:59-63
16. Kim J, Kaye FJ, Henslee JG et al: Expression of CEA and related genes in lung and gastrointestinal cancers. *Int J Cancer* 1992; 52: 718-25
17. Fletcher RH. Carcinoembryonic antigen. *Ann Intern Med* 1986; 104:66-73
18. Sikorska H, Schuster J. Gold P: Clinical applications of CEA. *Cancer Detection and Prevention* 1988; 12:321-55
19. Vest SL, Roche IK: Carcinoembryonic antigen. *Dig Dis Sci* 1982; 27:289-96
20. Tabuchi Y, Deguchi H, Imanishi K, Soitah Y. CEA levels of peripheral and draining venous blood in patients with colorectal cancer-correlation with survival. *Cancer* 1992; 69:2411-17
21. Lowenstein MS, Rittgers RA, Feinerman AE et al. CEA of ascites and detection of malignancy. *Ann Intern Med* 1978; 88: 635-8
22. Tamura S, Nishigaki T, Moriwaki Y, et al: Tumor markers in pleural effusion diagnosis. *Cancer* 1988; 61: 298-302
23. Stevens DP, Mackay IR. Increased CEA in heavy cigarette smokers. *Lancet* 1973; 2:1238-9
24. Beaudonnet A, Gounon G, Pichod J et al. Sex and age related influences on CEA in blood. *Clin Can* 1981; 27:771.
25. Touitou Y, Proust J, Kinge E. et al: Cumulative effects of age and pathology on plasma CEA in an unselected elderly population. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984; 20:3689-74
26. Heptner G, Domschke S, Domschke W: The role of tumor markers in the diagnosis and management of gastrointestinal cancer. *Hepatogastroenterology* 1986; 33: 140-44
27. Alpert E, Hershberg R, Schur PH et al. Alpha-fetoprotein in human hepatoma. *Gastroenterology* 1971; 61:137-143
28. Sell S. Cancer markers of the 1990's. *Clin Lab Med* 1990; 10:1-37
29. Ebara M, Ohto M, Skinagwa T, et al. Natural history and minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis *Gastroenterology* 1986; 90:289-98
30. Sato Y, Nakato K, Kato Y et al. Early recognition of hepatocellular carcinoma based on altered profiles of alpha fetoprotein. *N Engl J Med* 1993; 328:1802-6
31. Tang. ZY, Yu YQ, Zhou XD et al. Surgery of small hepatocellular carcinoma. Analysis of 144 cases. *Cancer* 1989; 64:536-41
32. Matsumoto Y, Suzuki T, Ono H, et al: Response of Alpha-fetoprotein to chemotherapy in patients with hepatomas. *Cancer* 1974; 34:1602-6
33. Coppack S, Newlands ES, Dent J, et al: Problems of interpretation of serum concentrations of AFP in patients receiving chemotherapy for malignant germ cell tumors. *Br J Cancer* 1983; 48:335-40
34. Mora J, Gascon N, Taberno Jm et al: AFP-Concovalin A binding as a marker to discriminate between germ cell tumors and liver diseases. *Eur J Cancer* 1995; 2-31:2239-42
35. Garret PE, Kurtz SR. Clinical utility of oncofetal proteins and hormones as tumor markers. *Med Clin North Am* 70: 1295-1306, 1986
36. Zarate A, Macgregor C. Beta subunit of hCG and the control of trophoblastic disease. *Semin Oncol* 1982; 9:187-90
37. Bagshowe KD, Wass M, Searle F. Markers in gynecological cancer. *Arch Gynecol* 1980; 229:303-10
38. O'connor J, Schlatterer JP, Briken S et al. Development of highly sensitive immunoassays to measure human chorionic gonadotropin, its beta-subunit and beta-core fragment in the urine. *Cancer Res* 1988; 48:1361-66
39. Kulkorni JN, Kamut MR. Value of tumor markers in nonseminomatous germ cell tumor of testis *Eur Urol* 1993; 24:166-71
40. Altuğ MU, Akdaş A, Ruacan Ş et al. Tissue AFP and hCG in nonseminomatous testicular tumors. *Br J Urol* 1987; 59: 458-62
41. Koprowski H, Stehlewski Z, Mitchell K, et al. Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somat Cell Genet* 1979; 5:957-72
42. Koprowski H, Herlyn M, Steplewski Z, et al. Specific antigen in serum of patients with colon carcinoma. *Science* 1981; 212:53-5

43. DelVillono BC, Brennon, S, Brock P, et al. Radioimmunometric assay for a monoclonal antibody-defined tumor marker, CA 19-9. *Clin Chem* 1983; 29:549-52
44. Magnani J, Nilsson B, Brockhaus M, et al. A monoclonal antibody defined antigen associated with gastrointestinal cancer is a ganglioside containing sialylated lacto-N-fucopentose II. *J Biol Chem* 1982; 257:14365-9
45. Hirano K, Kawa S, Oguchi H. et al. Loss of lewis antigen expression on erythrocytes in some cancer patients with high serum CA 19-9 levels. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79:1261-8
46. Tempero MA, Uchida E, Tokasaki H, et al. Relationship of CA 19-9 and lewis antigens in pancreatic cancer. *Cancer Res* 1987; 47:5501-3
47. Glenn J, Steinberg WM, Kurtzman SH et al. Evaluation of the utility of a radioimmunoassay for serum CA 19-9 levels in patients before and after treatment of carcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 1988; 6:462-8
48. Steinberg W. The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen *Am J Gastroenterol* 1990; 85(4): 350-55
49. Atkinson BF, Ernst CS, Herly M, et al. Gastrointestinal cancer-associated antigen in immunoperoxidase assay. *Cancer Res* 1982; 42:4820-3
50. Albert MB, Steinberg WM, Henry JP. Elevated serum levels of tumor marker CA 19-9 in acute cholangitis. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 1223-5
51. Kadayıfçı A, Özyılkan, E, Şimşek H, et al. The elevation of serum tumor markers CA 19-9 and CA 125 in chronic liver disease type B and C. *Eur J Cancer* 1993; 29A Suppl 6:245
52. Paganazzi M, Onetto M, Marroni P et al. Measurement of a monoclonal antibody-defined antigen CA 19-9 in the sera of patients with malignant and non-malignant diseases. *Cancer* 1985; 56:277-83
53. Angel JA, Prott CB, Rao BN, et al. CEA and CA 19-9 antigen as markers for colorectal carcinoma in children and adolescents. *Cancer* 1992; 69:1487-91.
54. Galtanı AM, Mandeli J, Bruckner HW: Tumor markers in patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 1996; 78(1): 57-62
55. Kadayıfçı A, Şimşek H. Pankreas kanseri tanısında CA 19-9'un önemi. *Türk Hemat Onkol Derg* 1996; 6(1):53-57
56. Davis HW, Zurawski VR, Bast RC, et al. Characterization of the CA 125 antigen associated with epithelial ovarian carcinoma. *Cancer Res* 1986; 46:6143
57. Bast RC Jr, Klug TL, St. John E et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Eng J Med* 1983; 309: 883-887
58. Canney PA, Moore M, Wilkinson M et al. Ovarian Cancer antigen CA 125: A prospective clinical assessment of its role as a tumor marker. *Br J Cancer* 1984; 50:765-89
59. Halilla H, Setnman U, Seppala M. Ovarian cancer antigen CA 125 levels in pelvic inflammatory disease and pregnancy. *Cancer* 1986; 292:30-34
60. Bergmann JF, Beaugrand M, Labadie H, et al. CA 125 levels in ascitic liver diseases. *Clinica Chemica Acta* 1986; 155: 163-66
61. Vergote I, Onsrud M, Boriner OP, et al. CA 125 in peritoneal fluid of ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol* 1992; 44: 161-65
62. Lindgren J, Kuuselo P. The ovarian cancer associated antigen CA 125 in patients with pleural effusions. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24:737-39
63. Davelaar EM, Bonfrer JMG, Verstrseten RA et al. CA 125-A valid marker in ovarian carcinoma patients treated with paclitaxel. *Cancer* 1996; 78 (1): 118-27
64. Jacobs I, Bast RC Jr. Immunodiagnosis of ovarian tumors. In *Immunodiagnosis of cancer* Herberman CB, Mercer DW (eds). Marcel Dekker, New York 1990, pp:323-33
65. Milkens J, Binjs F, Hilgers J, et al. Monoclonal antibodies against human milk fat globule membranes detecting differentiation of the mammary gland and its tumor. *Int J Cancer* 1984; 34:197-206
66. Colomer R, Ruibol A, Salvador L. Circulating tumor marker levels in advanced breast carcinoma correlated with extent of metastatic disease. *Cancer* 1989; 64:1674-81
67. Aydın A, Topuz E, Dişçi R, et al. Serum tumor markers for detection bone metastasis in breast cancer patients. *Acta Oncologica* 1994; 33: 181-86
68. Haga Y, Sakomotok, Egomi H, et al. Evaluation of serum CA 125 values in healthy individuals and pregnant women. *Am J Med Sci* 1986; 292:25-29
69. Pons-Anket DMF, Krebs BP, Mira R, Namer M. Value of CA 15-3 in the follow up of breast cancer patients. *Br J Cancer* 1987; 55: 567-9
70. Geraghty JG, Covency EC, Sherry F, et al. CA 15-3 in patients with locoregional and metastatic breast carcinoma. *Cancer* 1992; 70:2831-4
71. Hayes DF, Zurawski VR Jr, Kufe DW. Comparison of circulating CA 15-3 and CEA levels in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4:1542-50

72. Guadagni F, Roselli m, Ferroni P et al. Clinical evaluation of the new tumor marker TAG-72. *Anticancer Res* 1991; 11: 1389-94
73. Scambia G, Benedetti PP, Perrone L. Serum levels of tumour associated glycoprotein (TAG 72) in patients with gynecological malignancies. *Br J Cancer* 1990; 62: 147-51
74. Guadagni F, Roselli M, Amoto T et al. TAG-72 serum levels complement CEA levels in monitoring patients with gastrointestinal carcinoma. *Cancer* 1991; 68:2243-50
75. Heptner G, Domschke S, Domschke W. Comparison of CA 72-4 with CA 19-9 and CEA in the sero-diagnosics of gastrointestinal malignancies. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24:745-50
76. Niwa Y, Kishimoto H, Shimokot K. Carcinomatous and tuberculous pleural effusions. Comparison of tumor markers. *Chest* 1987; 3: 351-55
77. Fukuta S, Magnani JL, Gaur PK, Binsbug V. Monoclonal antibody CA 195 which detects cancer associated antigens in serum, binds to human Lewis A blood group antigen and to its sialylated derivative. *Arch Biochem Biophys* 1987; 225:214-16
78. Verdi CJ, Almonn FR, Schifman RB, et al. Comparative evaluation of serum CA 195 and CEA in metastatic carcinoma. *Cancer* 1993; 7:3625-32
79. Masson P, Palsson B, Andred-Sandberg A. Cancer associated tumor markers CA 19-9 and CA 50 with special reference to the lewis blood cell status. *Br J Cancer* 1990; 62:118-21
80. Paganazzi M, Onetto M, Marroni P, et al. CA 19-9 and CA 50 in benign and malignant pancreatic and biliary diseases. *Cancer* 1988;61:2100-08
81. Marechol F, Berthiot G, Legiand MG, et al. CA 50 and CA 19-9 as tumor markers: which is preferable? *Anticancer Res* 1990; 10:977-82
82. Bergman B, Brezicka FT, Engström CP, Larsson S. Clinical usefulness of serum assays of NSE, CEA, and CA 50 antigen in the diagnosis of lung cancer. *Eur J Cancer*, 1993; 29A (2): 198-202
83. Burghuber OC, Warofka B, Schernthaner G, et al. Serum NSE is a useful tumor marker for small cell lung cancer. *Cancer* 1990; 65:1386-90
84. Carney DN, Mararyos PH, Idne DC et al. Serum NSE: A marker for disease extent and response to therapy of small cell lung cancer. *Lancet* 1982; 1:583-85
85. Notami T, Morikaw J, Kata K, et al. Radi-immunassay development for human NSE: with some clinical results in lung cancer and neuroblastoma *Tumor Biol* 1985; 6:57-66
86. Spinazzi A, Soresi E, Boffi R et al. Evaluation of NSE, TPA and CEA as markers for staging and monitoring response to therapy of lung cancer. *Cancer Detect Prevent* 1994; 18(3): 209-20
87. Beelen N, Twinjnstra A, Pol M. Menheere P: NSE in cerebrospinal fluid of patients with metastatic and non-metastatic neurological disease. *Eur J Cancer* 1993; 29 A (2):193-95
88. Menard O, Dousset B, Jacob C. martinet Y. Improvement of the diagnosis of the cause of pleural effusion in patients with lung cancer by simultaneous quantification of CEA and NSE pleural levels. *Eur J Cancer* 1993; 29 A (13): 1806-9
89. Desterling JE: Prostat specific antigen: A clinical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate (review) *J Urol* 1991; 145:907-33
90. Levesque M, Hu H, D'Costa M, Dlamandis EP. PSA expression by various tumors. *J Clin Lab Analysis* 1995; 9:123-28
91. Ruckle HH, Klee GG, Oesterling JE. PSA:Critical issues for practising physicians. *Mayo Clin Proc* 1994; 69:59-68
92. Letenberger A, Altwein JE. Efficacy and discriminative ability of PSA as a tumor marker. *Eur Urol* 1990; 17:12-16
93. Catalona WJ, Smith DS, Rotliff TL, et al. Measurement of prostate sspesific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Eng J Med* 1991; 324:1156-61
94. Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ et al. The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. *J Urol* 1989; 141:873-79
95. Arai Y, Yoshiki T, Yoshida O. Prognostic significance of PSA in endocrin-treatment of prostatic cancer. *J Urol* 1990; 144:1415-19
96. Killian CS, Yang N, Emrich LJ, et al. Prognostic importance of PSA for monitoring patients with stages B2 to D1 prostate cancer. *Cancer Res* 1985; 45:886-91
97. Moll R, Franke WW, Schiller DL, et al. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors ond cultured cells. *Cell* 1982; 31:11-24
98. Wieskopf B, Demangest C, Purohit A, et al. Cyfra 21-1 as a biologic marker of non-small cell lung cancer. *Chest*, 1995; 108(1):163-69
99. Muraki M, Tohda Y, IwanogaT, et al. Assessment of serum Cyfra 21-1 in lung cancer. *Cancer* 1996; 77:1274-7

100. Gaarenstroom KN, Bonfren JM, Kenter GG, et al. Clinical value of pretreatment serum Cyfra 21-1, TPA and squamous cell antigen levels in patients with cervical cancer. *Cancer* 1995; 76:807-13
101. Rastel D, Ramaioli A, Cornillie F, et al. Cyfra 21-1 sensitive and spesific new tumour marker for squamous cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1994; 30A:601-05
102. Monson JR. Recent progress in the use of monoclonal antibodies for imaging and therapy. *Curr Opin Gen Surg* 1993:334-9
103. Canter IH, Criss WE. Bispesific antibodies: A tool for diagnosis and therapy. *Turk J Hemat Oncol* 1994; 4(2): 92-105
104. Canter IH, Güllü IH. Genetically engineered antibodies; production and application. *Turk J Hemat Oncol* 1996; (in press)
105. De Young BR, Swanson PE, Argenyi ZB, et al. CD31 immunoreactivity in mesenchymal neoplasms. Report of 145 cases and review of putative immunohistologic markers. *J Cutan Pathol* 1995, 22:215-22
106. Pantel K, Schlimok G, Angstwurm M, et al. Early metastasis of human solid tumors: expression of cell adhesion molecules Ciba-Found-Symp 1995; 189:157-76
107. Griffiths TRI, Brothericks I, Bishop RI et al. Cell adhesion molecules in bladder cancer. *Br J Cancer* 1996; 74(4):579-84
108. Duffy MJ. Can molecular markers now be used for early diagnosis of malignancy. *Clin Chem* 1995; 41 (10):1410-3
109. Hirota S, Kudo S, Hasobe S et al. P53 immunoreactive stain and early colorectal adenocarcinomas. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 2220-23
110. Mutshine JL, Scott F: Molecular markers in early cancer detection: New screening tools. *Chest* 1995; 107:280-86

Gebelikte hematolojik değişiklikler

Dr. Servet Arıoğul

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Profesörü

Gebelikteki normal değişiklikler gebelikteki hematolojik fizyolojiyi anlamayı gerektirir.

Gebelikte plazma volümü en fazla 1. ve 2. trimesterde olmak ve 24. haftada en yüksek değere ulaşmak üzere artar. Tek gebelikte plazma volümündeki artış 1100-1500 ml arasında olup, gebe olmayana göre % 40 artış anlamına gelmektedir. İkiz gebelikte ise artış % 65'tir(1,2,3). 440 gebeyi içeren bir çalışmada gebelikte plazma volümünün gebe olmayan kadınlara göre % 43 arttığı gösterilmiştir(2).

Gebelikte eritrosit volümü ise 1. trimesterin sonundan başlamak ve tüm gebelik boyunca devam etmek üzere % 17-25 arasında artmaktadır (4,5). 102 gebeyi içeren bir çalışmada eritrosit volümünün gebelerde gebe olmayan kadınlara göre % 25 arttığı gösterilmiştir Eritrosit volümündeki artışın sayısal karşılığı 300 ml'dir. Böylece eritrosit volümündeki % 25 artışa karşın plazma volümündeki % 40 artış dilusyonel bir anemiye yol açar. 20 gebe'de yapılan bir çalışmada Hb ortalamasının % 34'e düştüğü saptanmıştır. Artan eritrosit volümünün neline yönelik çalışmalarda son 2 trimesterde idrar ve plazma eritropoietin'in % 30-35 arttığı ve doğumdan sonra hemen düştüğü saptanmıştır. Human plasental laktojen'in sıçanlarda eritropoiezis'i artırdığı bilirse de aynı mekanizmanın insanlarda da geçerli olup olmadığı bilinmemektedir.

Eritrosit indekslerinden ortalama eritrosit hacmi gebelikte 4 fl artmakta, ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonunda (MCHC) değişme gözlenmemektedir.

Fizyolojik değişiklikleri sıraladığımız gebelikte hemoglobinin bazı yazarlara göre % 10,5 gr'ın bazı yazarlara göre ise % 10 gr'ın altına düşmesi anemi yapan nedenlerin araştırılmasını gerekli kılmaktadır.

Bu nedenleri incelemeye başlayalım:

Gebelikte oluşan aneminin en sık görülen nedeni demir eksikliğidir. Bu sıklığın nedenini anlayabilmek için gebelikteki demir kaybının nedenlerini bilmemiz gereklidir. Bir gebelikte 270 mg Fe fetus'a, 90 mg Fe plasenta ve korda, 170 mg Fe fizyoloji kayba, 450 mg Fe artan eritrosit kitlesine, 150 mg Fe doğum sırasındaki kayba ait olmak üzere total 1130 mg Fe, eksikliği söz konusudur. Bu miktar Fe, 2260 ml kan kaybına eşittir. Yine bu miktar Fe'in 300 mg'lık kısmı eğer daha önce Fe eksikliği yok ise kendi depolarından sağlanabilir. Ancak burada multipar kadınlarda demir deposunun az olduğu hatırlanmalıdır.

Bazı çalışmalara göre, Fe takviyesi yapılmayan gebelerde % 85-100 oranında demir eksikliği anemisinin oluştuğu gözlenmektedir. Bir çalışmada gebeliği boyunca günde 2 kez 39 mg elementer demir alanlarda Hb term'de ortalama % 12.4 gr. iken, demir almayanlarda % 10,9 gr bulunmuştur. Yine aynı çalışmada hematokrit demir alanlarda ortalama 38 iken, almayanlarda 34 olarak bulunmuştur. Bu günkü görüş gebelik boyunca demir alınması gerektiği şeklindedir. A.B.D.'deki rutin prenatal bakım demir takviyesini içermektedir. WHO tüm gebelerde 30-120 mg elementer demir/gün (150-600 mg ferröz sülfat'a eşdeğer) verilmesini önermektedir.

Gebelikte demir eksikliği anemisinin periferik yayma, serum Fe, Serum Fe bağlama kapasitesi, serum ferritin, kemik iliği sideroblastlarının incelenmesi gibi yöntemlerle saptanması halinde günde 180 mg elementer demir ile tedaviye başlanılması, Hb'nin normal düzeye getirilmesinden sonra 3 ay daha tedaviye devam edilmelidir.

Türkiye'de bulunan Fe preparatlarından bazıları aşağıda sıralanmıştır:

- Fersamal (*Ferröz fumarat*) : 200 mg
(65 mg elementer demir)
- Tardyferon (*Ferröz sülfat*) 270 mg
(80 mg elementer demir)
- Ferrum (*Ferro III hidroksipolimaltoz*)
(Fort 100 gm, regüler 40 mg)
- Vi-fer (*Ferröz, fumarat*) : 175 mg
- Ferro Bifacton (*Ferröz tartarat*) : 100 mg
- Ferro-C kompoze (*Ferröz glukonat*) : 200 mg.
- Ferro Sanal (*Ferröz sülfat*) : 225 mg.
- Gyno Tardyferon (*Ferröz sülfat*) 80 mg.
- Supradyn : 10 mg Fe
- Jectofer (*ampul*) (*1 ron Sorbitex*) : 640 mg.

Oral demir preparatlarının aç karnına alınması halinde absorpsiyonlarının daha iyi olduğu bilinmektedir. Ancak GI intoleransın gözlenmesi halinde tok kanna verilmesi yoluna gidilmelidir.

Hamilelikte aneminin 2. sıklıkta görülen nedeni folat eksikliğidir. Gebelikte folat eksikliğine bağlı megaloblastik anemi prevalansı toplumdan topluma değişiklik gösterir. Bu farklılık o toplumun beslenme alışkanlığına daha direkt bir ifade ile diyetlerindeki folat yeterliliğine bağlıdır. Gelişmiş toplumlarda gebelerde megaloblastik anemi prevalansı % 0,5'dir. Ancak diyetlerindeki folat'ın yetersiz olduğu toplumlarda bu yüzdenin yükseleceği açıktır.

Folat fetus'un normal gelişimi için gereklidir (2,6,7). Normal gebelikte ortalama folat gereksinimi 3 kat artar. Gebelik boyunca serum folat düzeyleri giderek düşer, son trimesterde gebelerin % 50'sinde subnormal düzeye iner. Şayet hamilelik öncesi folat eksikliği var ise veya diyetteki folat alımı yetersiz ise folat'ın gerçek doku eksikliği (daha önce eritrosit folat düzeyi düşer ancak anemiye yol açmayabilir) gelişir ve kemik iliğinde megaloblastik değişiklikler oluşur. Anemi ile her zaman birlikte olmaksızın gebeliklerin % 20-30'unda hafif ilik değişiklikleri oluşur. Seyrek olguda da belirgin megaloblastik anemi tablosu gelişebilir. Birlikte Fe eksikliği, hemolitik anemi, infeksiyon varlığı, antikonvülzan ve trimetoprim alımı, malabsorpsiyon varlıkları megaloblastik anemi gelişimini hızlandırır.

Seyrek olarak gebelikte pernisiyöz anemi de gelişebilir.

Folat eksikliği olan gebelerde nadiren eritroblastopeni görülebilir ve kişilerde kemik iliğinde granülosit prekürsörlerinin hakimiyeti nedeni ile yanlışlıkla akut lösemi tanısı konulabilir.

Bu günkü görüş gebelik boyunca demire ek olarak folatın da alınması gerekliliğidir. A.B.D.'deki rutin prenatal bakım folat takviyesini içermektedir. WHO tüm gebelerde 500 mikrogram/gün folik asidin sürekli alınmasını önermektedir. Diyetlerinde folat yönünden eksiklik bulunanlarda bu dozlar artırılabilir.

Türkiye'de bulunan folik asid içeren preparatlar aşağıda sıralanmıştır:

- Folbiol : 5 mg folik asid
- Vi-fer : 175 mg ferröz fumarat ve 20 mg folik asid
- Gyno - Tardyferon : 80 mg ferröz sülfat ve 0.35 mg (350 mikrogram) folik asid. Parenteral preparat bulunmamaktadır.

Gebelikte lökositler

Gebeliğin erken döneminde esas olarak nötrofillerdeki artışa bağlı olarak total lökosit sayısı artar(1).

Muhtemel neden plazma kortizolündeki artışa bağlı olarak nötrofillerin demarjasyonudur. Ortalama olarak 9000/mm³ olarak bulunan lökosit sayısı 3. trimester'de 18.000mm³'a dahi yükselebilir.

Sedimentasyon genellikle hafifçe yükselir.

Gebelikte koagülasyon

Hamilelikte artan plazma hacmi göz önünde tutulduğunda fibrinojen düzeyi 2-3 kat, protrombin, faktör VII ve faktör X, faktör VIII ve Von Willebrand faktör düzeyleri belirgin şekilde artar. Von Willebrand faktör düzeyindeki artış Von Willebrand hastalığı olan gebelerde doğum sırasındaki ciddi kanama sıklığının azlığını açıklar.

Hamilelik ile ilgili bazı komplikasyonlar koagülasyon sistemi ile ilgili çeşitli bozukluklara yol açabilirler. Bunların en önemlisi DIC'tir. Ancak normal fizyolojik koşullarda örneğin komplike olmayan tek doğumları takiben 1-4 saat içinde plazma fibrinojeninde belirgin azalma, plazma öglobulin lizis zamanında kısalma, fibrin parçalanma ürünlerinde artış ile karakterize olan değişiklikler görülür.

Bu değişiklikler normal seyreden doğumlarda dahi hafif derecede bir fizyolojik defibrinasyonun olduğunu göstermektedir. Ancak bazı durumlarda belirgin DIC (Dissemine Intravascüler koagülasyon) tablosu oluşabilmektedir. **Bu tabloya yol açan obstetrik başlıca nedenler şunlardır:**

1. *Abruptio placenta*
2. *Amniyotik mayi embolisi*
3. *Intrauterin ölü fetus sendromu*
4. *Salin ile indüklenen abortus*
5. *Prostaglandin ile indüklenen abortus*
6. *Septik abortus*
7. *Gebelik toksemisi*

DIC'a yol açan nedenlerin seyirlerine geçmeden önce DIC'ın laboratuvar bulgularını da sıralayalım:

1. Trombosit sayısının azalması
2. Periferik yaymada şistositlerin görülmesi
3. Plazma fibrinojen düzeyinde azalma
4. Parsiyel tromboplastin zamanında uzama
5. Protrombin zamanında uzama
6. Öglobulin lizis zamanında kısalma
7. Plazma fibrin monomerlerinde artma
8. Serum fibrin parçalanma ürünlerinde artma

Abruptio plasenta, hafif kanama belirtileri ile seyredebileceği gibi yaygın kanama, hemorajik şok, şiddetli karın ağrısı ve fetal ölüm ile kendini gösterebilir. Tüm doğumların % 1'inde gelişen abruptio placenta'nın şiddetli formu doğumların % 0,2'den azında görülür. Tüketimin olası nedenleri lokalize intrauterin kanama ve tromboplastik plazental doku veya amniyotik sıvı elemanlarının geçişi sonucu sistemik defibrinasyondur. Abrutio placenta'da intravasküler fibrin varlığı sonucu renal kortikal nekroz seyrek olguda görülürse de seyir genellikle hafiftir. Hipovolemiyi düzeltmek, hipotansiyon ve renal perfüzyonu düzeltmek için tam kan enfüze edilmelidir. Heparin zorunlu olmadıkça verilmemelidir.

Amniyotik mayi embolisi kendisini klinik olarak ani gelişen solunum güçlüğü, siyanoz, şok ile gösterir. Doğum sırasında veya doğumdan hemen sonra gelişir. Sıklığı 1/800 ila 1/37.000 doğumdur. Mortalitesi % 80 dolaylarındadır. Yaşayanlarda 1/2-3 saatlik bir latent periyodu takiben belirgin kanama gelişir. Tedavide mekanik respiratuvar yardım, sıvı kan replasmanı esastır. Heparin ancak yukarıdaki

yaklaşım yetersiz ise verilmelidir.

Ölü fötüs sendromu: yavaş gelişen, kompanse veya hafif derecede DIC ile seyreden bir tablodur. Fetal retansiyonu geciktikçe DIC olasılığı artar. 5 hafta ve sonrasında ulaştığında DIC olasılığı %35'tir. Temel yaklaşım uterus'u boşaltmaktır.

Salin'le indüklenen abortus hamileliğin 2. trimesterinde yapıldığında DIC'a yol açar. Mekanizma dolaşıma plasental dokunun geçmesi ve koagülasyon sistemini aktive etmesidir. Kanama ekseriya çok şiddetli değildir. Tedavide temel yaklaşım uterus'un boşaltılmasıdır.

Septik abortus DIC nedenleri arasında en şiddetli seyredenlerden birisidir. Bir seride 6000 abortus'un % 16'sının enfekte olduğu ve bunların % 4'ünün şok ve DIC ile seyrettiği saptanmıştır. Şok ve DIC tablosuna giren hastaların yansı kaybedilmiştir. Hem aerobik hem de anaerobik mikroorganizmalar sorumlu olabilir. Bir kez DIC başladığında uterus'un boşaltılması bazen de histerektomi gereklidir. Uygun antibiyotik başlanılmalı, sıvı-kan replasmanı yapılmalıdır. Heparin gerekebilir.

Gebelik toksemisi, trombotik trombositopenik purpura veya hemolitik üremik sendromda olduğu gibi renal ve nörolojik semptomlara yol açabilirler. Preeklampatik hastalar kronik bir DIC tablosuna sahip olabilir. Ağır eklampsili hastalar trombositopeni, mikroanjyopatik hemolitik anemi ve orta derecede hipofibrinojenemi gösterebilir. Bu olgularda böbreklerde, karaciğerde ve serebral damarlarda fibrin trombüslerine rastlanır. Bu sendrom'da primer olayın hafif derecede DIC olup olmadığı belli değildir. Gebelik toksemisinde heparin'in yararlı etkisi gözlenmemiştir. Onun için yine tedavi antihipertansif tedavi ve gebeliğin hızla sonlandırılmasına yönelik olmalıdır.

Tromboembolizm

Tromboembolizm hamileliğin önemli bir komplikasyonudur. Tromboembolizm postpartum dönemde gebelik dönemine göre daha siktir. Venöz dönüşün engellenmesi, sürekli yatma ve koagülasyon faktörlerindeki artış bu riski artırmaktadır.

Gebelik warfarin kullanılmasına kontrendikasyon teşkil eder, çünkü konjenital malformasyon ve fetal/neonatal intakraniyal kanama riskini artırmaktadır. Fibrinolitik ajanlar gebelikte yeteri sayıdaki olguda kullanılmamıştır ve güvenirliliği bilinmemektedir. Heparin hamilelikte seçilecek antikoagülandır. Profilaktik anlamda düşük doz heparin (Örn. 5000 ünite subkütan 12 saatte bir)

tromboembolizm öyküsü bulunan veya yüksek riskteki hastalarda önerilmiştir.

İdyopatik trombositopenik purpura (İTP)

Gebelikte İTP gelişebilir. Gebelikte gelişen İTP'nin bazı farklılıkları vardır(1,8,9,10):

1. Spontan abortus insidansı 2 kat fazladır.
2. İntrapartum ve postpartum kanama riski fazladır.
3. İTP'li gebelerden doğanların çoğunluğunda trombositopeni ve perinatal hemoraji gözlenir.
4. Hem anne hem de çocuk için kortikosteroidler ve splenektomi tehlikeli olabilir.

Genel maternal mortalite çok düşüktür. Ancak gebelikten önce İTP başlayanlarda mortalite % 7-11'e çıkabilir. Gebelikte splenektomi yapılanlarda daha kötü bir prognoz oluşmaktadır. Doğumda hala trombositopeni mevcut olanlarda kanama normal hamileliktekilerden biraz daha fazladır.

Tedavide steroidlerin ilk trimesterde kullanıldığında malformasyonlara yol açabileceği söylenmişse de bu görüş abartılmış gözükmektedir. Steroid'e cevap gebe olmayanlardaki gibidir, ancak eklampsi ve postpartum psikoz'un daha fazla sıklıkta olduğu görülür. Splenektomi uygulanan gebelerde fetal mortalite % 25 olarak bildirilmiş olsa da bazılarında göre bu oran daha düşüktür.

KAYNAKLAR

1. Duggan DB. Clearly LM. Hematologic abnormalities complicating medical disorders. Hematology. Fourth edition. Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA. 1990, 1585-7
2. Wintrobe MM, Lukens JN, Lee GR. Anemia in pregnancy. Wintrobe's Clinical Hematology Ninth Edition. Lee GR., Bithell TC., Foerster J, Athens JW., Lukens JN. 1993, 733-5
3. Duffy TP, Hematologic aspects of pregnancy. Hematology. Hoffman HJ, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ. 1991, 1707-13.
4. Williams MD, Wheby MS. Anemia in pregnancy. Med Clin N Am 1992; 76:631-47.
5. Lund CJ, Donovan JC. Blood volume during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1967; 98:893
6. Chanarin I, Rothman D, Ward A, Folate Status and requirement in pregnancy. Br Med J 1968;2:390-4
7. Hall MH, Firani BBK, Campbell D. The cause of the fall in serum folate in normal pregnancy. Br J Obstet Gynaecol. 1976;83:132-6
8. O'Reilly RA, Taber BZ. Immunologic thrombocytopenic purpura and pregnancy. Obstet Gynecol 1978; 51:590-7
9. Cines DB, Dusak B, Tomaski A, Mennuti M, Schreiber AD, Immune thrombocytopenic purpura and pregnancy. N Eng J Med 306: 1982; 306:826-32
10. Cook RL, Miller RC, Katz VL, Cefalo RC, Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. A reappraisal of management. Obstet Gynecol 1991; 78: 578-82.

Prenatal tanı

Moderatör : Dr. Ergül Tunçbilek¹

**Tartışmacılar : Dr. Çiğdem Altay², Dr. Okan Akhan³, Dr. Sinan Beksaç⁴,
Dr. Meral Özgüç⁵**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Genetik Ünitesi Profesörü¹, Hematoloji Ünitesi Profesörü², Radyoloji Anabilim Dalı Profesörü³, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Profesörü⁴, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Profesörü⁵

E. Tunçbilek: Etyolojilerinde kısmen veya tamamen genetik yapıdaki değişikliklerin rol oynadığı hastalıklar (tek gen defektleri, kromozom hastalıkları ve konjenital malformasyonlar) genellikle ciddi sorunlara neden olurlar, etkili tedavi yöntemleri az veya hiç yoktur ve bir kişide tanımlanmaları, ailenin diğer fertlerinde de hastalığın ortaya çıkma ihtimalini arttırabilir. Bu nedenle yüksek riskli hamileliklerde doğum öncesi tanı bu hastalık gruplarında iyi bir koruyucu hekimlik hizmetidir. Bu hizmet bir ekip işi olup bir çok disiplinden uzmanların bir araya geldikleri bir takım tarafından verilebilir. Hizmetin sağlıklı bir şekilde yürütülmesi için eğer retrospektif bir çalışma yapılıyorsa bahis konusu hastalığın kesin tanısının yapılmış olması gerekir.

Tanımlanacak hastalığa göre değişmek üzere prenatal tanı ekibinde nöroloji, hematoloji, nefroloji, göz uzmanı gibi herhangi bir bilim dalından bir uzmanla birlikte klinik genetik, tıbbi biyoloji, kadın hastalıkları ve doğum ve radyoloji uzmanının olması gerekir.

Bu panelde, bahsettiğim bu uzmanlardan ekibin işleyişinde kendi açılarından dikkat edilecek noktaları ve hangi hastalıkların prenatal tanısı için hangi yöntemlerin kullanılması gerektiği konusundaki bilgileri alacağız.

Prenatal tanı ekibinde gerek hamilelerin yönlendirilmesinde, gerek fetal doku örneklerinin elde edilmesinde, gereken durumlarda da hamileliğin sonlandırılmasında kadın-doğum uzmanının çok önemli bir yeri vardır. **İlk sorumu Dr. Sinan Beksaç'a yöneltmek istiyorum. Kadın-doğum hekimliğinde prenatal tanının yeri nedir?**

S. Beksaç: Doğum hekimliğinde amaç anne sağlığı gözönünde bulundurularak sağlıklı bebeklerin doğurtulmasıdır. Bu nedenle genetik geçiş gösteren hastalıklar veya teratojenik etki ederek gelişen fetusta malformasyonlara neden olan problemlerin gebeliğin erken döneminde farkedilmesi gerekmektedir. İstisnalar hariç tedavisi mümkün olmayan bu hastalıkların toplumdan eradike edilme isteği "Prenatal Tanı" çalışmalarını gündeme getirmiştir. Prenatal tanı çalışmalarında hedef 20-24 gebelik haftalarından önce kromozom anomalilerini, tek gen mutasyonlarını ve multigenik / multifaktoryel problemleri (malformasyonları) değişik non-invaziv ve invaziv yöntemlerle belirlemektir. Prenatal tanı çalışmaları sonucu fetusun hasta bulunması halinde gebelik sonlandırılabilir. Anlaşılacağı gibi olayın sosyo-ekonomik ve kültürel boyutu olup yasal ve etik hususlar çok önemlidir. Prenatal tanı çalışmaları değişik fetal görüntüleme tekniklerini, tarama testlerini ve amniosentez, fetal kan örnekleme, koryon villüs örnekleme, fetal doku biyopsileri gibi birçok invaziv yöntemleri beraberinde getirmektedir.

Başta fetal ultrasonografi olmak üzere görüntüleme tekniklerinin gelişmesi ve fetal kan örnekleme yerini bulması prenatal tanı boyutundan FETAL TIP boyutuna geçişi sağlamıştır. Fetal kan örnekleme ile beraber değişik tetkiklerin yapılabilmesi, olayı erişkin tıbbi düzeyine getirmiş ve tanının yanısıra tedavi amaçlı intrauterin müdahaleler (Fetal Tedavi) söz konusu olmaya başlamıştır. Bugünkü ulaşılan nokta bizim açımızdan "Prenatal Tanı"nın ötesinde FETAL TIP'tır ve söz konusu olan fetal sağlığın incelenmesidir.

E. Tunçbilek: Prenatal tanıda radyolojinin yeri, hem bir tanı yöntemi olarak kullanılması, hem de yapılacak işlemlerden önce fetusun ve plasantanın durumunun değerlendirilmesi için son derece önemlidir. Dr. Okan Akhan'a sormak istiyorum. **Int-rauterin olarak fetusun görüntülenmesi hangi tekniklerle yapılabilir?**

O. Akhan: İntrauterin olarak fetusun görüntülenmesi ya direkt fetoskop veya embriyoskop yardımıyla ya da dolaylı olarak çeşitli enerji şekilleri aracılığıyla gerçekleştirilmektedir.

İndirekt tekniklere göre fetoskop ya da embriyoskopun kullanımı yüksek risk nedeniyle çok sınırlıdır. Fetoskop aracılığı ile deri biyopsisi, transfüzyon ya da umbilikal kan örneği alınabilirse de, görüş alanının sınırlı olması tüm fetal patolojilerin saptanmasını güçleştirmektedir.

İndirekt görüntüleme yöntemleri arasında bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ultrasonografi (US) sayılabilir. Radyasyon nedeniyle BT'nin kullanımı oldukça sınırlıdır. Bugün için yoğun hareket artefaktları nedeniyle MR ile fetusun diagnostik görüntülenmesi başarılı olmamaktadır. Ancak "real-time" MR teknolojisinin geliştirilmesi ile biyolojik aktivite hakkında da bilgi verebilen MR, belki de en önemli fetal görüntüleme yöntemlerinden biri olma potansiyeline sahiptir.

Günümüzde en çok kullanılan indirekt fetal görüntüleme yöntemi US'dir. Tanısal amaçlı ultrasonografi aygıtlarında kullanılan enerji şeklinin fetus üzerinde zararlı etkileri olmaması, ucuzluğu ve kolay ulaşılabilir olması US'nin en sık kullanılan görüntüleme yöntemi olmasına neden olmuştur.

Gelişmiş ülkelerdeki hamilelerden % 60 ile %100'üne antenatal dönemde ultrasonografik inceleme yapılmaktadır.

Hamilelik sırasında rutin ultrasonografi incelemelerin yapılma konusunda farklı görüşler mevcuttur. Bazı öörler sağlıklı, düşük riskli hamileliklerde rutin ultrasonografik inceleme yapılmasının fetusun sonucunu anlamlı olarak etkilemediği kanısındadırlar. Bu prenatal dönemde değişik endikasyonlarla yapılan ultrasonografik incelemenin anne ve fetusun sağlık problemlerinin çözümüne katkıda bulunduğu bilinmektedir.

E. Tunçbilek: Fetal ultrasonografi endikasyonları nelerdir ve ne zaman yapılmaktadır?

O. Akhan: Bu endikasyonlar şunlardır:

- Gestasyonel yaşın değerlendirilmesi,
- Fetal büyümenin değerlendirilmesi,
- Hamilelik sırasındaki nedeni bilinmeyen vajinal kanamaların açıklanması,

- Fetal presentasyonun saptanması,
- Çoğul gebeliklerin saptanması ve bu durumda fetal büyümenin takibi,
- Üterus boyutlarıyla, hamilelik tarihi arasında uyumsuzluğun değerlendirilmesi,
- Pelvik kitle,
- Mol hidatidiform,
- Ektopik gebelik,
- Fetus ölümü,
- Üterin anomali şüphelerinin değerlendirilmesi,
- İntrauterin araç lokalizasyonunun görülmesi,
- Ovarian follikül takibi,
- Fetal biofizik değerlendirme,
- Amnion mayi miktarının değerlendirilmesi,
- Plasenta ayrılmasının ve plasenta previanın değerlendirilmesi ve takibi,
- Fetal ağırlığın değerlendirilmesi,
- Konjenital anomalinin değerlendirilmesi ve takibi,
- Fetoskopi, amniosentez, koryon villus örnekleme, intrauterin transfüzyon ve benzer girişimsel işlemlerde kılavuzluk.

Yukarıda belirtilen endikasyonlar çok genel olup, neredeyse her hamilelikte ultrasonografik tetkik yapılmasını gerekli kılmaktadır (1-7). Hamilelik sırasında rutin ultrasonografinin zamanlanması konusunda farklı görüşler mevcuttur. Ancak prenatal tanı için 11-12. haftalarda erken, 20-21. haftalarda ikinci ve 33. haftada sonuncu olmak üzere 3 inceleme yapılması genel kabul gören bir yaklaşımdır. İlk ve ikinci incelemede genel fetal anatomi, fetus sayısı, canlılık, fetal yaş ve plasenta lokalizasyonu değerlendirilir, 33. haftadaki inceleme ile olabilecek doğumla ilgili problemler ve büyümenin değerlendirilmesi amaçlanır.

E. Tunçbilek: Bir klinik genetikçi olarak şimdi daha özel bir konuya, prenatal tanının yaygın olarak uygulandığı kromozom hastalıklarına geçmek ve bu bakımdan önemli konulara değinmek istiyorum.

Kromozom hastalıkları için en iyi bilinen risk faktörü anne yaşı olup özellikle Down Sendromu riski 35 yaşından sonra hızla arttığı için bugün dünyada prenatal tanı en sık olarak 35 yaşın üstündeki hamilelerde yapılmaktadır. Anne yaşından başka, tekrarlayan 2 veya daha fazla ilk trimester düşükleri, ailede etyolojisi bilinmeyen zeka gerilikleri ve konjenital malformasyonların olduğu durumlar, ultrasonografide çoklu malformasyon saptanması, annenin daha önce Down sendromlu çocuğunun olması durumunda ve ailede X'e bağlı

bir hastalık riski olduğunda bu hastalık prenatal olarak DNA testleri ile tanımlanamıyorsa, fetusun cinsiyetinin saptanması için fetal karyotip yapıma endikasyonu vardır (8-10).

Diğer hastalıklarda yapılan prenatal tanı için olduğu gibi, kromozom hastalıklarında da prenatal tanının zamanı önemlidir. Fetal karyotip, koryon vil-lus örneklerinden amniotik mayiden ya da fetal kan-dan yapılabilir. Koryon villus örneklerinin alınması hamileliğin 9. haftasından sonra, amniosentez ise 16-20. haftalar arasında yapılmaktadır. Alınması daha zor olmakla birlikte gerekli durumlarda fetal kan 24. haftaya kadar alınabilir. Koryon villus örnek-leri ile yapılan çalışmalarda düşük olması ve yalnızca pozitiflik ihtimali biraz daha yüksek olduğu için bugün dünyada olduğu gibi ülkemizde de fetal kar-yotip yapmak için amniotik mayi tercih edil-mektedir. Amniosentez komplikasyonu çok az olan bir işlem olup, bu işlemden sonra düşük yapma riski % 0.5 kadardır, infeksiyon riski ise çok nadirdir.

Ülkemizde fetal karyotip Hacettepe, Ankara, Gazi, Osmangazi, Çapa, 9 Eylül, Antalya Tıp fakül-teleri ve Gülhane Askeri Tıp Akademisi genetik bölümleri ile Ankara ve İstanbul'da özel labo-ratuvarlarda yapılmaktadır.

Down Sendromlu hastaların önemli bir kısmı 35 yaşından genç annelerden doğduğu için bu vakaları da doğumdan önce tanımlama gayretleri vardır. Anne serumunda alfa fetoprotein (AFP), unkonjuge östriol (uE3) ve insan korionik gonadotropin (HCG) değerlerinin ölçülmesi Down Sendromlu fetusların prenatal olarak tanımlanmasında kullanılmaktadır. Üçlü test olarak isimlendirilen bu testin sensitivitesi bütün yaş grupları için % 60 kadar olup, bu değer 35 yaşından sonra % 90'ın üstüne çıkmakta ancak genç yaşlarda % 25'e kadar inmektedir. Testin yorumlanmasında hamilelik haftasının kesin olarak bilinmesi çok önemlidir. Ülkemizde testin stan-dardizasyonunun çok iyi olduğunu söylemek de mümkün değildir. Annelere bu testten beklenenler de çok iyi açıklanmadığında anormal değerler ciddi streslere neden olmaktadır. Bu test birçok ülkede olduğu gibi bizde de rutin kullanılmamaktadır (11).

Anne serumu AFP değerleri, başta nöral tüp defektleri olmak üzere bazı malformasyonların pre-natal tanımlanmasında tarama testi olarak kul-lanılmaktadır. Açık nöral tüp defekti olan fetuslarda, anne serumunda AFP konsantrasyonunun nor-malden daha yüksek olduğu bilinmektedir. Ancak normal değerlerle, açık nöral tüp defekti olan hami-leliklerde elde edilen değerler büyük oranda çakiş-maktadır. Bu nedenle yüksek AFP' i tanımlamak için MoM değerleri (Multipl of Median) kullanılır ve belir-tilen hamilelik haftası için 2.5-3 MoM'dan daha fazla artmış AFP değeri yüksek olarak kabul edilir (9).

Anne adaylarının hamilelik kontrollerine geç başlamaları veya doktorun hastayı geç olarak mer-keze sevki bu hizmetlerden faydalanma şansının yitirilmesine neden olmaktadır. Bu nedenle gerek ilk basamakta çalışan sağlık personeli, gerekse kadın-doğum uzmanları bu bakımdan riskli anne-leri hamileliğin 15-16. haftalarında uygun bir mer-keze göndermelidirler. Belki ileride de değinilecek ama bir defa daha söylemekte sakınca yok, has-talık eğer moleküler yöntemlerle tanımlanacak ve özellikle "linkage analizi" kullanılacaksa aile hami-leliği planladığı zaman, yani hamilelikten önce bu işleri yapan bir kuruma başvurup, neler yapılması gerektiğini öğrenmelidir.

Günümüzde prenatal tanının önemli uygulama alanlarından biri de tek gen hastalıklarıdır. Tek gen hastalıklarında kullanılan DNA yöntemleri konu-sunda bilgi almak için Dr. Meral Özgüç'e sormak istiyorum. **Tek gen hastalıklarında prenatal tanı indikasyonu nedir ve hangi DNA yön-temleri kullanılmaktadır?**

M. Özgüç: Bu tür hastalıklarda indikasyon aile-lerin etkilenmiş bir çocuğa sahip olmaları ile baş-lar. Örneğin, otosomal resesif bir hastalığın tanısı ebeveynlerin taşıyıcı olduğunu kanıtlayacağı için, bundan sonraki gebeliklerin her biri % 25 gibi yük-sek bir risk taşır. Ancak aileye genetik danışma vermeden ve prenatal tanı yöntemlerine giri-şilmeden evvel, hastalığın tanısının indeks vakada klinik ve laboratuvar olarak kanıtlanmış olma önşartı vardır (12).

Gen düzeyinde tanı koyabilmek için hastalığın nedeni olan genin haritalanmış olması gereklidir. Bu durumda mutasyon daha tanımlanmamış olsa bile, gene bağlı (gen ile rekombinasyona uğra-mayan ve mayoz evresinde bir sonraki kuşağa bir-likte kalırlan) polimorfik markerlar kullanılarak mutant allellerin ailedeki segregasyonu incelenir. Bu işleme genetik bağlantı analizi (linkage analy-sis) adı verilir ve indirekt bir tanı yöntemidir.

İlgilenilen gen haritalama sonrası izole edilmiş ve klonlanmış ise DNA sekansının bilinmesi ile sorumlu mutasyon tesbit edilir ve direkt olarak moleküler tanı verilir (13).

E. Tunçbilek: Genin yakınındaki polimorfik markerlardan faydalanılarak tanı koyabilmek için (linkage analysis) bir önşart var mıdır?

M. Özgüç: Genetik markerlar ile belirlenen hatalı ve normal genlerin ebeveynlerden kalıtım şeklinin belirlenmesi için ailedeki indeks vaka yaşı-yor olmalıdır. Bu tür analizler yaşayan indeks vaka olmayan ailelere uygulanamaz. İndeks vakada ebe-veynlerden kalıtılan normal ve mutant alleller tip-lendirildikten sonra fetal örneklerde de aynı işlem yapılarak karşılaştırılır ve fetusun genetik statüsü için karar verilir.

Ayrıca kullanılan genetik markerların "informatif" olma şartı vardır. Bu, bir kişinin kullanılan marker ile hastalık lokusunda her iki allelinin belirtilebilmesi anlamına gelir. Kullanılan markerlar rekombinasyon riskini azaltacak şekilde gene yakın olmalıdır. Örneğin, gene 1 cM (centimorgan: 1 milyon DNA baz çifti uzunluk ölçüsü) yakınlıkta bir markerin mayozda 1/100 oranında rekombinasyon riski vardır. Rekombinasyon olasılığı riskini azaltmak için "flanking" markerlar da kullanılabilir. Bu markerlar genin her iki yanında yer alan markerlardır (14).

E. Tunçbilek: DNA yöntemleri ile prenatal tanı için hangi hücre örnekleri kullanılmaktadır?

M. Özgüç: DNA'da meydana gelmiş olan hatalar, kalıtılmış hastalıklarda her dokuda gözlenir, bu açıdan amnion hücreleri, korionik villus hücreleri veya kordosentez ile elde edilen fetal kan hücresi kullanılabilir. Erken tanı için korionik villus örnekleri tercih edilir. Kullanılan tekniklerdeki hassasiyet biyokimyasal analizlere göre yüksek olduğu için veya sitogenetik resolüsyondan daha ileri bir resolüsyon elde edildiği için çok az hücre sayısına gereksinim vardır. Bu açıdan bilhassa PCR teknikleri uygulandığında hücre kültür işlemlerine gerek olmayıp kültür için geçecek 2-3 haftalık bir gecikme önlenilmektedir.

E. Tunçbilek: Türkiye'de DNA analiz yöntemleri ile prenatal tanı uygulayan merkezler hangileridir ve bu test hangi hastalıklar için kullanılabilir?

M. Özgüç: Bu yöntemler moleküler genetik teknolojisine sahip laboratuvarlarda uygulanabilir. Ancak diagnostik laboratuvarlarda yılda belli bir sayının üzerinde test tecrübesi kazanmış olmak aranan bir sıfat olmalıdır. Ülkemizde nöromusküler hastalıklarda, metabolik hastalıklarda, hemoglobinopatilerde DNA düzeyinde prenatal tanı uygulanabilmektedir. En sık uygulama alanları Duchenne Müsküler Distrofi, Spinal Müsküler Atrofi, Kistik Fibrozis, Fenilketonüri ve kan hastalıklarıdır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Boğaziçi Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü yılda 250'nin üzerinde DNA testi yürütülen ve prenatal tanı uygulanan merkezlerdendir.

E. Tunçbilek: Prenatal tanı ülkemizde Talassemilerde yapılan çalışmalarla başlamıştır. Bu çalışmaları başlatan kişi olan Dr. Çiğdem Altay'a, konunun şu andaki durumunu sormak istiyorum.

Ç. Altay: Türkiye'de sağlık sorunu yaratan iki farklı hemoglobinopati vardır. Bunlardan birisi

B-Thalassemia (BT) diğeri ise Sickle cell anemi (SA)dir. BT Akdeniz anemisi olarak bilinen hastalığa SA ise orak hücreli anemiye neden olur. Bu iki hastalığın da mortalitesi ve morbiditesi çok yüksektir. Son yıllarda kemik iliği nakli ile hastalığın kesin tedavisinde başarılı sonuçlar alınmakla birlikte bu işlem ancak bazı vakalarda uygulanabilmektedir. Bu her iki hastalığın da eradikasyonunda dünyaca kabul edilen en yaygın yöntem prenatal tanıdır. Prenatal tanı 1974 yılından itibaren hemoglobinopatilerin yaygın olarak bulunduğu pek çok ülkede, 1983 yılında da Türkiye'de başlamıştır (15).

Prenatal tanıda ilk kullandığımız yöntem in-vitro globin sentezi yöntemi olmuştur (16-17). Bu yöntemde fetal kan incelendiği için işlem ancak hamileliğin 19-20. haftalarında uygulanıyordu, bu durum fetusun hasta olduğu durumlarda düşüğe gidilmesinde gerek teknik, gerekse annede psikolojik sorunlar yaratması yönlerinden sakıncalar doğuruyordu. Son 10 yılda DNA teknolojisindeki gelişmelere paralel olarak prenatal tanı yöntemlerinde değişiklikler olmuştur BT'de mutasyonların moleküler patolojisi ayrıntıları ile incelenmiş ve PCR yönteminin geliştirilmesi ve bu yöntemde mutasyona özgü primerlerin kullanılması (ARMS) ile gebeliğin 10-11. haftasında koryon villus biopsisinden elde edilen DNA ile, mutasyonların çok kısa bir süre içinde tanımlanması olası hale gelmiştir (18-19).

E. Tunçbilek: Ülkemizin BT mutasyonları bakımından bir özelliği var mıdır? Mutasyonların tanımlanması için hangi yöntemler kullanılıyor?

Ç. Altay: Türkiye'de BT mutasyonları diğer Akdeniz ülkelerine göre çok heterojendir. Toplam 34'den fazla mutasyonun BT'den sorumlu olduğu saptanmıştır (20). Bizim servisimizde vakaların %8' in de çalışma sırasında mutasyonun tipi bulunamamıştır. Bu vakalarda eğer birleşik (compound) heterozigotluk varsa bilinen mutasyonun fetusta bulunmaması ile veya dizi analizi veya restriksiyon enzim polimorfizimi incelenerek tanıya varılmıştır.

Hastanemizde 1990 yılından itibaren prenatal tanı uygulamasında DNA yöntemlerine geçilmiştir. Geç hamilelik döneminde bilinmeyen mutasyonla başvuran hamilelerde ARMS yöntemi ile, mutasyonun tesbit edilmediği durumlarda ise halen in-vitro globin sentezi uygulanmaktadır. Son 6 yılda in-vitro globin sentezi uygulamasında büyük düşüş olmasına rağmen bu yöntem gereksinim yukarıda söz konusu edilen nedenlerle halen devam etmektedir.

E. Tuçbilek: Bu hizmetin, ülkemizde hastalığın görülme sıklığına paralel olarak, yeteri kadar kullanıldığını düşünüyor musunuz?

Ç. Altay: Türkiye'nin nüfusu, doğum hızı ve hemoglobinopatilerin sıklığına dayanılarak yapılan hesaplarda her yıl 200-250 civarında hasta çocuğun doğması beklenmektedir (5). Bu durumda hemoglobinopatilerin eradike edilebilmesi için yılda 800-1000 riskli hamilenin incelenmesi gerekir. Ünitimizde yılda incelenen hamile sayısı 40-50 civarındadır. Türkiye'de Hacettepe Üniversitesi'nin dışında prenatal tanı uygulanan 2 ayrı merkez (Boğaziçi ve Çukurova Üniversiteleri) bulunmaktadır. Bu merkezler de dahil Türkiye'de incelenen hamile sayısı bir yılda 100'ü geçmemektedir. Bu sayının beklenenin çok altında olması düşündürücüdür. Heterozigot sıklığının yüksek olduğu bölgelerde evlenme sırasında çiftlerin taranması ve her iki çiftin de taşıyıcı olduğu durumlarda genetik danışma verilip prenatal tanı hakkında bilgi verilmesinin çok yararlı olacağı yapılan bir çalışma ile kanıtlanmıştır (21). Hamile kadınların taranması taşıyıcılık tesbit edilenlerde kocasının da taranması ve her ikisinde taşıyıcı olduğu durumlarda prenatal tanı önerilmesi bu sayının artırılmasında yardımcı olabilir.

E. Tuçbilek: Şüphesiz prenatal tanı uygulamalarında konuşulması gereken daha pek çok sorun var. Bu panel çerçevesinde bunların hepsinden bahsetmek mümkün olmadığından konuyu genel başlıklar altından tartıştık. Ancak konuyu kapamadan önce bu testlerin yapıldığı laboratuvarların standartlarının belirlenmesi ve kalite kontrollerinin yapılmasının çok önemli olduğunu belirtmek istiyorum. Ayrıca prenatal tanı uygulamalarının çok önemli etik sorunlara yol açabileceğini ve bu konuda belirlenmiş prensiplere mutlaka uyulması gerektiğini de hatırdan çıkarmamak gerekir.

KAYNAKLAR

- 1- Nelson LH: Fetal imaging in prenatal diagnosis. *Pediatr Ann.* 1989; 18:726.
- 2- Romero R, Oyarzun E, Sirtori M, et al. Detection and management of anatomic congenital anomalies. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1988; 15:215.
- 3- Brinholz JC. Ultrasound imaging of fetal anatomy. In Putman CE, Ravin CE (eds). *Textbook of Diagnostic Imaging.* Philadelphia: WB Saunders, 1988; pp. 1941-57.
- 4- Leopold GR. Antepartum obstetrical ultrasound examination guidelines. *J Ultrasound Med.* 1986; 5:241-242.
- 5- Ott. WJ. The diagnosis of altered fetal growth. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1988; 15:237-63
- 6- Mintz MC, Landon MB. Sonographic diagnosis of fetal growth disorders. *Clin Obstet Gynecol* 1988; 31:44-52
- 7- Doubilet PM, Benson CB. Fetal growth disturbances. *Semin Roentgenol* 1990; 25:309-316
- 8- Hollingsworth, D.R., Maternal and Paternal Ages Hollingsworth D.R., Resnik, R (editörler) *Medical Counselling Before Pregnancy* isimli kitapta. Churchill Livingstone. New York, Edinburgh, London, 1988. s. 7-18.
- 9- Tunçbilek, E., Prenatal Tanının Uygulama Alanları ve Beklenenler. *Katkı Pediatri Dergisi.* 1988; 513-530
- 10- Thompson, M. W., Mc Innes, R.R., Willard, H. F (editörler). Thomson & Thomson. *Genetics in Medicine* 5 th edit. W.B Saunders Co. Phila. London 1991. s. 411-425.
- 11- Simpson J.L. & an International Working Group. *Bull. World Health Organisation* 1995, 73 (6). s.799-804
- 12- *The Metabolic and Molecular Bases of Disease.* Vol I Ed. C.L Scriver, A.Beaudet, W.S. Sly. Mc Craw Hill 1995.
- 13- *Molecular Basis of Inherited Diseases.* Ed. K.E Davies. IRL Press, 1992.
- 14- *Inborn Metabolic Diseases.* Ed. J.M Saudubray, K. Tada, Springer Verlag, 1990.
- 15- Alter B. Antenatal diagnosis. Summary of results. *Ann. N.Y. Acad Sci.* 1990; 612:237-50.
- 16- Gürgey A, Mesci L, Beksaç S, et al. Prenatal diagnosis in hemoglobinopathies. *Doga-Turk J Med Sci.* 1991; 15:419-25.
- 17- Gürgey A, Beksaç S, Gümrük F, Çakar N, Mesci L, Altay S, Öner C, Prenatal diagnosis in hemoglobinopathies in Turkey *Pediatr Hematol Oncol.* 1996; 13:163-66.
- 18- Kulozik AE, Lyous J, Kohne E, et al. Rapid and non-radioactive prenatal diagnosis of beta thalassemia and sickle cell disease: Application of the polymerase chain reaction (PCR). *Br J Haematol.* 1988; 70: 455-58.
- 19- Old JM, Varawalla N, Weatherall DJ. Rapid detection and prenatal diagnosis of beta thalassemia: Studies in Indian and Cypriot population in the UK: *Lancet.* 1990; 336:834-6.
- 20- Altay C, Başak N. Molecular Basis and prenatal diagnosis of hemoglobinopathies in Turkey. *Int. J. Pediatr Haematol / Oncol.* 1995; 2:283-90.
- 21- Altay C, Yılğör E, Beksaç S, Gürgey A. Premarital screening of hemoglobinopathies: A pilot study in Turkey. *Hum. Hered.* 1996; 46:112-4.

Zoladex

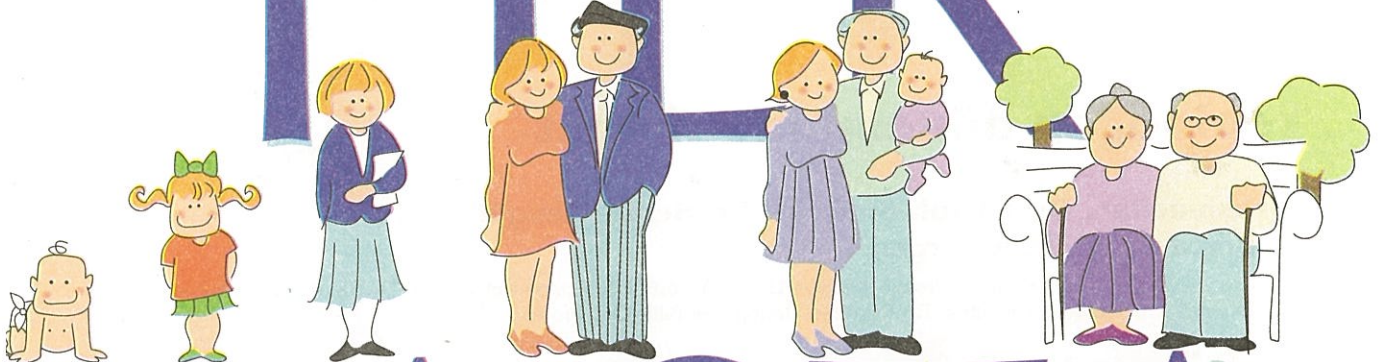
goserelin

Uygulamaya hazır tek LHRH analogu

ZENECA
Abdi İbrahim İlaç

FORMÜLÜ: Zoladex, Subkütan İmplant; enjektör içinde, 3,6 mg Goserelelin'e eşdeğerde Goserelelin Asetat ile 18.0 mg Laktid/Glikolid kopolimeri içerir. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** Zoladex, bir sentetik LHRH analogudur. Zoladex kronik uygulamada, erkeklerde serum testosteron konsantrasyonunu ve kadınlarda serum 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 birikime 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. **UYARILAR/ÖNEMLER:** Lütfen prospektüse bakınız. **YAN ETKİLER / ADVERS ETKİLER:** Genelde terapiyi kesmekleştiren yatışın ve bu yöntemle, endometriosis var ise adet kanaması yeniden başlayıncaya kadar devam edilmelidir. Zoladex, süt veren kadınlarda kullanılmamalıdır. **UYARILAR/ÖNEMLER:** Lütfen prospektüse bakınız. **YAN ETKİLER / ADVERS ETKİLER:** Genelde terapiyi kesmekleştiren yatışın ve çoğunlukla hafif seyreden deri kızamıklığı 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, meme şişme ve hassasiyet görülebilir. Başlangıçta, prostat kanserli hastaların kemik ağrılarında geçici bir artma görüldüğü de, bu durum semptomatik olarak kontrol edilebilir. Üretere ait tıkanma ve omurlilik sıkışmanın görüldüğü izole vakalar tesbit edilmiştir. Kadınlardaki farmakolojik etkilerine, yüzde kızamalar ve libido kaybı da dahil olup tedavinin durdurulmasını gerektirebilir. Baş ağrısı, depresyonun da görüldüğü ruhsal durumda değişime, vajinada kuruluk ve meme ölçüsünde değişime görülebilir. Başlangıçta, meme kanserli hastalarda belirli ve semptomlara ilişkin, geçici bir artma görüldüğü de, bu durum semptomatik olarak kontrol edilebilir. Seyrek olarak, kemik metastazı olan meme kanserli hastalarda, terapinin başında hiperkalsemi geliştiği görülmüştür. Nadiren, endometriosis olan bazı kadınlar, LHRH analogları ile tedavi esnasında menopoza girebilirler ve tedavinin bitiminden sonra, yeniden adet kanaması gözmezler. **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 İmplant, prefill enjektör içinde, uygulamaya hazır, 3,6 mg Goserelelin'e eşdeğer Goserelelin Asetat'ı içerir. **Ruhsat Tarihi:** 16.08.1993 **Ruhsat No.:** 93/10 **Ruhsat Sahibi:** ZENECA Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş. Zincirlikuyu-İST. **İmal Yeri:** ZENECA Limited (İngiltere) 20.10.1995 tarihli itibarıyla % 15 KDV dahil perakende satış fiyatı Zoladex Subkütan İmplant 14.613.000,-TL dir. Ayrıntılı bilgi için ZENECA Abdi İbrahim İlaç Kore Sahitleri Cad. No: 23/4 80300 Zincirlikuyu- İSTANBUL adresine başvurunuz.

HER



YAŞTA

G Ü Ç L Ü 3 G Ü V E N L İ

CECLOR®

Sefakor

FORMÜLÜ:

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

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:

CECLOR'un etkili maddesi sefakor (cefalor, Lilly) birçok gram (+) ve gram (-) mikroorganizmalara bakterisid etkilidir, geniş spektrumlu, sefalosporin grubundan semi-sentetik bir antibiyotiktir.

CECLOR oral yoldan alındıktan sonra gıda maddeleri ile ilişkili olmaksızın sindirim kanalından kolaylıkla emilir. CECLOR'un yanıtına süresi böbrek fonksiyonu normal hastalarda 0.6-0.9 saattir. Böbrek fonksiyon bozukluğunda bu süre 2.3-2.8 saate kadar uzayabilir. Sefakor ile yapılan in-vitro çalışmalar, ilacın bakterisid etkisini bakterinin hücre duvarı sentezini inhibe ederek gösterdiğini açıklamaktadır.

DOZU VE KULLANILIŞI:

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

ENDİKASYONLARI:

CECLOR, duyarlı mikroorganizmaların rol oynadığı;

Solonun 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 kullanımı emmiyeti kanıtlanmamıştır.

YAN ETKİLERİ:

Ağrı duyarlılık: Morbilliform erupsiyon (%1) dahil ürtiker, pruritus (<%0.5) gibi ağır duyarlılık reaksiyonları görülebilir. Ayrıca eritema multiforme, döküntü, atriy/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, başdönmesi ve uyuşukluk.

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

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

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

DİKKAT EDİLECEK HUSUSLAR VE ÖNLEMLER:

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

Ağrı doz halinde bulantı, kusma, epigastrik bölgede huzursuzluk ve diyare gibi belirtiler gözlenebilir. Bu gibi durumlarda 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.



Yenidoğan döneminde sünnet

**Tartışmacılar : Dr. Ferruh Şimşek¹, Dr. Serdar Tekgül²,
Yorumcu : Dr. Ali Ergen²,**

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı Profesörü¹, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Ana Bilim Dalı Doçenti², Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Ana Bilim Dalı Profesörü³

1. Sünnet

Dr. Ferruh Şimşek

Sünnet bugün Dünyada tartışmasız en çok yapılan cerrahi operasyondur. Dünya üzerindeki erkeklerin %20 sinin sünnetli olması bunun en büyük kanıtıdır(1). Bulunabilen en eski kaynaklar sünnetin günümüzden 6000 yıl önce Mısır'da yapıldığını belirtmektedirler. Bunun dinsel bir eylem olup olmadığı bilinmemektedir. Bu amaçla yapılan sünnet uygulamalarına ise ilk olarak eski Anadolu uygarlıklarında rastlanmaktadır. Ana tanrıça Kybele'nin rahiplerinin tanrıçaya saygı göstergesi penektomi yaptıkları belirlenmiştir (2). Daha sonraları çeşitli yörelerde ve toplumlarda sünnet uygulamaları görülmektedir. M.Ö.1500 yıllarında İbrahim Peygamber'le resmi dinsel nitelik verilen sünnet, Yahudiler, Müslümanlar, bazı Afrika kabileleri tarafından da uygulamaya konmuştur. Etnik sünnet uygulamalarında bazı toplumlar işi daha da ileri götürerek kadın sünnetini de gündeme koymuşlardır. Bugün özellikle kloridektomi şeklinde Afrika ülkelerinde yapılan kadın sünneti, bu topluluklarda büyük bir toplumsal sorun halindedir.

Bu kadar yaygın bir dinsel eylemin altında sağlıklı bir amaç olması gerektiğini düşünen insanlar yüzyılın başından itibaren etnik nedenleri bir yana bırakarak çeşitli sağlık sorunlarının çözümünde de sünnetten umar aramaya başlamışlardır. Masturbasyon yapmanın birçok hastalığın nedenini oluşturduğu düşüncesiyle bunu engellemek için sünnete başvurmuşlardır. Bu, özellikle İngiliz egemenliği ve etkisindeki tutucu ve seksin günah sayıldığı Viktorya dönemi için çok geçerli sayılmıştır. 1891 de Remondingo alkolizm, epilepsi, astım, enüresis, herni, gut,

rektal prolaps, romatizma böbrek yetmezliği dahil yüzden fazla hastalığın sünnetle iyileştirilebileceğini yazmıştır(1).

İşin içine etnik ve sosyal nedenler girdiği için de sünnetin sağlık için yararlı bir yöntem olup olmadığı konusundaki araştırmalar olumlu ya da olumsuz ön yargılardan kurtulmamakta, savunucuları sünnetin çok sağlıklı bir işlem olduğuna inanmaktadır.

Sağlık için sünnet uygulamaları özellikle Kuzey Amerika ülkelerinde bu denli taraftar bulunca 1950 li yıllara kadar bu konuda hiçbir tartışmanın olmadığı görülmektedir. Bunun sonucu olarak ta birçok ülkede daha sünnet yaygınlaşmıştır . 1950 lerden sonra sorgulanmaya başlanan sünnet için Amerikan Pediatri Birliği, Kadın Doğum Birliğinin de desteği ile 1983 te yayınladığı deklarasyonla sağlık için neonatal sünnet yapılmasının bilimsel bir temele dayanılmayacağını bildirmiştir(3). Bazı ülkelerde, örneğin İngiltere'de etkisini gösteren bu yaklaşımın ABD de hiç etkisi olmamıştır. Tersine, anti sünnet hareketi büyürken sünnetin özellikle üriner enfeksiyonları ve cinsel geçişli hastalıkları önlemedeki olumlu etkilerini sergileyen yayınlar daha çok artmaya başlamıştır (4).

Tartışmaların ve karşıt görüşlerin yoğunlaşması aynı kuruluşları kararlarını gözden geçirmek ve 1989 da yayınladıkları ikinci bir bildirge ile yumuşatmak zorunda bırakmıştır (5). Bu yeni yargıya göre "Yeni doğan sünnetinin potansiyel yararları vardır ancak dezavantajları ve riskleri de bulunmaktadır". Görüldüğü gibi bu tür bir yaklaşım yüz-

yıllardan beri süregelen sorulara yanıt vermemekte tam tersine tartışmayı alevlendirmektedir. Literatüre göz atıldığında son yıllarda sünnetin, özellikle yeni-doğan sünnetinin avantajları konusunda daha çok yayın olduğu görülmektedir. Karşıtlarının raporlarına eskiye oranla daha az rastlanmaktadır.

Ben sünnet tartışmasına girmekten çok Türkiye'deki sünnet uygulamalarına değinmek istiyorum.

Türkiye ve sünnet

Ülkemizde sünnet etnik nedenlerle yapılan ve toplumda uygulama yaygınlığı %99 olan bir işlemdir. Vatandaşlarının çoğunluğu müslaman olan ve önemli bir yahudi vatandaş cematine de sahip olan ülkemiz halkı için sünnetin yapılıp yapılmama gereği asla tartışılmaz. Bu toplumun erkek çocukları şanla ve şerefle, toplumsal gerekler doğrultusunda sünnet olacaklardır. Nitekim bu satırların yazarının oğlu da sünnetiyle ailesine büyük mutluluklar yaşatmıştır. Kaldı ki yukarıda tartışılan sağlık nedenleri, Amerikan ailelerinde bile sünnet kararının verilmesinde sosyal etkenlerin arkasında sıralanmakta, çocuğun penisinin babasına benzemesi ve okulda alay konusu olmaması kaygısı daha önde gelmektedir (6). O halde sünnetin yapılıp yapılmaması tartışma konusu olmadığına göre ülkemizde bu işlemin ne denli sağlıklı olarak yapıldığı araştırılmalı ve gereken önlemler alınmalıdır.

Toplumumuzda sünnetin yaşı konusunda belli bir alışkanlık olmamakla birlikte zaman zaman yanlış yaş grubu seçilebilmektedir. Dinsel inanışlar gereği yahudilerde sünnet doğumun 8. gününde yapılmaktadır. İslamiyette ise sünnetle ilgili emredici bir hüküm bulunmamakta ve sünnet yaşı belirtilmemektedir. Ancak dinsel yorum ve kaynaklarda ideal yaş 7 - 12 olarak önerilmektedir (7,8). Bu yaş grubu bilimsel olarak ta kastrasyon korkusunun psikolojik gelişim sürecinde yaşandığı 2-6 yaşın dışında kalmaktadır. Yeni doğan sünneti sadece büyük kentlerde ve çok az sayıda bebeğe yapılmakta, doğumların yaygın olarak ebelerce evlerde yapıldığı kırsal kesimde hemen hiç görülmemektedir. Sünneti yapan kişiler de ne yazık ki yukarıda belirtilen olması gerekenler değildir. Türkiye'de sünnetin yasal olarak kimler tarafından yapılabileceği 11 Nisan 1927 tarihinde yürürlüğe giren ve halen uygulanan "Tababet ve Şuabatı Sanatlarının Tarz-ı İcrasına Dair 1219 sayılı Kanun" ile belirlenmiştir (9). Buna göre sünneti "tabipler, küçük sıhiye memur mekteplerinden mezun küçük sıhiye memurları, on seneden beri bu işle iştigal ettiğini resmi vesikalarla ispat eden ve liyakati

bilimtihan tebeyyün eyliyen, on seneden az bir müddetten beri sünnetçilik eden veya on seneden ziyade bir zamandan beri bu işle iştigal ettiğini vesaik ile ispat edemeyen kimselerin mütehassıs bir operatörün bulunduğu bir hastanede iki ay müddetle ameliyat gördükten sonra bilimtihan ehliyeti tebeyyün ettiği takdirde ruhsat verilen kişiler" yapmaktadır. Yani pratik olarak canı isteyen herkes. Yasa bu haliyle kaldıkça, günümüzde yaşandığı gibi sünnet sokaktan geçenlerce, berberlerce, ne olduğu bilinmeyen "fenni sünnetçilerce" yapılmaya, toplumsal hayır adı altında da toz topraklı bahçelerde toplumsal ve politik gösterişlere alet olmaya devam edecektir.

Sağlık nedenleri ile sünnet yapılması gereğini savunan makalelerin hemen tümünde sonuç aşağı yukarı şöyle bağlanmaktadır. "İşlemin avantajları dezavantajlarını aşmaktadır. Ancak komplikasyon oranını düşük tutmak için iyi eğitilmiş operatörlerin uygun cerrahi teknikleri kullanarak sünneti yapmaları gerekir."(4) Görüldüğü gibi işlemin en önemli tehlikesi sağlıklı bir bebek veya çocuğa profilaktik veya etnik bir nedenle cerrahi uygulanırken belki de yaşamı boyunca acı çekeceği bir morbidite kazandırmaktadır. Peki ülkemizde bu önemli unsur dikkate alınmakta mıdır? Sünnet gerçekten iyi eğitilmiş operatörler tarafından uygun cerrahi teknikler uygulanarak mı yapılmaktadır?

Bu sorunun yanıtı sünnet konusunda toplumumuzun büyük bir ihmal ve duyarsızlık içinde olduğudur. Özellikle kırsal kesimde akıl almaz trajediler yaşanmakta ve geleceğimizin garantisi olan sağlıklı çocuklarımız fiziksel ve ruhsal travmalara uğratılmakta ve sakat bırakılabilmektedir. Ailelerin bu konudaki bilinçsizlikleri akıl almaz boyuttadır. Olagelen komplikasyonlar doğal kabul edilip gün ışığına çıkmamakta ve kamuoyunun gündemine girmemektedir (10).

Sonuç olarak, Sünnet Dünya nüfusunun %20 sine etnik veya sağlık nedenleri ile yapılan cerrahi bir işlemdir. Etnik veya dinsel nedenlerle yapılan sünnetin gerekliliği tartışmasızdır ve bu nedenle ülkemizde olduğu gibi sağlıksız ve tehlikeli boyutlardan çıkaracak önlemler alınmalıdır.

Çözüm toplumsal bilinçlenme ile ilgilidir. Ayrıca yasada günün koşulları ile uygun düzenleme yapılmalı, sünnet yetkisi doktorlarla sınırlanmalı ve tıp fakültelerine bu konuda program ilaveleri yapılması önerilerek hiç olmazsa pratisyen doktorların kırsal alanda sünnet işlemini üzerlerine almaları sağlanmalıdır.

2. Sünnet ne zaman yapılmalıdır?

Dr.Serdar TEKGÜL

Sünnetin sağlık için önemi ve ne zaman yapılması gerektiği sorusunun hem bilimsel hem de sosyal bir boyutu olduğu bilinmektedir. Bu soruyu cevaplarken, bilimsel doğrular ve bunların ne kadar geçerli olduğu net olarak ortaya koyulmalı ve bunu yaparken de bu görüşlerin toplumun inanç ve sosyal değerleri ile ilişkisi de gözardı edilmemelidir.

Sünnet neden yapılmalıdır?

Sünnetin yapılmasında üç önemli neden vardır. Birincisi sünnetin tamamen dinsel ve geleneksel gerekçeleridir. Burada belirleyici olan kişinin ve toplumun inancıdır. Dolayısıyla bu konu tamamen inançlara dayandığı için rasyonel bir tartışmaya konu olması mümkün değildir.

Bir diğer gerekçe sünnetin estetik bir işlem olduğudur. Sünnet ile glansın ortaya çıkması sonucu penisin daha estetik bir görünüm alıp almadığına yönelik bir tartışma da aslında kişilere ve beğenilere göre değişeceği için anlamlı değildir. Penisli sünnetin estetik olarak daha tercih edilir olması o toplumdaki geleneklere ve değer yargılarına göre değişiklik gösterebilir.

Üçüncü nokta ise sünnetin getirdiği sağlıkla ilgili avantajlardır. Bu konu uzun yıllardır süregelen bir tartışma konusudur.

Sünnetin sağladığı önemli sağlık avantajları vardır. Bunların bir kısmı, çocuk erişkin yaşa geldiğinde önemli hale gelen avantajlardır. Bu avantajlar birçok çalışmayla gösterilmiş ve önemi azımsanmayacak avantajlardır. Sünnetlilerde prepsiyumun ortadan kalkması ile seksüel yolla geçen hastalıkların bulaşma riski belirgin olarak azalmaktadır. Bununla birlikte seksüel yolla bulaşan virüslerle ilgisi nedeniyle sünnetli erkeklerin eşlerinde de serviks kanseri gelişme oranlarının belirgin olarak düşük olduğu gösterilmiştir. Sünnetle birlikte penis kanseri gelişme riski de azalmakta, hemen hemen sifıra inmektedir (11).

Yukarıda sayılan bu avantajların, aslında sünnetin zamanlamasıyla herhangi bir ilişkisi yoktur. Ancak sünnetin özellikle çocukluk döneminde önemli olan ve dolayısıyla sünnetin zamanlamasını önemli kılan bazı önemli sağlık avantajları da vardır. Erken dönemde yapılan sünnet erkek çocuklardaki

üriner enfeksiyon oranını önemli oranda düşürmekte ve çocukluk yaşta gelişebilecek prepsiyuma ait fimozis, parafimozis ve balanitis gibi potansiyel problemleri ortadan kaldırmaktadır.

Sünnet tartışması

Batıdaki sünnet tartışması, sünnetin getirdiği avantajların, bu cerrahi işlemin herkese uygulamaya geçecek nitelikte bir işlem olup olmadığıdır. Toplumumuzda ve birçok diğer toplumda ise sünnetin yapılmasının esas nedeni dinsel ve geleneksel gerekçelerdir. İlginç olan din ve kültür yapısı açısından birbirine benzer toplumlar arasında da (örneğin avrupa ve amerikan toplumları) sünnet uygulamasının sıklığıyla ilgili önemli farklar olduğudur. Aynı şekilde çok farklı geleneksel ve dinsel yapısı olan toplumlarda bütün önemli farklılıklara rağmen sünnet ortak bir gelenek olarak süregelmektedir.

Türkiye'de sünnet yapılmasının nedeni tamamen geleneksel ve dinsel gerekçelere bağlıdır. Sünnetin sağladığı avantajlar ikinci plandadır. Dolayısıyla Türkiye'de aslında önemli bir sünnet tartışması da yapılmamaktadır. Ancak zamanlama ile ilgili tartışma olabilir. Geleneksel olarak sünnet, çocukların akli ermeye başladıktan sonra ve okul yaşında yapılmaktadır. Sünnetin her erkek çocuğun ve ailesinin hayatında önemli bir yeri vardır. Birçok anne baba çocuklarıyla birlikte bu önemli olayı yaşamaktan ayrı bir mutluluk duymakta, ve bunun sosyal statülerine uygun olarak kutlayarak diğerleri ile de paylaşmaktadırlar. Geleneklerin böyle yerleştiği bir toplumda yeni doğan döneminde yapılan sünnetin sağladığı avantajlar da ister istemez ikinci planda kalmaktadır.

Yenidoğan sünnetinin gerekliliği konusundaki tartışma uzun zamandan beri sürmektedir ve zaman zaman yeni doğan sünnetini doğru bulan veya karşı olan eğilimler ağırlık kazanmıştır. Bizim toplumumuz için iyi bir örnek oluşturmasa bile bu tartışmanın Amerikadaki boyutuna bakmak bazı önemli noktaları ortaya koyabilir. 1950-60 larda Amerika'da yenidoğanların % 90 ında sünnet uygulanmış ve neonatal sünnet rutin bir uygulama olarak kabul edilmiştir. 1971 de Amerikan Pediatri Akademisi nin Yenidoğanların Standard Bakımıyla ilgili önerileri içeren olağan raporunda neonatal

dönemde çocuklarda sünnet için herhangi bir geçerli endikasyonun olmadığı belirtilmiştir (12). 1975 ve 1983 teki raporlarda da neonatal sünnetin tıbbi bir gerekçesi olmadığı belirtilmiştir (13). Bu dönemde sünnet özellikle anne ve bebek arasındaki emosyonel ve fiziksel bağları bozar nitelikte bir travma olarak kabul edilmiş ve sünnetin yaratacağı sekonder psikolojik sorunlardan bahsedilmiştir. Hatta bu dönemde doğumlar düşük ışıklı odalarda gerçekleştirilmiş ve doğumdan sonra çocuklar loş ve dinlendirici melodilerin çalındığı odalarda takip edilmiştir. Aslında bu raporlara rağmen yenidoğanların çoğunluğunda sünnet devam etmiştir. Her ne kadar oran azalmakta ise de Amerika'da neonatal sünnet hala % 60 civarında yapılmaktadır. Sünnet oranındaki azalmaya paralel olarak 1975 den itibaren birtakım çalışmalarda sünnetin önemli sağlık avantajları getireceğine ait bulgular elde edilmiştir. Bunların en önemlisi yenidoğan sünnetinin üriner enfeksiyonları en az 10-20 kez daha azalttığı yönündedir. Bu bulguların eşliğinde 1989 yılında Pediatri Akademisinin Sünnet ile ilgili olarak oluşturulmuş komitesinin yayınladığı raporda sünnetin getirebileceği bir takım problemler dışında yoğun olarak sünnetin sağladığı avantajlara da dikkat çekilmiştir (13). 1980 lerdeki genel havanın aksine bugün için ABD de neonatal dönemde yapılan sünnet en az rutin immünizasyon kadar koruyucu hekimlik amaçlarına uygun olan bir uygulama olarak kabul edilmektedir. Sünnet ile çok erken yaşlarda başlayan ve ömür boyu önemli olan koruyucu etkiler sağlanabildiği savunulmaktadır.

Yenidoğan döneminde yapılan sünnetin avantajları

Sünnet ile ilk yaş içindeki enfeksiyon oranı önemli oranda azalmaktadır.

Sünnet uygulamasının çok az olduğu Skandinavya'da yapılan bir çalışmada doğumdan sonraki ilk birkaç ayda üriner enfeksiyon oranlarının erkeklerde kızlara göre belirgin yüksek olduğu ve bunda prepusyal kolonizasyonun rol oynadığı gösterilmiştir (14,15). Bir başka çalışmada da erkeklerdeki enfeksiyon oranı yüksek bulunurken akut pyelonefrit geçiren erkek bebeklerin % 95 inin sünnetsiz olduğu görülmüştür (16). Bu çocuklardaki ürolojik anomali oranı ise % 7 olarak bulunmuştur. Bir diğer epidemiyolojik çalışmada 400 000 bebekte yapılmış ve sünnetli erkek bebeklerde enfeksiyon oranı % 0.1 olarak sap-

tanmıştır (16). Bu normalde sünnetlilerdeki oranın yaklaşık 10 da biridir. Bir diğer büyük çalışmada bir hastaneye kabul edilen 5261 erkek bebeğin 41 inde üriner enfeksiyon saptanmış ve bunların dörtte üçünün üç aylıktan küçük olduğu görülmüştür. Bu olguların sünnetsiz olanlarında enfeksiyon oranı % 4.2 olarak saptanırken sünnetlilerde bu oran %0.47 olarak bulunmuştur (17). Sünnetlilerdeki enfeksiyon oranı aynı yaş grubundaki kız enfeksiyon oranlarına eşit bulunmuştur. Sonuç olarak yenidoğan döneminde sünnet ile erkek bebeklerdeki enfeksiyon oranını belirgin bir şekilde düşürmek mümkün görünmektedir (18). Bu enfeksiyonların % 30-40 gibi bir grubunun pyelonefrit ve sepsis sebebi olabileceği de düşünülürse yenidoğan döneminde yapılan sünnetin getireceği avantaj ortaya çıkmaktadır.

Yenidoğan sünneti ile özellikle 3-5 yaş grubunda önemli olan balanit ve fimozis gibi problemlerden korunmak mümkündür. Çocuklarda prepusyuma ait bu tür sorunların oranı puberteye yaklaştıkça artmakta ve bu oranlar tüm çocukluk süresi için % 2-3 arasında rapor edilmektedir. Sünnet ile birlikte penis ve prepusyumun hijyeni ile ilgili özel bir bakıma da gerek kalmaz.

Bu veriler sünnetin aslında önemli bir koruyucu hekimlik uygulaması olduğunu gösterir niteliktedir. Özellikle yenidoğan döneminde yapılması ile birlikte bu etki bebeklik döneminde üriner enfeksiyon riskini azlatarak daha önemli hale gelmektedir.

Yenidoğan döneminde yapılan sünnet aynı zamanda çok basit bir işlemdir. Hiç dikiş kullanılmadığı için estetik olarak daha iyi sonuç alınır. Bebek daha annesiyle birlikte hastaneden çıkmadan önce yapılabilir . Bu durum ileride çocuğu bir cerrahi işlemde ve anesteziden kurtarıcı olabilir.

Özellikle önemli bir nokta da daha ileri yaşlardaki sünnetin çocukta yaratacağı psikolojik travmadan da korunmanın yenidoğan sünneti ile mümkün olmasıdır. Hacettepe, Psikiyatri bölümünde yapılan bir çalışmada Türkiye de çocukların en sıklıkla sünnet edildiği 3-7 yaş arasında çocuğun zihninde cinsel organın özel bir anlam ve önem kazandığı dikkat çekilmiştir. Bu dönemde iğdiş edilme korkularının yoğun olarak yaşandığı ve bu dönemdeki sünnetin erkek çocukta bir iğdişlik karmaşasının yerleşmesine yol açabileceği belirtilmiştir (19). Gerçi toplumsal beklentiler, inançlar, erkek kimliği kazanılması için sünnetin gerekli olduğu duygusu ve sünnet törenlerinin albenisi çocuklardaki bu korkuları önemli

oranda azaltsa da bu dönemde sünnetin çocuk ruh sağlığı üzerinde ciddi etkileri olabileceği bir gerçektir.

Yenidoğan sünnetinin riski var mıdır?

Herhangi bir sağlık sorunu olamayan , kanama ile ilgili bir problemi olmadığı basit bir tarama ile gösterilmiş bir bebekte bu işlemin getireceği risk sifıra yakındır. Ancak her cerrahi işlemin bir riski olduğu da bir gerçektir. Yenidoğan sünnetinin geleneksel olduğu yahudilere ait bir çalışmada bebekleri sünnet sonrası tekrar hastaneye almayı gerektiren komplikasyon oranı 1:800 olarak rapor edilmiştir (20). Bu grupta sünneti yapanların çoğunluğunun din adamı olduğu unutulmamalıdır. İngilterede bir yıl içinde yenidoğan sünnetine ait komplikasyon sayısı ciddi kanama 30 bebekte, glans amputasyonu 3 bebekte, urethral fistul bir bebekte rapor edilmiştir.

Türkiyede yenidoğan sünnetini yapanlar hemen her zaman ürologlardır. Daha sonraki yaşlarda sünnet ise çok değişik bilgi ve beceri düzeyinde kişiler tarafından ve zaman zaman büyük gruplar halinde yapılmaktadır. Dolayısıyla bu sünnetlerde görülen komplikasyon oranları da bizim toplumumuz içinde yenidoğan döneminde

yapılan sünnetlere göre belirgin fazladır.

Yenidoğan döneminde sünnet olan bir çocuğun ileride bir çok yaşından farklı olarak sünnet olayını yaşamaması veya bunu özlemine duyması yenidoğan sünnetinin getirdiği sosyal dezavantajlardan kabul edilebilir.

Sonuç olarak, sünnet bizim toplumumuzda dini ve kültürel nedenlerle her erkek çocuğun hayatının bir döneminde yaşaması gereken bir gerçektir.

Ancak sünnetin bir de sağlık ile ilgili önemi vardır ki , elimizdeki veriler yenidoğan döneminde yapılan sünnetin daha sonraki yaşlarda yapılan sünnete göre birçok yönden daha avantajlı olduğunu göstermektedir.

Açıkcası bir çocuk sünnet olacaksa en ideal olarak yenidoğan döneminde olmalıdır. Tabii ki anne baba ileride çocuklarının sünnetini alışıla gelmiş şekilde törenlerle ve aile ile birlikte yaşamak isterlerse, bu tercihlerine saygı duyulmalıdır. Ayrıca, aylarca bekledikten sonra yenidoğan birkaç günlük bebeğe yapılacak bu basit cerrahi işlemi biraz acımasızlık olarak görecektir ve bunu kabul etmekte zorlanacak bir çok ebeveyn de mevcuttur. Bu durumda doktora düşen aileyi bu konuda en doğru şekilde bilgilendirmektir.

3. YORUM

Dr. Ali Ergen

Kanımcı her iki yazar da özellikle inançlara dayalı zorunluluğun olduğu toplumlarda sünnetin yararlarında birleşmektedir. Soru böyle bir durumda sünnetin hangi yaşta yapılmasının uygun olacağıdır.

Bakteriyel enfeksiyonlarda tropizmin çok günde olduğu bilimsel arenada, üriner enfeksiyonların bir asendan yol enfeksiyonu olduğu ve bunun en önemli kanıtının E. coliinin kadınlarda perinede yenidoğan erkek çocuklarda ise prepsiumda kolonize olması olduğunun yadsınamayacağı açıktır. Özellikle P. fimbriyalı E.coliilerin yenidoğan akut pyelonefritlerinin %95'inin nedeni olduğu göz önüne alınırsa sünnetin yenidoğanda yapılmasının akılcılığı daha iyi ortaya çıkar.

Gelişmiş ülkelerde göz ardı edilebilecek kadar küçük rakamlarla görülen sünnet komplikasyonlarının, Dr. Şimşekin çok iyi değindiği

şekilde bizim ülkemizde daha ciddi sonuçlarla ortaya çıktığı ve çıkabileceği açıktır. Bize düşen görev bir tür koruyucu hekimlik sayılan bu uygulama için toplumu kimin yapacağı konusunda iyi bilinçlendirmek olmalıdır. Ehil olmayan personelin ve hemen tamamına yakının ürologlar tarafından yapıldığı yenidoğan sünneti bu yönüyle de cesa-retlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Wallerstein E. Circumcision. The uniquely American enigma. Urol Clin North Amer 1985; 12:123
2. Yurdakök, M. Sünnet Katkı, 1980;3:728
3. American Academy of Pediatrics and Gynecologists: Guidelines for perinatal care. p 87, 1983
4. Schoen E. The status of circumcision of newborns. New Eng J Med 1990;132:1308
5. Task Force on Circumcision. Report of the Task Force on Circumcision. Pediatrics, 1989;84:388-91
6. Brown MS; Brown AC. Circumcision decision: prominence of social concerns, Pediatrics, 1987; -215-219

7. Davudoğlu A. Sahih-i Müslim Tercümesi ve Şerhi Ankara, Türk Tarih Kurumu Basımevi, 1974:113
8. Miras,K.: Sahih-i Buhari Muhtasarı Tecrid-i Sarih. Türk Tarih Kurumu Basımevi, 1971:146
9. Aşçıoğlu Ç.: Doktorların Hukuki ve Cezai Sorumluluğu Ankara, Olgaç Matbaası 1982:173-88
10. Şimşek F. Gökalp A. Göçmez Z. Toplumumuzda sünnet uygulamaları ve komplikasyonları. Ulusal Cerrahi Dergisi, 1986;4:63-8
11. Blandy JP Circumcision. Hospital Medicine 1968;3:551-3
12. American Academy of Pediatrics Committee on the Fetus and Newborn. Standards and recommendation for hospital care of newborn infants . 5 th ed. Evanston, Ill: American Academy of Pediatrics 1971:110
13. Schoen EJ, Anderson G, Bohon C, et al Report of the 1977 -1989 task force on circumcision. Pediatrics, 1989;84:388-91.
14. Winberg J, Bergstrom T, Jacobsson B: Morbidity, age and sex distribution, recurrence and renal scarring in symptomatic urinary tract infection in childhood. Kidney Int.1975; 3:101-6
15. Wettergren B, Jodal U, Jonasson G: Epidemiology of bacteriuria during the first year of life. Acta Paediatr Scand 1985; 74:925
16. Ginsburg C, McCracken GH: Urinary tract infections in young infants. Pediatrics 1982; 69:409
17. Wiswell TE, Enzanauer RW. Declining frequency of circumcision: Implications for changes in the absolute incidence and male to female sex ratio of urinary tract infections in early infancy. Pediatrics 1987; 79:338-42
18. Wiswell TE, Roscelli JD: Corrobrative evidence for the decreased incidence of urinary tract infections in circumcised male infants. Pediatrics 1985; 75:901-4
19. Öztürk O M. Psychological effects of circumcision practiced in Turkey. Turkish J Pediatrics, 1963; 5:66-9
20. Shulman J, Ben-hur N. Neuman Z: Surgical complications of circumcision. Am J Dis Child 1964; 107:149-54

HACETTEPE'DEN HABERLER

➔ DEKANLIK KONFERANSLARI

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Konferansları devam ediyor. 29 Kasım 1996 tarihinde Prof. Dr. Ali Demirsoy tarafından "Davranışların Evrimi - 3. Göz" 19 Aralık tarihinde Kurthan Fişek tarafından "Tıbbi Etik ve Basım Ahlakı" konulu konferanslar gerçekleştirildi.

➔ YENİ YIL KOKTEYLİ

Sayın Dekanımız Prof. Dr. Yavuz Renda yeni yıl nedeniyle dekanlık personeline, dekanlığa bağlı çalışma guruplarının üyelerine ve her sınıfı temsil eden başarılı öğrencilere bir kokteyl verdi. Bu esnadaki kısa konuşmasında yeni yılda geçtiğimiz yıl boyunca gerçekleştirilen olumlu etkinliklerin artan bir hızla devam etmesi dileğini de dile getiren Prof.Renda, tüm akademik ve idari dekanlık personeli adına fakültemiz üyelerine mutlu bir yıl diledi.

➔ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Yunus Müftü Salonu'nda gerçekleşen, geniş bir katılımın izlendiği, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Seri Bilimsel Konferansları devam ediyor. Prof. Dr. İzzet Berkel 26 Kasım 1996 tarihinde "Penisilin Allerjileri" başlıklı konferansları gerçekleştirmiştir. Aralık ayının son konferansı ise Prof. Dr. Yücel Kanpolat tarafından verilmiştir. "İnsanlığı Aydınlatanlar" konulu konferans 24 Aralık 1996'da yine aynı salonda düzenlendi.

➔ PEDIATRİK GASTROENTEROLOJİ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Ünitesi'nde gastrointestinal endoskopik işlemler yapılmaya başlanmıştır.

➔ ECZACIBAŞI TIP TEŞVİK ÖDÜLÜ

1996 yılı Eczacıbaşı Tıp Teşvik Ödülü Töreni 5 Kasım 1996 günü Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'nde yapıldı. Bu yılki ödüle Temel Onkoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Yard. Doç. Dr. Diçle Güç layık görüldü. Düzenlenen törende, Cumhurbaşkanı Vekili ve Meclis Başkanı Sayın Doç. Dr. Mustafa Kalemlı, Sayın Rektörümüz Prof. Dr. Süleyman Sağlam, Onkoloji Enstitüsü Başkanı Sayın Prof.

Dr. Dinçer Fırat, Sayın Prof. Dr. Emin Kansu ve Eczacıbaşı Topluluğu Başkanı Sayın Bülent Eczacıbaşı birer konuşma yaptılar. Dr. Diçle Güç ödül belgesini Meclis Başkanı Sayın Doç. Dr. Mustafa Kalemlı'den, ödülünü ise Sayın Eczacıbaşı'ndan aldı. Törende Bilkent Gitar Üçlüsü de bir konser verdi.

➔ Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Öğretim görevlilerinden Prof. Dr. Yusuf Bayraktar "Hepato-Gastroenterology Current Medical and Surgical Trends" adlı uluslararası dergiye editor olarak seçilmiştir. Kendisini kutlar, çalışmalarında başarılar dileriz.

➔ Prof Dr. Nesrin Beşbaşı'a, Türk Nefroloji Derneği tarafından 22-23 Ekim 1996 tarihinde İstanbul'da yapılan XIII. Ulusal Böbrek Hastalıkları, Dializ ve Transplantasyon Kongresi'nde "Henoch Schölein Purpurasında Sitokinlerin Dağılımı" konulu çalışmasından dolayı en iyi sözlü sunumda ikincilik ödülü verilmiştir.



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 enfeksiyonlar0 tinea pedum (atlet ayağı), tinea cruris, superfisiyel kandidozlar, pityriasis versicolor, erythrasma. **Kontrendikasyonlar:** Bifonazole aşırı hassasiyet **Yan etkiler:** Nadir vakalarda, çoğunlukla geçici olarak hafif kızama, yanma, iritasyon ve pullanma gibi deri reaksiyonları görülebilir. Dozaj ve tatbik: Mycospor krem, solüsyon ve pudra enfekte sahaya günde bir defa oluşturularak 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. Mycospor Onychoset'in özel formülasyonundaki üre ile enfekte tırnak keratini yumuşatılarak 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 duyarlık. **Yan etkiler/Advers etkiler:** Ender olarak geçici kızama ve iritasyon gibi lokal reaksiyonlar görülebilir. Nadiren flastere karşı alerji mümkündür. Ayrıca lanoline bağıli 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 pomadı ile örtülür. Mycospor tırnak pomadı sürülmüş el ve ayak tırnakları flaster ile 24 saat kapatılır ve sargı 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 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

Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu

Dr. Ümit Saatçi

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Ünitesi Profesörü

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) insanlarda en sık görülen bakteriyel enfeksiyondur. İdrar yolu enfeksiyonu deyimi üriner sistemde bakteri çoğalması anlamına gelir ve asemptomatik bakteriüriden gram negatif sepsise eşlik eden akut pyelonefrite kadar değişen heterojen bir grubu temsil eder. İYE neonatal dönemden geriatric yaş grubuna kadar uzanan her yaş ve cinsten görülür. Kadınlarda yenidoğan dönemi hariç erkeklerden fazla gözlenir. İdrar yolu enfeksiyonu deyimi mikroorganizmanın tipine (bakteriyel, fungal, viral) yerleşim yerine (aşağı veya yukarı üriner sistem), semptomların bulunup bulunmamasına, tekrarlayıcı özelliğine, üriner sistem anomalileriyle birlikteliğine ve akut veya kronik enfeksiyon davranışına göre değişiklikler gösterir. Bu nedenle idrar yolu enfeksiyonu tanısı konulduktan sonra riskli grupların belirlenmesi gerekir. Bu grupta antibiyotiklerle enfeksiyon tedavi edilse bile hipertansiyon, ilerleyici kronik böbrek harabiyeti gibi komplikasyonları önlenemeyebilir.

DEYİMLER (1)

Mikrobiyolojik Deyimler

Bakteriüri : Mesanedeki idrarda bakterinin varlığına işaret eder. Miksiyon sonrası alınan idrarda bakteriüri enfeksiyona işaret ettiği gibi idrar örneği elde edilirken kontaminasyondan da olabilir. Kontaminasyon ise miksiyon sırasında üretral veya periüretral floradan kaynaklanmış olabilir. Kontaminasyon ile hakiki üremeyi ayırtetmek için anlamlı bakteriüri kavramından yararlanır. Miksiyon sonrası elde edilen idrarda 100.000 ve üzeri cfu/ml bakteri bulunması anlamlı bakteriüri olarak

kabul edilmiştir. Bu sayı kontaminasyon şansı yüksek olan kadınlar için daha geçerli olmakla beraber erkeklerde 1000 cfu/ml de enfeksiyon varlığını göstermek için yeterli kabul edilmiştir. Kateterle elde edilmiş idrar için ise 100 cfu/ml yeterli kabul edilmiştir. Bu nedenle anlamlı bakteriüri tanımı klinik durumlara göre değişkenlik gösterir. Semptomlu hastada suprapubik aspirasyon ile alınan idrar örneğinde bakteri üremesi anlamlı kabul edilir.

Asemptomatik bakteriüri: Üriner sistemle ilişkili hiçbir semptomu olmayıp anlamlı bakteriürinin olması anlamına gelir.

Klinik Deyimler : Enfeksiyon üriner sistemde yerleşim yerine göre isimlendirilir.

Sistit : Dizüri, sık ve ani idrara çıkma isteği ile giden mesanenin enfeksiyonu anlamına gelir. Ancak üretra ve mesanenin inflamasyon durumlarında enfeksiyon olmadan da aynı semptomlar bulunabilir. Seksüel olarak bulaşan *Herpes simplex*, *Chlamydia trachomatis* veya *Neisseria gonorrhoe* ile gelişen vaginit ve uretritlerde de sistite benzer klinik tablo oluşur.

Akut Üretral Sendrom : İdrarda anlamlı bakteriüri olmaksızın dizüri, sık ve ani idrara çıkma isteği ile giden klinik durumları gösterir. Daha çok genç bayanlarda ve kız çocuklarında gözlenir. Enfeksiyon varlığına suprapubik aspirasyonla elde edilen idrar örnekleriyle karar vermek uygun olur.

Akut Pyelonefrit : Lokalize böğür veya sırt ağrısı, ateş, titreme, genel durumda düşkünlükle birlikte giden bir klinik tablo oluşturur. Sıklıkla bakteriyemi ile birlikte olup renal parankim ve toplayıcı sistem enfeksiyonu anlamını taşır.

Renal Skar ve Pyelonefrit : Genellikle reflü nefropatiye işaret eder. Radyolojik olarak renal parankimde azalma ile birlikte böbreğin kısmi veya generalize zedelenmesi anlamına gelir. Genellikle kalisiyel küntleşme ile birlikte. Mevcut veya geçirilmiş vezikoureterik reflü ile sıkı ilişkisi vardır. Bazen reflü gösterilemeyebilir. Kronik pyelonefrit deyimini böbreğin spesifik patolojik görünümünü temsil eder. Renal interstisyum ve tubulilerin enfeksiyon nedeni ile ilerleyici inflamasyonu anlamına gelir. Makroskopik olarak böbrekler skar ve kontraksiyonlar nedeni ile asimetrik olarak küçülmüştür.

Renal Abseler : Sık görülmeyen bir klinik şekildir. Renal parankimde yerleştiği zaman interrenal abse adını alır. Abseler böbreğin çevresindeki yumuşak dokuda yerleştiğinde perinefritik abse olarak isimlendirilir.

Ürosepsis : Üriner sistem kaynaklı enfeksiyonun semptomatik bakteriyemi ile birlikte olan şeklidir. Nadir fakat hayati tehdit eden bir komplikasyondur.

Tedavi ile ilgili deyimler : Üriner sistem enfeksiyonu tedaviye rağmen tekrarlayabilir. Enfeksiyon değişik organizma ile tekrarlar ise reenfeksiyon olarak isimlendirilir. Aynı organizma ile tekrarlar ise relaps olarak değerlendirilir ve organizmanın devamlılığına işaret eder. Çok nadiren reenfeksiyon orijinal hastalığına işaret eder ki o zaman relapsdan ayırt etmek güçtür.

Kronik idrar yolu enfeksiyonu deyimini; semptomatik idrar yolu enfeksiyonlarının sık tekrarlanması anlamına gelir. Böylece kronik idrar yolu enfeksiyonu deyimini sık reenfeksiyon veya multiple relapslarla giden durumlara işaret eder.

ETİYOLOJİ (2)

Üriner sistem distal üretra hariç sterilidir. Sorumlu bakteriyel mikroorganizmalar sıklıkla aşağıdaki şekilde sıralanabilir.

E. coli

Proteus mirabilis

Klebsiella pneumoniae

Enterokoklar

Enterobacter aerogenes

Pseudomonas aeruginosa

Diğer proteus türleri

Diğerleri

idrarda *staphylococcus epidermidis*, *corynebacteriler*, *laktobasillus*, *Gardnerella vaginalis* ve anaerobik bakteri gözleendiğinde kontaminasyon kabul edilmelidir.

E. coli komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarının % 80-90'ında sorumluluk taşır. İdrarda üretilen *E. coli* hastanın gaita floradaki *E.coli* ile serolojik olarak aynıdır. % 5-10 vakada gram (+) organizmaların sorumluluğu söz konusu olup *Streptococcus faecalis* ve stafilokok türleri ön plandadır. Novobiocin rezistan koagülaz (-) *Staphylococcus saprofiticus* akut idrar yolu enfeksiyonunda özellikle genç kadınlarda sorumluluk yüklenir. *Chlamydia trachomatis* ise intrasellüler parazit olup pyüri, dizüri ve sık idrar çıkmak şikayeti olan genç kadınların yarısından fazlasında sorumluluk taşır. Brusella, nocardia, actinomyces türleri ve tüberküloz ise hematojen yolla böbreğe ulaşan bakterilerdir. Tüberküloz basili böbreğe ulaştıktan sonra üriner sistemde ureter, mesane, erkekte prostat, seminal kanal ve epididimise kadar yayılabilir.

Fungal patojenler : Candida türleri özellikle sorumluluk yüklenir. Hematojen veya asendan yolla üriner sisteme kaşır. Kateter uygulaması, geniş spektrumlu antibiyotik uygulaması yapılan diabetik hastalarda mantar enfeksiyonu gelişimini kolaylaştırır. Renal transplant hastaları ve üriner sistem anomalisi olan çocuklarda da fungus enfeksiyonu görülebilir. Hematojen yolla gelişen fungus enfeksiyonları için coccidioidomycosis ve blastomycosis örnek verilebilir. Birincisi daha çok böbrekte diğeri aşağı üriner sistemde hastalık oluşturur.

Çeşitli viral enfeksiyonlar üriner sistemde yerleşebilir. Enfeksiyon glomerüler hastalıkla birlikte de gözlenebilir. Adenovirus 11 ve 21 okul çocuklarının hemorajik sistitlerinde sorumluluk yüklenmektedir.

EPİDEMİYOLOJİ (3-5) 11 yaş öncesi çocuklarda erkeklerde % 1, kızlarda % 3 oranında semptomatik İYE tesbit edilmiştir. İlk yıl risk büyüktür. 12 ay öncesi erkeklerde % 1.2, kızlarda % 1.1 oranında enfeksiyon tesbit edilmiştir. Yenidoğanda ise erkeklerde fazla olup genellikle ürogenital anomalilere eşlik eder. 2 yaş üzerinde kızlarda daha fazladır. Okul çocuklarında kızlarda prevalans % 1.2 erkeklerde % 0.04'dir.

Üriner sistem enfeksiyonunun patogenezi (6)

Enfeksiyon gelişimini kolaylaştıran faktörler; hastanın normal defans mekanizmasındaki değişikliklerle ilgili konakçı faktörleri ve mikroorganizmanın virülans faktörleri şeklinde sıralanabilir.

I- Konakçı ile ilişkili nedenler

İYE gelişimi kolaylaştıran nedenler:

- Renal veya mesane taşları
- Papiller nekroz
- Kongenital postoperatif veya postenfeksiyöz strüktür, valve veya band
- Primer veya metastatik tümörler
- Retroperitoneal fibrosis
- Kan pıhtıları
- Kist
- Nefrokalsinosis
- Ürik asit nefropatisi
- İntramural parankimal skarlar
 - Post enfeksiyöz
 - Postinflamatuvar (immün veya ilaç ilişkili)

Konakçıda İYE gelişmesini önleyici nedenler:

Lokal konakçı defansı

- Erkek üretrasının uzunluğu
- Prostatik antibakteriyel salgı
- Servikovajinal antikor geliştirme
- Miksiyon mekanizması
- Mesane yüzeyi glikozaminoglikanları
- Competent vesikoureteral valve
- Böbreğin asidifikasyon, konsantrasyon ve amonyogenez yeteneği
- İdrar opsonik aktivitesi

II- Mikroorganizma ile ilişkili virülans faktörleri:

- Pili (fimbria) bağlanma mekanizması
- Glikokaliks ilişkili aderens
- K antijeni
- Üreaz yapımı

Serum bakterisidal aktiviteye resistanlık

Hemolizin geliştirme

Motilite (Hareketlilik)

Hücre duvarını yitirmiş protoplastların kalabilme kapasitesi

Bakteriyel Aderens: Üroepitelyal hücrelere bakterilerin yapışması kolonizasyon ve özellikle miksiyona rağmen bakterilerin kalıcılığı için şarttır. Bakteriyel aderens bakteriyel yüzey elemanları (adesin, fimbria, pili) ile epitelya mukus veya üroepitelyal hücrelerdeki reseptörler aracılığı ile gelişir. Epitel hücrelerine yapışmış bakteriler büyüme ve toksisitelerini artırma özelliği kazanırlar. Böylece üroepitelyal hücrelere toksinler ulaşmış olur. (7)

Mesane defans mekanizması : Normal mesane, kateterle mesaneye ulaştırılmış mikroorganizmaları 72 saat içinde uzaklaştırma özelliğine sahiptir. Mesane duvarının kalıcı antibakteriyel aktivitesi ve miksiyon enfeksiyona karşı mesanenin başlıca koruma sistemleridir. Mesane duvarının pH dependent acid glikozaminoglycan içeriği non spesifik anti aderens faktör özelliği taşır. Miksiyon bozuklukları ve rezidüel idrar bakteriyel büyüme için uygun ortam geliştirir. Prostat sıvısı antibakteriyel özellik taşır. Yeterli çinko (Zn) bulunan prostat sıvılarının antibakteriyel etkisi olduğu düşünülmektedir. Çünkü prostatiti olan erkeklerde prostat sıvısında çinko (Zn) miktarı az bulunmuştur. Oral çinko alımı ile yükseltilemez. Erkeklerde gerek prostatik sıvının bu özelliği ve gerekse üretrasının uzunluğu kadınlardan daha az İYE görülmesini açıklar(8).

Reflü : Vezikoureteral kapakçığın miksiyon sırasında normal fonksiyonlarını yapabilmesi mesanedeki mikroorganizmaların yukarı üriner sisteme taşınmasını engeller. Vezikoureteral reflü olanlarda böbrek enfeksiyonu gelişimi kolaylaştırır. VUR IV dereceden olduğunda skarlı, proteinürili, renal yetmezlikle giden tablo oluşur. Düşük dereceli reflüler spontan olarak düzelirler. Reflü vakalarının enfeksiyon takipleri yapılmalıdır. Rekürren İYE olan çocuklarda % 40 VUR vardır. Bazılarına göre bu VUR gecikmiş bir maturasyon olarak kabul edilir. 3 yaşına kadar normalde bulunabilir. Ancak enfeksiyonu takiben bir kısmının düzelmesi ise bunun enfeksiyona sekonder geliştiğini de düşünmüştür. Deneysel çalışmalar VUR+yüksek intravezikal basınç birlikte oldu-

ğunda enfeksiyon olmadan atrofik pyelonefrite benzeyen reflü nefropatisine yol açtığı göstermiştir.

İatrojenik faktörler : (Kateterizasyon ve instrumentasyon) Uzamış kateterizasyon % 90'dan fazla anlamlı bakteriüri nedeni olur. Poliklinik hastalarında tek kateter uygulaması: kadınlarda % 1, hastaneye yatan gebe olmayanlarda % 4, gebelerde ise % 20 oranında enfeksiyon nedenidir.

Metabolik faktörler : İdrar yolu taşları enfeksiyon nedeni olabilir. Taş içinde yerleşmiş mikroorganizmalara tedavi ile ulaşılamadığından tekrarlayan İYE nedeni olabilirler. Taşlar obstrüksiyon, irritasyon sonucu normal savunma mekanizmalarını bozar İYE nedeni olurlar. Üre parçalayan mikroorganizmalar, örneğin *Proteus mirabilis*, alkali idrar geliştirir. Bu da magnezyum amonyum fosfatın (strivut) çökmesine sebep olur. Bu taşlar minimal olarak radyopak, tomografi yapılmazsa gözden kaçabilirler. Taşların cerrahi çıkarılması ve postoperatif olarak rezidüel parçaların eritilmesi gerekir. Hipotasemi, hiperurisemi de İYE için zemin hazırlayan faktörlerdir. Diabetes mellituslu kadınlarda bakteriüri prevalansının % 20 gibi yüksek olduğu gösterilmiştir. Amfizematöz sistit, pyelonefrit, intrarenal abse, perinefritik abse, papiller nekroz, ksantogranulamatöz pyelonefrit gibi İYE komplikasyonlarına diabetes mellitusta daha sık rastlanır.

Mikroorganizmaların böbrek medullasında yerleşme nedenleri

Böbreğe bakteriler hematogen yol, lenfatik yol ve ascending yolla gelir. Ascending yolla barsaktan böbreğe mikroorganizmalar üretra, ureter, renal pelvis ve renal parankima yolu ile ulaşır.

- A - Ascending yolla bakterilerin böbreğe ulaştıkları ilk parankimal doku oluşu
- B - Medüller kanlanmanın ve oksijenlenmenin az olması
- C - Düşük pH'nın fagositlerin ulaşmasını engellemesi ve aktivitesini bozması
- D - Medüller hipertonsitenin fagositoz yeteneğini bozması, kompleman aktivasyonunu inhibe etmesi ve protoplast gelişimini kolaylaştırması

E - Lokal olarak gelişen NH₃'ün kompleman 4'ü inaktif kılarak immünolojik savunma mekanizmasını bozması olarak sıralanabilir.

KLİNİK GÖRÜNÜMLER (9)

Klinik hastalık görünümüleri çok çeşitlidir. Dizüriden pyelonefrite kadar değişen görüntüler sergiler. Üriner sistem enfeksiyonlarını akut ve kronik olarak ta ikiye ayırmak mümkündür.

Akut aşağı üriner sistem enfeksiyonları : Aşağı üriner sistem belirtileri olan hastaların klinik tanıları sistit, akut üretral sendrom olabilir.

Aşağı üriner sistem enfeksiyonu ile ilişkili klinik belirtiler sık idrara çıkma, yanma hissi, suprapubik ağrıdır. Aşağı üriner sistem enfeksiyon belirtileri olmasına karşılık erkeklerde, hastanede kazanılmış enfeksiyonlarda, kateter olan hastalarda, yakında üriner sisteme alet uygulananlarda, üriner sistemde fonksiyonel veya anatomik anomalilerin olduğu hastalarda, çocuklukta İYE geçirme öyküsü olanlarda, yakında antimikrobial ilaç kullanılanlarda, semptomların 7 günden fazla sürenlerde, diabetes mellitus ve immünosupresyonu olan hastalarda gizli bir renal enfeksiyonun da birlikte olduğu düşünülmelidir.

Akut yukarı üriner sistem enfeksiyonları (pyelonefritler):

Akut Pyelonefrit : Başlıca belirtileri tekrarlayan titreme ve ateş nöbetleri, sırt ve bögür ağrısı, kostavertebral açı hassasiyeti, sıklıkla kolik tarzında karın ağrısı, bulantı kusma ve bunlara eşlik eden dizüri, noktüri, hematüri ve sık idrara çıkmadır. Hastalık bakteriyemiye eşlik edebilir. Bazen şok veya dissemine intravasküler koagülasyon tablosu gözlenebilir. Diabetes mellituslu hastalarda akut papiller nekroz gelişebilir. 2 yaş altındaki çocuklarda ise ateş, kusma, non spesifik abdominal belirtiler, büyüme geriliği akut pyelonefritin başlıca belirtilerini oluşturur. Daha ileri yaşlardaki çocuklarda erişkin yaşların kliniğine benzer görüntüler gözlenir. Ancak böbreğin konsantrasyon yeteneği bozukluğu ile ilişkili olarak enüresise bu yaşta sıklıkla rastlanır.

Abseler; Perinefritik ve makroskopik renal abseler sık görülmeyen böbrek enfeksiyonu şekilleridir. Uzamış kronik ateş, kilo kaybı, gece terlemeleri, anoreksi, bögür veya sırt ağrısı gibi klinik belirtiler oluştururlar.

Kronik Pyelonefrik ve Reflü Nefropatisi:

Yavaş ve gizli bir klinik gidiş gösterir. Klinik bulgular 2 gruba ayrılır.

I - Direkt enfeksiyon ile ilgili olanlar

II - Böbrekteki zedelenmenin ağırlık ve yeri ile ilişkili olanlar

Klinik bulgular enfeksiyöz veya inflamatuvar olmaktan çok Tubulointerstisyel doku bozukluğu nedeni ile gelişen fizyolojik bozukluklar ile ilişkilidir. Bunlar hipertansiyon, Sodyumu koruma yeteneğinin bozulması, konsantrasyon bozuklukları, hiperkalemi ve asidoz gelişimine yatkınlığın artması şeklinde özetlenebilir. Bu hastalarda dehidratasyon da kolaylıkla gelişebilir. Reflü nefropatisinin başlıca komplikasyonları skar gelişimi, hipertansiyon ve glomerulosklerozdur. (10-13)

Skar gelişmesinde sorumlu olan faktörler:

1 - Enfeksiyon

2 - VUR

3 - İntrarenal reflü

Skarda bu 3 faktör birlikte sorumluluk yüklenirler. Skar komplikasyonları :

1 - Renal büyümede gerileme : Renal büyümede VUR'un payı önemlidir. Çocuğun boyu ile linear ilişkilidir. Winberg enfeksiyonun böbrekte fokal skarlaşma ve büyüme bozukluğu şeklinde 2 ayrı komplikasyon geliştirdiğini göstermiştir.

Hastalığın prognozu : İleri derecede devamlı VUR olanlarda yaygın skarlaşma gelişenlerde ve recurrent enfeksiyonu olanlarda kötüdür obstrüksiyon ve diğer kongenital anomalilerde prognozu etkiler. Dupleks böbrekler, kistler, hidronefroz (üreteropelvik darlığa sekonder), renal taşlar, vezikoureteral veya üretral tıkanmalar ve mesane divertikülleri gibi anomaliler sık enfeksiyon nedenidirler. VUR ve üretral valve gibi anomaliler ise çok zararlıdır. Bu durumlarda steril reflünün bile renal zedelenme geliştirebileceği söylenmektedir.

Hipertansiyon : Kronik pyelonefrit veya reflü nefropatisi ile hipertansiyon birlikteliği bilinen bir gerçektir. Hipertansiyonun derecesi reflü nefropatisinin ağırlığı ile ilişkilidir. Çocuklarda ise reflü nefropatisi en sık rastlanan hiper-

tansiyon nedenidir. Renal skarlaşma olan çocukların % 10'unda hipertansiyon geliştiği ve reflü nefropatili hastaların % 15'inin erişkin hayatta hipertansiyonlu olduğu gösterilmiştir. Reflü nefropatide gözlenen hipertansiyonun patogenezi tam açıklanamamıştır. Muhtemelen gelişmiş arteriyel lezyon ve renin-angiotensin sistem aktivasyonu ile ilişkilidir.

Proteinüri ve glomeruloskleroz

Reflü nefropatisinde proteinüri, fokal segmental glomeruloskleroza işaret eder ve progresif renal yetmezliğin prognozunda önemlidir. Proteinürinin derecesi glomeruler lezyonun mevcudiyeti ve şiddeti ile ilişkilidir. Proteinüri ve glomeruloskleroz renal kitle azalmasına eşlik eden glomerul kapillerinde gelişen adaptif değişikliklerle ilişkilidir. İki taraflı hastalıklarda proteinüri ve glomeruloskleroz daha belirgindir. Son zamanlarda yapılan sistometrik çalışmalar; reflü nefropatili hastaların glomerüllerinde hipertrofinin renal büyüklük, glomerul büyüklüğü ve renal fonksiyonlarla sıkı ilişkisi olduğunu göstermiştir.

TANI YÖNTEMLERİ (14-15)

İdrar incelemesi : İYE'nun bakterüri ve pyüri önemli 2 bulgusudur. Pyüri santrifüj yapılmış idrarda büyük büyültme ile her sahada 5 veya daha fazla lökosit bulunması anlamına gelir. İnflamasyonu işaret eder. Bakteriüri olmasına karşılık % 34-50'sinde pyüri olmayabilir. Renal parankimal enfeksiyonlarda ise soluk, büyük ve içinde hareketli granüller bulunan glitler veya Schilling hücreleri gözlenir. Bu hücreler hipotonik ortamdaki lökositlere işaret eder. Lökosit silendirler enfeksiyonun renal parankim ile ilişkisini gösterir. Silendirlerde bakterilere de rastlamak mümkündür.

Bakteriüri : Bakteriüriye saptamak için basit bir tes olan nitrit testinden yararlanılabilir. Disstick metot olup Amin emdirilmiş kağıt kullanılarak idrarda nitrit araştırılması esasına dayanır. 60 saniye içinde pad'de pembeleşmenin gelişmesi testin pozitif olduğunu yani idrarda nitrit olduğunu gösterir. İdrardaki nitrit nitrat redüktaz enzimini salgılayan bakteriler aracılığı ile idrara diyetten karışan nitratlardan oluşur. Testin sensitivitesi % 35-85 ve spesifikliği ise % 92-100 arasında bildirilmiştir.

İdrar kültürü : Kass İYE tanısı için steril alınan idrar örneğinde 100.000 cfu/ml tek tip mikroorganizmanın üretilmiş olmasının yeterli olduğunu ileri sürmüştür.

Steril idrar alma yöntemleri :

Orta akım yöntemi

Torba bağlama

Suprapubik aspirasyon

Kateterizasyon şeklinde sıralanabilir.

Orta akım yöntemi : Genital bölge temizlendikten sonra kızlarda labialar erkeklerde pre-pisium geriye çekilerek üretra florası ile kirlenen ilk idrar atıldıktan sonra orta akımdan idrar örneğinin elde edilmesi 3 yaş üzeri uyumlu, idrar kontrolü olan her yaşta uygulanabilen bir yöntemdir. Diğerleri özel durumlarda başvuru yöntemleridir.

Antikor kaplı bakteri aranması : Özellikle enfeksiyonunun lokalizasyonu için önem taşır. Potizif oluşu renal enfeksiyonun varlığına işaret eder. Ancak erken üst üriner sistem enfeksiyonlarında yalancı negatiflik gözlemlenebilir.

İdrar $\beta 2$ mikroglobulin : İndirekt olarak İYE'nun lokalizasyonunun tesbiti için kullanılır. $\beta 2$ mikroglobulin hücre yüzeyindeki histocompatibilite antijenleri ve immünglobulin ile sıkı ilişkili olup çekirdekli hücrelerde sentez edilen küçük moleküllü proteindir. Günlük yapım oldukça sabittir. Glomerülden filtre olup sağlam böbrekte tubulilerden reabsorbe edilir. Tubuler zedelenmede idrar $\beta 2$ mikroglobulin düzeyi yükselir. Teknik problemler nedeni ile sık başvuru yöntem değildir.

Maksimal idrar konsantrasyon yeteneği: Yakında yukarı üriner sistem enfeksiyonu geçirmiş veya geçirmekte olan kişiler 16 saatlik su kısıtlaması sonucu idrar osmolatitesi 700 mOsm/L'nin üstüne çıkaramazlar. Konsantrasyon yeteneğinin bozulması lokalizasyon tayini için sık başvuru yöntemidir.

Lokalizasyon için diğer indirekt testler : Tamm-orsfall proteine karşı gelişen antikorların araştırılması, idrar laktik dehidrogenaz (LDH), serum C reaktif protein, idrar beta glucuronidaz ve serumda aerobik gram negatif bakterilerin o antijenlerine karşı antikor varlığının araştırılması gibi testlerdir.

Radyoloji ve diğer görüntüleme yöntemleri : (16)

Radyolojik araştırmanın başlıca yararları :

- 1 - *Sık enfeksiyona neden olan ve ürolojik veya cerrahi yaklaşımla düzeltilebilecek bozuklukların erken saptanması*
- 2 - *Enfeksiyon sonucu gelişmiş olan bozuklukların saptanması*
- 3 - *Kronik inflamasyona sekonder bozuklukların saptanması*

İlk aşamada direk karn grafisi çekilebilir. Bununla kabaca böbrek anatomisi ile ilgili bilgiler kazanılabileceği gibi radyoopak taşların varlığında gösterilebilir.

İntravenöz Pyelografi : Diğer görüntüleme yöntemleri çıktığından beri daha az başvurulmaktadır. Bu tetkike özellikle aynı organizma ile tekrarlayan İYE olanlarda ve uygun antibiyotiğe rağmen ürolojik semptomların devam ettiği vakalarda, persistant vakalarda, persistant hematürisi olanlarda, erkeklerde ilk enfeksiyonda ve komplike idrar yolu enfeksiyonu düşünülen durumlarda başvurulmaktadır.

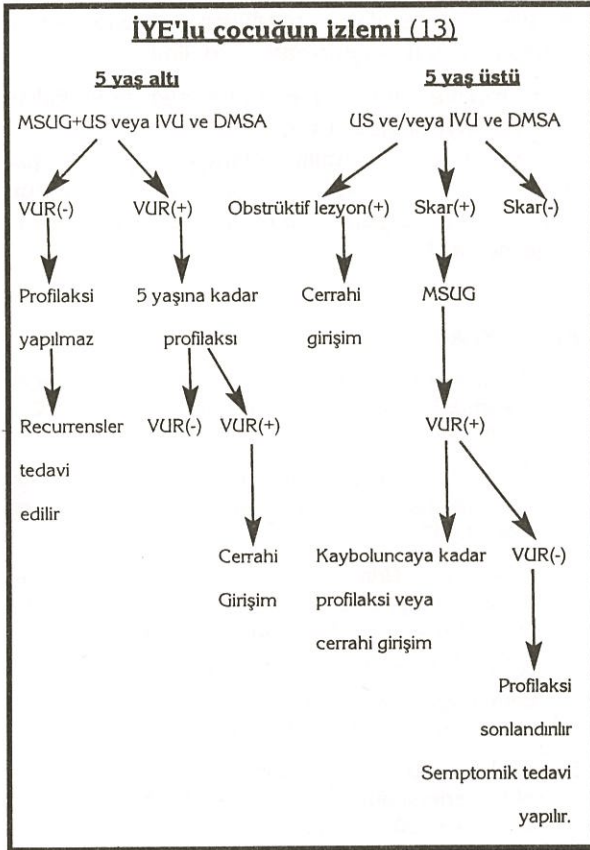
Ultrasonografi : Bu yöntemle hidronefroz, böbrek büyüklüğü, ekstrarenal sıvı toplanmaları ve abse teşekkülleri kolaylıkla tanımlanabilir. Ultrason ile renal mikroabseler küçük renal ve üreteral taşlar, renal tüberküloz ve renal pelvis ve kalikslerdeki patolojiler gözden kaçabilir.

Miksiyon sistoüretrogram (MSUG) : Özellikle İYE tanısı alan bütün çocuklarda çekilmelidir. Bu yöntemle mesane fonksiyonları, anatomisi ve VÜR'nün varlığı incelenir. VÜR'nün gerçek derecelenmesinin yapılması için (mikroorganizmaların endotoksinleri ureter peristaltizmini zayıflattığından) enfeksiyonu takiben en az dört hafta beklendikten sonra MSUG yapılmalıdır.

Nükleer görüntüleme yöntemleri : Bu yöntemlerle böbreğin morfoloji ve fonksiyonları konusunda bilgi edinilir. ^{99}Tc DTPA (dietylen triamino pentoasetik asit) bu madde glomerüler filtrasyonla idrara geçer. Tubüller hiç bir işleme tabi olmaz. IV verildiğinde nefrogram ve pyelogram fazları gelişir. Üreter ve mesane belirginleşir ve böylece böbrek fonksiyonları ile ilişkili bilgiler kazanılır. ^{99}Tc DMSA (dimerkaptosüksinik asit) bu madde glomerülden filtre edilir. Tubul hücrelerinde tutulur. Böbrek kor-

teksinin değerlendirilmesinde önemlidir. Akut değişiklik ile skar ayırımını yapmak mümkün değildir. Bu nedenle akut enfeksiyon yok iken çalışmanın yapılması önem taşır.

İdrar yolu enfeksiyonu olan hastaların takibi ve tedavisi :



MSUG : Miksiyon sistoüretrogram

US : Ultrasonografi

IVU : İntravenöz ürografi

VUR : Vezikoureteral reflü

Özel klinik durumlarda (örneğin anatomik bozukluğa eşlik ettiğinde, tekrarlayan bakteriüri durumları ve çocuğun 5 yaşından küçük olması) tedavinin acilen başlanması gerekir. Genel durumu bozuk olduğunda hastanede ve parenteral antibiyotik verilerek tedavi edilmelidir. Özellikle bebekler; sepsis, elektrolit sıvı dengesizliği ve ileride sekellere yol açar.

bildiğinden hastanede ve parenteral antibiyotikle tedavi edilmelidir. Bebeklerde genel olarak başlangıçta ampisilin + aminoglikozid ile tedaviye başlanmalıdır. Buna alternatif olarak uygun sefalosporinler düşünülebilir. Tedaviye başlandıktan 48 saat sonra tekrarlanan kültürün negatif olması uygun bir tedavi yapıldığına işaret eder.

Komplike olmayan vakalarda tedavi : Bir yaşından büyük çocuklarda komplike olmayan İYE oral olarak tedavi edilir. Tedavi öncesi kültür yapılmalıdır. Tedaviye amoksisilin, ampisilin veya trimetoprim+sulfametoksazol kombinasyonu ile başlanır. 24-48 saat içinde klinik düzelme olur ve idrar steril hale gelir. Tedaviye 7-10 gün devam edilir. Erişkinlerde daha kısa süreli tedavi yapılabildiği halde çocuklarda erken dönemde rekürrens geliştirdiğinden önerilmez.

Komplike vakalarda tedavi : Genellikle parenteral tedaviye ihtiyaç gösterir. Bunlarda da ampisilin ve/veya aminoglikozit ile tedaviye başlanır. Ancak aminoglikozitler nefro ve ototoksik olduğundan doz iyi ayarlanmalıdır. 48 saat içinde iyileşme gözlenmelidir. Aksi halde dirençli bakteri ile oluşmuş veya obstrüksiyon zemininde gelişmiş bir enfeksiyon düşünülmelidir. Gereken nefrolojik değerlendirme yapılmalı, hasta hastanede IV antibiyotik ile ateş normale döndükten 3-4 gün sonraya kadar tedavi edildikten sonra, 2-3 hafta için oral antibiyotiklerle tedaviye devam edilmelidir. Genellikle tedaviye başlandıktan sonra 2-3 günde ateş, 3-4 günde pyüri, 3-5 günde CRP yüksekliği ve 2-3 haftada eritrosit sedimentasyon yüksekliği en en geç 2-3 ay içinde de böbreğin konsantrasyon bozukluğu düzelir.

Tekrarlayan enfeksiyonlarda da komplike olmamasına rağmen, uygun bir antibiyotik tedavisinden sonra 3-6 ay antibiyotik profilaksisi uygulanmalıdır. Komplike ve VUR'a eşlik ettiğinde özellikle 5 yaş ve altındaki çocuklarda İYE çok sıkı izlenmeli, profilaktik tedaviye steril olduktan sonra başlanmalı ve 1-2 yıl devam edilmelidir.

Basit sistitlerde bir defa kontrol yapmak yeterlidir. Fakat VUR'lu vakalarda iki yıla kadar ilk üç ay aylık, sonra üç aylık aralarla kültürler yapılmalı, gerektiğinde MSUG ve nükleer görüntüleme yöntemleri 6-12 ay aralarla tekrarlanmalıdır.(17-18)

İdrar yolu enfeksiyonlarında sık kullanılan parenteral ilaçlar

Çocuk dozları

	Yenidoğan-infant	Büyük çocuk
Ampisillin	75-200mg/kg/gün IM 4 dozda	100mg/kg/gün IM 4 dozda
Gentamycin	5-7mg/kg/gün 2-3 dozda	7.5mg/kg/gün 3 dozda
Seftriakson	50mg/kg/gün IM tek doz	50mg/kg/gün IM tek doz
Sefotaksim	100200 mg/kg/gün 1m.34 dozda
Tobramycin	5-7mg/kg/gün IM 2-3 dozda	3-5mg/kg(gün 3 dozda
Amikasin	15mg/kg/gün IM veya IV 2-3 dozda

Ağız yolu ile kullanılan antibiyotikler

Çocuk dozları

	Yenidoğan-infant	Büyük çocuk
Nitrofurantoin	5-7mg/kg -----	5-7mg/kg 3 dozda
Trimetoprim + Sulfametoxazol	-----	6-12mg/kg TMP 30-60mg/kg SMX 2 dozda
Ampicilline	-----	100mg/kg/gün 4 dozda
Amoksisilin	40mg/kg/gün 3 dozda	40mg/kg/gün 3 dozda
Sefaleksine	50mg/kg/gün 3 dozda	50mg/kg/gün 3 dozda
Siprofloxacine	-----	125mg 2 dozda

Profilatik Tedavi

(Recurrent enfeksiyon tedavisi için - Çocuk yaşlarında)

Trimetoprim+Sulfometaxazol	2mg/kg/gün TMP gece tek doz
Nitrofurantoin	2mg/kg/gün gece tek doz

Seçilecek antibiyotiklerin idrarda yeterli bir düzey oluşturması, fekal ve vaginal florada antimikrobiyal etkisinin bulunması, istenmeyen yan etkilerinin olmaması veya az olması, ucuz olması ve kolay alınabilmesi, barsak kanalının üst kısmından absorbe olup rezistan suşlar oluşturmaması gibi özelliklerinin bulunmasına dikkat edilmelidir. Yukarı üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde ise ilacın medüller bölgede yeterli konsantrasyon oluşturması gereklidir.

Komplike olmayan pyelonefritler poliklinikte oral antibiyotiklerle 14 gün süre ile tedavi edilmelidir. Ancak komplike olanlarda olduğu gibi hastaneye yatırılarak hidrasyonu ayarlanıp uygun parenteral antibiyotiklerle tedavi edilmelerini önerilerde vardır.

KAYNAKLAR

1. Johnson CC. Definition classification and clinical presentation of urinary tract infection. Med Clin North Am 1991; 75:241-52.
2. Jodal U, Winberg J. Management of children with unobstructed urinary tract infection. Pediatr Nephrol 1987;1:647-56.
3. Lipsky BA. Urinary tract infection in man epidemiology pathophysiology diagnosis and treatment. Ann Intern Med 1989; 110:138-50,
4. Winberg F, Anderson H, Bergstrom T et al. Epidemiology of symptomatic urinary tract infection in childhood. Acta Pediatr Scand 21974; 52: 2-20.
5. Wettergen B, Jodal U, Jonasson G. Epidemiology of bacteriuria during the first year of live. Acta Pediatr Scand 1985; 47:925-33.
6. Forland M. Urinary tract infection in Texbook of Nephrology Volum I second edition eds Shaul G Massry and Richard J Glasscock Williams Wilkins Company Baltimore 1989, p 678-86
7. Sobel JD. Bacterial etiologic agents in the pathogenesis of urinary tract infection. Med Clin North Am 1991; 75:253-73.
8. Measley RE, and Levison ME. Host defense mechanisms in the pathogenesis of urinary tract infection. Med Clin North Am 1991; 75:275-86.
9. Rubin Rh, Tolckoff-Rubin NE, and Cotran RS. Urinary tract infection, pyelonephritis and reflux nephropathy in the Kidney fourth edition Volum II eds Barry M Brenner and Rector FC WB Saunders Company Philadelphia 1991 pp: 1369-1429
10. Wallace DMA, Rothwell DL and Williams DI. The longterm followup of surgically treated vesicoureteral reflux Brit J Urol 1978; 50:479-84.

- 11 - Rushton, G Gil, A Barry Belman. Vesicoureteral reflux and renal scarring in Holliday MA Barratt TM, Avner ED eds Pediatric Nephrology 11th ed. Williams and Wilkins Baltimore 1994 pp:963-986
- 12 - Khatib ML, Becker GJ and Kuncaid Smith P. Morphometric aspects of reflux nephropathy. Kidney Intern 1987; 32:261-65.
- 13 - Jones KV, Asscher AW. Urinary tract infection and vesicoureteral reflux in Edelman Jr (ed) Pediatric Kidney Disease (2nd ed) Volum II Boston Little Brown 1992 pp:1943-1991
- 14 - Haycock GB. Investigation of urinary tract infection. Arch Dis Child 1986;61:1155-8
- 15 - Taylor CM, Chapman S. Urine collection microscopy culture and urinalysis in Taylor CM, Chapman S (eds) Handbook of Renal Investigation in Children London Butterworth and Co 1989
- 16 - Reid BS, Bender TM. Radiographic evaluation of children with urinary tract infection. Radiol Clin North Am 1988;26:393-407
- 17 - Sherbotie JR, Coinfeld D. Management of urinary tract infection in children. Med Clin North Am 1991;75:327-39
- 18 - Saatçi Ü. İdrar yolu enfeksiyonu. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1994;37:461-77

YENİ KİTAPLAR

YENİDOĞAN BEBEKLERİN BESLENMESİ

Editörler : Olcay Oran, Murat Yurdakök
Ankara : Güneş Kitabevi Ltd. Şt., 1996,
196 sayfa.

Ülkemizde her yıl 1.3 milyon bebek doğmaktadır. Bunların 130.000 kadarının doğum ağırlığı 2500 gramın altındadır. Son otuz yılda, dünyada yenidoğan bebeklerin bakım ve tedavilerindeki gelişmeler, küçük prematürlerin yaşama olasılıklarını artırmış; bu nedenle dikkatler bu bebeklerin beslenmeleri konusunda toplanmaya başlamıştır. Küçük prematürde ortaya çıkan çeşitli sorunlar, bu bebeklerin enteral yoldan beslenmelerini engellemektedir. Böyle durumlarda bebeklerin mide sondası ile, hatta parenteral beslenmeleri gerekmektedir. Bu bebekler parenteral beslenme kesildikten sonra da uzun süre özel beslenmeye alınmaktadır. Beslenmeleri yetersiz olan küçük bebeklerin büyümelerinin bozulacağı ve özellikle santral sinir sisteminde geri dönmeyen kalıcı sekellerin ortaya çıkacağı bilinmektedir.

Ülkemizde değişik hastanelerde Yenidoğan Yoğun bakım Üniteleri'nin kurulması, küçük bebeklerin yaşama olasılıklarını artırmıştır. Özellikler prematüre beseklerin beslenmeleri konusunda, ülkemizde yalnız bu konuda derleme ve uygulanabilir bilgileri içeren bir kitap olmadığından, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görevli 12 öğretim üyesi ve yardımcısının katkılarıyla "Yenidoğan Bebeklerin Beslenmesi" adıyla bir kitap yayınlanmıştır. Bu kitabın konu ile ilgilenen bütün hekimlere yararlı olacağı kanısındayız.

T. Coşkun

TÜRKİYE TIP DERGİLERİ KATALOĞU

Tezer Kutluk, Nilgün Yanış

Türk Tabipleri Birliği - Açılım Yayıncılık, Ankara ,1996,
101 sayfa.

Türk Tabipler Birliği Süreli tıp yayınları ülkemizde tıp ortamının gelişmesine, mezuniyet ve uzmanlık sonrası eğitime önemli katkılarda bulunmaktadır. Son yıllarda tıp dergilerinin sayısında hızlı bir artma izlenmektedir. Ancak bu yayınların tümünün birarada toplandığı bir kaynak bulunmamaktadır.Çeşitli konularda yayınlandığı dergi ve kitapları ile bu çabanın içerisinde olan Türk Tabipleri Birliği, yayıncılığın sorunlarını saptamak, çözümler üretmek, yayınların niteliğini arttırmak amacıyla editörleri, yayıncıları bir araya getiren Tıp Dergileri Kurulu'nu oluşturdu. Kurulun çalışmalarından biri de Türkiye'de yayınlanmakta olan tüm tıp dergilerini biraraya toplayan bir katalog çıkarmak oldu. Burada 130 dergiye ilişkin ayrıntılı bilgilerin yanısıra, yayınlayan kuruluş ve yayına başladığı yılla beraber 111 derginin listesi yer almakta. Kitabın ilk bölümünde ülkemizdeki tıp yayınlarının güncel durumunu gösteren ayrıntılı istatistikler yer almaktadır. Burada dergiler; yayınlayan kuruluşlara, baskı sayısına, yayın aralığına, konularına, yayınlanan yazıların içeriğine göre değerlendirilmiş ve sınıflandırılmış. Kitap bu yönüyle alanında önemli bir eksiği doldurmaktadır.

Oğuz Güç

Lipid düşürücü ilaçlar

Dr. S. Lâle Tokgözoğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı Doçenti

Günümüzde, ateroskleroz patogenezinde hiperlipideminin öneminin anlaşılması ve LDL kolesterolün düşürülmesi ile ateroskleroz progresyonunu önleme hatta regresyon sağlamanın mümkün olduğunun gösterilmesi ile lipid düşürücü tedaviye verilen önem çok artmıştır (1,2). Bu önem doğrultusunda çok sayıda yeni ve güçlü hipolipidemik ajan geliştirilmiştir. Hiperlipidemi tedavisinde her zaman ilk ve mutlaka kullanılması gereken yöntem diyetdir. Diyet hem en ucuz, hem en az yan etkili hem de uzun süre kullanılabilirliği en yüksek yöntemdir. Bir hastada ilaç tedavisi başlansa da, birlikte mutlaka diyete devam edilmesi gereklidir. Hangi kişilerde ne zaman ilaç tedavisi başlanmasının gerektiği, Türk Kardiyoloji Derneğinin Koroner Kalp Hastalığından Korunma Kılavuzu'nda belirtilmiştir (3). Bu kılavuza göre, primer ve sekonder korunma amaçlı ilaç başlama endikasyonları farklıdır. Primer korunmada yani koroner kalp hastalığı henüz gelişmemiş kişilerde hiperlipidemi tedavisinde amaç, ikiden az ilave risk faktörü varsa LDL kolesterolü 160 altına düşürmek; ikiden fazla ilave risk faktörü varsa 130 altına düşürmektir. Burada diğer risk faktörü olarak kabul edilenler sigara kullanımı, hipertansiyon, aile öyküsü, diabetes mellitus, düşük HDL, erkek cinsiyet ve yaştrı (kadınlarda 55, erkeklerde 45 yaş üzeri). Sekonder korunma amacıyla, yani zaten koroner arter hastalığı gelişmiş kişilerde ise daha agresif bir yaklaşım gerekir. Bu durumda amaç LDL kolesterolü 100 mg/dl altına indirmektir. Bu hedef değerlere ulaşmak için diyet tedavisi yeterli olmadığında ilaç tedavisi başlanmalıdır.

Bir hastaya hiperlipidemi için ilaç tedavisi başlamadan önce mutlaka sekonder hiperlipidemi nedenleri ekarte edilmelidir. Sekonder hiperlipidemi

nedenleri arasında hipotiroidi, nefrotik sendrom, karaciğer hastalığı, kontrolsüz diabetes mellitus, bazı kollagen doku hastalıkları ekarte edilmelidir. Örneğin hipotiroidiye ikincil hiperkolesterolemisi olan bir hastada statin tedavisi hem ilacın yan etkisini artırır, hem de yeterli kolesterol kontrolü sağlamaz. Böyle bir hastada tiroid replasman tedavisi ile kolesterol düzeyleri normale döner.

Lipid düşürücü ajanları genel olarak kolesterol düşürücü ajanlar ve trigliserid düşürücü ajanlar olarak iki ayrı grupta incelemek mümkündür. Kolesterol düzeylerini düşürmenin koroner ateroskleroz gelişimini önlediği, mevcut lezyonların ise büyümesini önlediği hatta geriletlediği bilinmektedir (4). Plasmada kolesterol ve trigliseridler suda erimedikleri için lipoprotein partikülleri içinde taşınırlar. Plasmadaki kolesterolün en önemli taşıyıcısı LDL yani düşük dansiteli lipoproteindir. LDL'nin ana içeriği kolesterol ve apoprotein B'dir. Plasmada LDL konsantrasyonu artınca damar duvarında depolandığı bilinmektedir. Plasmadaki LDL'nin büyük çoğunluğu karaciğerdeki LDL reseptörleri tarafından, bir kısmı da retikuloendotelial sistem yoluyla temizlenir. HDL yani yüksek dansiteli lipoprotein daha az miktarda kolesterol ve apoprotein A içerir. HDL'nin esas görevi damar duvarında depolanan fazla kolesterolü geri karaciğere taşıyıp metabolize olmasını sağlamaktır. Bu nedenle antiaterosklerotik özelliği vardır. VLDL yani çok düşük dansiteli lipoprotein ise karaciğerde sentezlenir ve kolesterol yanı sıra trigliserid ve apoprotein C, B ve E içerir. VLDL dolaşımında bazı değişikliklere uğrayarak LDL ye çevrilir. Bu bilgiler ışığında kolesterol düzeylerini düşürmek için ya VLDL düzeylerini azaltmak ya da LDL nin dolaşımdan temizlenmesini sağlamak gerek-

lidir. Bir lipolipemik ajanın etki mekanizmasını bilmek hem farklı mekanizmalarla etkiyen ilaçları kombine olarak kullanma şansını verir, hem de LDL reseptörü olmayan hastalarda bu yolla etki eden ilaçların kullanılmaması gerektiğini gösterir. Kolesterol düşüren ajanları etki mekanizmalarına göre dört ayrı grupta incelemek mümkündür:

- 1- LDL'nin reseptör yoluyla temizlenmesini sağlayanlar
2. LDL prekürsörü olan VLDL sentezini azaltanlar
3. VLDL temizlenmesini sağlayanlar
4. Reseptör dışı mekanizmalarla LDL temizlenmesini sağlayanlar

1. LDL'nin reseptör yoluyla temizlenmesini sağlayan ilaçlar:

Dolaşımda bulunan LDL kolesterolün yüzde 80'i karaciğerdeki LDL reseptörleri yoluyla plasmadan temizlenir ve karaciğer içine geri alınır. Herhangi bir mekanizmayla karaciğer üzerindeki LDL reseptör sayısını arttıran ilaçlar bu gruba dahildir. Doğal olarak karaciğerde hiç LDL reseptörü olmayan homozigot familial hiperkolesterolemili hastalarda bu grup ilaçlar fazla etkin değildir. Bu mekanizma ile etki gösteren iki farklı grup ilaç vardır:

a. Safra asitlerini bağlayan reçineler:

Safra asitlerini bağlayan reçineler gastrointestinal kanaldan emilmeyen hidrofilik reçinelerdir. Bunlar, safra asitlerine bağlanarak safra asitlerinin ileal reabsorpsiyonunu önlerler. Böylece enterohepatik dolaşımı bozulan safra asitleri azalınca, karaciğerdeki kolesterol safra asiti yapımına kanalize olur. Hepatosit içindeki intraasellüler kolesterol düzeyi düşünce, hücre zarındaki LDL reseptör ekspresyonu artar. Bu da dolaşımdan daha fazla LDL kolesterol temizlenmesini sağlar. Bu gruptaki ilaçlar saf hiperkolesterolemi olan tip 2a hiperkolesterolemide etkili olarak kullanılırlar. Safra bağlayıcı reçinelerin trigliserid zengin lipoproteinler üzerine olumlu etkisi olmadığı gibi bir miktar yükseltmeleri de mümkündür. Bu yüzden trigliseridlerin yükseldiği durumlarda kullanılmamalıdır. Apoprotein B düzeylerini de azaltıcı etkileri olmadığından ailevi kombine hiperlipidemide de kullanılmazlar.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar bu grup ilaçların etkinliğini kanıtlamıştır. "Lipid Research Clinics Primary Prevention Trial" çalışmasında kolestiraminle sağlanan her %1 lik kolesterol düşmesiyle koroner mortalite % 2 azalmaktadır (5). Ayrıca anjiyografik regresyon çalışmalarından STARS ve CLAS1 çalışmalarında tek başına veya kombine safra bağlayıcılarının LDL kolesterolü düşürerek iki

yılda koroner damardaki lezyonlarda anjiyografik gerileme sağladıkları gösterilmiştir (6,7).

Bu gruba örnek olarak kolestiramin ve kolestipol mevcuttur. Kolestiraminin günlük dozu 16-32 gram, kolestipol günlük dozu 15-30 gramdır. Bu doz günde iki ila dört parçaya bölünerek alınmalıdır. Toz şeklindeki bu preparatlar su ile karıştırılarak tüketilir.

LDL kolesterol üzerindeki olumlu etkilerin sağlanabilmesi için tüketilmesi gereken dozlar çoğu hastada gastrointestinal yan etkilere yol açmaktadır. Bulantı, kabızlık, karında şişkinlik sıklıkla görülmektedir. Hastanın sıvı tüketimini artırıp lifli gıdalarla beslenmesi bu yan etkileri bir miktar azaltsa da her zaman yeterli olmamaktadır. Bunun dışında karaciğer fonksiyonlarında bozulma ve nadiren steatore görülmektedir. Safra bağlayıcıları aynı zamanda bazı ilaçların emilimini azalttığından, birlikte başka ilaç kullanan hastalarda dikkatli verilmelidir. Özellikle fenilbutazon, tiazidler, tetrasiklin, fenobarbital, digitalis, warfarin ve propranolol emilimini azalttıkları gösterilmiştir.

b-Statinler:

Statinler bilinen en potent kolesterol düşürücü ajanlardır. Karaciğerdeki endojen kolesterol sentezini hidroksimetil glutaril koenzim A (HMGCoA) redüktaz enzimini inhibe ederek azaltırlar. İntrahepatik kolesterol düzeyinin düşmesi ile hepatosit membranı üzerindeki LDL reseptör ekspresyonu artar. Böylece hem dolaşımdaki LDL kolesterol temizlenmesi artar hem de kolesterol sentezi belirgin olarak azalır. Statinler LDL kolesterolü %30-50 civarında düşürürler. Trigliserid düzeylerini arttırmadıkları gibi yüksek dozlarda azaltırlar. Bu nedenle reçinelere üstünlük sağlarlar. HDL düzeylerinde hafif bir yükselme sağlarlar.

İlk bulunan HMGCoA redüktaz inhibitörü olan lovastatin yapısal olarak benzeyen simvastatin, pravastatin ve tek sentetik statin olan ve yine yapısal benzerlik gösteren fluvastatin izlemiştir. Diğer üç statin lipofilik özellik gösterirken pravastatin bu özelliğe sahip olmayıp ekstrahepatik dokularda kolesterol biyosentezini daha az önlemektedir (8). Bu özelliğin klinik yan etki profilini olumlu yönde etkileyeceği düşünülse de yan etki açısından statinler arasında önemli farklılık bulunmamıştır. LDL düşürücü özellik açısından statinler karşılaştırıldığında 20 mg lovastatin ile 20 mg pravastatin, 10 mg simvastatin ve 40-80 mg fluvastatin benzer derecede LDL kolesterolü düşürmektedir (9). Yeni yapılan çalışmalar statinlerin kolesterol düzeylerini düşürmenin yanısıra diğer mekanizmalarla da anti-aterosklerotik etkilerinin olduğunu düşündürmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda statinlerin anti-

inflamatuar, düz kas hücre proliferasyonu ve büyüme faktörü salımlını önleyici ve endotel fonksiyonlarını regüle edici etkileri gösterilmiştir. Ateroskleroz regresyonu statinlerle, aynı derecede kolesterol düşüren diğer yöntemlere göre daha erken olmaktadır ki bu da diğer etkilerinin varlığı için bir kanıttır. Örneğin POSCH çalışmasında ileal bypass ile kolesterol düşürülünce anjiyografik regresyon 2 yılda başlarken, REGRESS çalışmasında aynı derecede kolesterol düşürülmesi pravastatinle sağlanırken regresyon 6 aydan itibaren başlamaktadır (10).

Epidemiyolojik çalışmalardan WOSCOPS adıyla anılan primer korunma ve 4S adlı sekonder korunma çalışmalarında statinlerin hem kardiyovasküler morbiditeyi hem de mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (11,12). Yapılan anjiyografik regresyon çalışmalarından FATS, CCAIT, MARS da lovastatinle, PLAC1 ve 2 de pravastatinle koroner arter hastalığında anjiyografik regresyonu sağlamak mümkün olmuştur (13, 14, 15, 16).

Statinler uzun vadede en iyi tolere edilen kolesterol düşürücü ajanlar olup özellikle düşük dozlarda yan etkileri nadirdir. Lovastatin alan 8000 hastanın izlendiği EXCEL çalışmasında karaciğer fonksiyonlarında bozulma 20 mg yani konvansiyonel doz kullananlarda placebo ile aynı (%0.1), 80 mg yani yüksek doz kullananlarda % 1.5 bulunmuştur (17). Yüzde 0.1 hastada miyopati gözlenmiştir. Yüksek doz statin kullananlarda ve bazı ilaçlarla kombine statin alanlarda vaka raporu şeklinde nadir de olsa miyopatinin rabdomiyolize kadar ilerlediği bildirilmiştir. Bu yüzden statinleri siklosporin, fibratlar, nikotinik asit ve eritromisin ile kombine ederken dikkatli olmak gerekmektedir (18, 19). Ayrıca statinler coumarin grubu antikoagülanların etkisini artırırlar. Statinlerin klinikteki kullanım dozu lovastatin için 20- 80 mg, simvastatin için 10-40 mg, pravastatin için 10- 40 mg, fluvastatin için 20-80 mg dir. Doz, hedeflenen LDL düzeyine ulaşana dek artırılırsa da yüksek dozlarda yan etki olasılığı artacağından hastayı karaciğer transaminazları ve CPK düzeyleri ile izlemekte fayda vardır.

2. LDL prekürsörü olan VLDL sentezini azaltanlar:

Bu grupta yer alan nikotinik asit, vitamin dozundan çok yüksek dozlarda kullanıldığında karaciğerde VLDL sentezini engeller. Bu etkisine ilaveten adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin mobilizasyonunu azalttığı sanılmaktadır. Hem LDL hem de VLDL ve IDL düzeylerini düşürdüğünden kolesterol yanısıra trigliserid yüksekliği tedavisinde de etkindir. Bir diğer özelliği de HDL düzeylerini yükseltmesidir.

Coronary Drug Project adlı çalışmada nikotinik asitin koroner mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir. CLAS 1 ve 2 çalışmalarında da kombine tedavide nikotinik asitin koroner arter hastalığında anjiyografik regresyon sağladığı saptanmıştır (20).

Nikotinik asitin lipid metabolizmasına etki gösterebilmesi için günde 3 ila 9 gram gibi yüksek bir dozda alınması gerekmektedir. Günde üç kez 100 miligramlık dozla başlayıp her hafta dozu 300 mg artırıp yavaş yavaş tam doza ulaşılması önerilmektedir.

Bu olumlu etkilerine rağmen sık ve önemli yan etkileri nedeniyle nikotinik asiti çoğu hasta tolere edememekte ve kullanımı sınırlı kalmaktadır. Ciltte şiddetli flushing ve kaşıntı en sık görülen yan etkidir. Bu etki prostaglandinler üzerinden olduğundan asetil salisilik asitle bir miktar azaltılabilir. Ayrıca ilacın küçük dozlara bölünmesi, dozun yavaş yavaş artırılması ve ilacın yemeklerden sonra alınması da yan etkileri azaltır. Nikotinik asit kullanımıyla transaminazlarda geçici yükselmeler, kan şekeri ve ürik asitte yükselmeler ve peptik ülser gelişimi tanımlanmıştır. Ganglion üzerine etkiyen antihipertansif ilaçların etkisinin nikotinik asit kullanımı ile arttığı gösterilmiştir.

3. VLDL temizlenmesini sağlayan ilaçlar:

Bu grupta yer alan fibrik asit deriveleri lipoprotein lipazı artırarak trigliseridden zengin lipoproteinlerin dolaşımdan temizlenmesini sağlarlar. Ayrıca adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin salımlını azaltırlar. Bu mekanizmalarla VLDL, IDL düzeylerinde % 50 ye varan düşmelerin yanısıra yeni jenerasyon fibratların LDL düzeyinde düşme ve HDL düzeyinde yükselme şeklinde olumlu etkileri vardır. Bu nedenle tip 2b, 4, 5 hiperlipidemilerde ve familial kombine hiperlipidemide kullanılırlar. Tip 2a hiperkolesterolemisi olan hastalarda gemfibrozil ile %9 civarında, fenofibrat, bezofibrat ve ciprofibrat ile ise % 18-25 LDL kolesterolde düşme sağlanmaktadır. Fibratlar apoprotein B de azalma ve apoprotein A1 ve 2 de ise artmaya yol açarlar.

Helsinki kalp çalışmasında gemfibrozil kullanımı ile asemptomatik hiperlipemisi olan orta yaşlı erkeklerde koroner mortalite ve morbiditeyi düşürmek mümkün olmuştur (21).

İlk bulunan fibrat olan clofibrat kullanımı yan etkileri nedeniyle günümüzde terk edilmiştir. Buna karşın yeni jenerasyon fibratlardan gemfibrozil, fenofibrat, etofibrat, ciprofibrat kullanılmaktadır.

Fibratlar genelde iyi tolere edilmekle birlikte kullanan hastalarda gastrointestinal yan etkiler ve kolelitiasis insidansında artma bildirilmiştir. Ayrıca

serum transaminazlarında reversibl yükselme de tanımlanmıştır. İlk kullanılan clofibrat ile yapılan WHO çalışmasında hiperkolesterolemik erkeklerde kardiyovasküler ölümlerde azalma görüldüyse de gastrointestinal malignansilerde artma olması nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır (22).

4. Reseptör dışı mekanizmalarla LDL nin temizlenmesini sağlayanlar

Bu gruptaki probucol, LDL nin yapısını ve fiziksel özelliklerini modifiye ederek reseptör dışı yollarla olan temizlenmesini artırırlar. Ayrıca LDL nin daha aterojenik olduğu bilinen okside LDL ye dönmesini önleyen lipofilik bir antioksidan görevi yaparlar. Bu etkileri nedeniyle ksantoma regresyonu sağlarlar. LDL düzeylerini %10-15 düşürmekle birlikte trigliseridler üzerine etkisi yoktur, koruyucu kolesterol olan HDL yi ise % 20 civarında düşürmesi önemli bir dezavantajdır. Genelde probucol sadece kolesterolün yüksek olduğu hastalarda diğer ilaçlara ilaveten veya ksantoma regresyonu amacıyla kullanılır. LDL reseptörü olmayan homozigot familial hiperkolesterolemisi olan hastalarda reseptör dışı mekanizmalarla temizlenme sağladığından LDL kolesterolü % 10 civarında düşürmektedir. Dozu günde iki kez 250 ila 500 mg oral tablet şeklindedir.

Genelde iyi tolere edilen bir ilaçtır. Bazı hastalarda geçici diyare tanımlanmıştır. Hayvan deneylerinde ventrikül fibrilasyon eşliğini düşürdüğü gözlenmiş, insanlarda ise böyle bir etki saptanmamıştır. Sadece bazı hastalarda QT intervalinin uzadığı gözlenmiştir.

Kolesterol düşürücü ajanları bu şekilde gözden geçirdikten sonra sadece trigliserid düşüren ajanlardan bahsedebiliriz. Trigliseridlerin tek başına koroner ateroskleroza yol açtığı henüz ispatlanmamıştır. Pankreatidi önlemek amacıyla ise trigliseridleri özellikle 1000 mg/dl üzerindeyse düşürmek gerekliliği kabul görmüştür. Epidemiyolojik çalışmalarda hipertrigliseridemi univariate analizlerde koroner arter hastalığı için risk faktörü gibi görünse de multivariate analizde önemini kaybetmektedir (23). Ancak yine de bazı potansiyel aterojenik etkilerinin olduğu sanılmaktadır. Trigliserid düzeyleri artıkça buna paralel olarak HDL düşmekte, postprandiyal lipemi uzamakta, dolaşımda küçük ve dens aterojenik LDL partikülleri oluşmakta ve hiperkoagulabilite eğilimi çıkmaktadır. Bu nedenle 250 mg/dl üzerindeki trigiserid düzeylerini öncelikle diyetle, risk faktörlerinin fazla olduğu özel durumlarda diyete yanıt yoksa ilaçla tedavi gerekir. Trigliseridleri düşürmek amacıyla 3 grup ilaç kullanılmaktadır:

1. Fibrik asit deriveleri
2. Balık yağı
3. Nikotinik asit

Fibratlar ve nikotinik asitten kolesterol düşüren ajanlar esnasında bahsedilmiştir.

Kısaca balık yağı olarak adlandırılan omega 3 yağ asitleri (eicosapentaenoik asit ve dokoheksaenoik asit) yüksek dozda verildiğinde karaciğerde VLDL sentezini inhibe ederek trigliseridleri düşürürler. Trigliseridleri yüksek olmayan hastalarda tek başına önemli bir kolesterol düşürücü etkileri yoktur. Bu nedenle de hiperkolesterolemi tedavisinde kullanılmamalıdır. Omega 3 yağ asitlerinin prostaglandin ve lökotrien metabolizmasına etkileri nedeniyle vasodilatör, platelet agregasyonunu azaltıcı, endotele monosit adhezyonunu azaltıcı, endotelden bazı büyüme faktörlerinin salınımını azaltıcı, plazminojen aktivatör inhibitör-1 düzeylerini azaltıcı etkileri deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (24). Bu etkileri nedeniyle ateroskleroz gelişimini önleyici potansiyele sahip gibi görünmektedirler. Ancak randomize klinik çalışmalar bunu kanıtlamadıkça aterosklerozdan koruyucu amaçla kullanımları için henüz erkendir.

Farmakolojik yöntemlerin başarısız kaldığı şiddetli hiperlipidemilerde mekanik yöntemler denenmektedir. Bunlar arasında LDLnin ekstrakorporeal yolla temizlenmesi yani LDL aferezi, ileal bypass, portokaval şant yapılması, karaciğer transplantasyonu, karaciğere LDL reseptör geni transferi sayılabilir. Konumuz farmakolojik tedavi olduğundan bu konuda detaya girilmeyecektir.

Yukarıda günümüzde kullanılan lipid düşürücü ajanlar özetlenmiştir. Bunların yanısıra halen araştırma safhasında olan ve ön çalışmalarda ümit vaat eden ilaçlar mevcuttur. Atorvastatin adlı yeni statin çok potent olup hem trigliseridleri hem de kolesterolü önemli ölçüde düşürmektedir (25). Kolesterol sentezinde HMGCoA dan daha ileri bir basamak olan squalene sentetaz inhibisyonu yapan ajanlarla ilk klinik çalışmalar başarılı sonuçlar vermiştir (26). Acyl Co A: kolesterol asiltransferaz enzimini karaciğerde inhibe eden ajanlar daha fazla kolesterolü safra yapımına yönlterek kolesterol düzeylerini düşürmekte, barsakta inhibe edenler ise kolesterol absorpsiyonunu önlemektedir (27). HDL düzeylerini yükselten aril tiyoüre preparatları ile de klinik çalışmalar sürmektedir (28). Lipid düzeylerini düşüren bu yeni ve potent ajanların geliştirilmesinin yanısıra bu çalışmalara paralel olarak damar duvarını ateroskleroz gelişiminden koruma amaçlı antioksidanlar, endotel modülatörleri, düz kas pro-

liferasyonunu önleyen ajanlar ve genetik yönlemlerle damar duvarı modülasyonu ile ilgili çalışmalar da başarıyla sürmektedir. Bu da bize gelecekte aterosklerozu çok daha erken evrelerde önlememizin mümkün olabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

- Small DM, Bond MG, Waugh D, et al. Physicochemical and histological changes in the arterial wall of non-human primates during progression and regression of atherosclerosis. *J Clin Invest* 1984;73:1590-1605.
- Brown GB, Zhao XQ, Sacco D, et al. Lipid lowering and plaque regression. *Circulation* 1993;87:1781-1791.
- Koroner Kalp Hastalığından Korunma ve Tedaviye İlişkin Ulusal Klavuz. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi. 1995;23:213-224.
- Quinn TG, Alderman EL, McMillan A, et al. Development of new coronary atherosclerotic lesions during a 4 year multifactorial risk reduction program (SCRIP). *J Am Coll Cardiol* 1994;24:900-908.
- The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. *JAMA* 1984;251:365-374.
- Watts GF, Lewis B, Brunt JNH, et al. Effects on coronary artery disease of lipid lowering diet, or diet plus cholestyramine in the St Thomas Atherosclerosis Regression Study. *Lancet* 1992;339:563-569.
- Blankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL, et al. Beneficial effects of cholestipol niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA* 1987;257:3233-3240.
- Mosley ST, Kalinowski SS, Schafer BL, et al. Tissue selective acute effects of inhibitors of 3 HMG-CoA reductase on cholesterol biosynthesis in the lens. *J Lipid Res* 1989;30:1411-1420.
- Illingworth DR, Tobert JA. A review of clinical trials comparing HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Therap* 1994;16:366-385.
- Buochwald H, Varco RL, Matts JP et al. Effect of partial ileal bypass on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1990;323:946-955.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford J, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-1307.
- The Scandinavian Simvastatin Study Group: Randomized trial cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. *Lancet* 1994;344:1383-1389.
- Brown BG, Albers JJ, Fisher LD, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990;323:1289-1298.
- Blankenhorn DH, Azer SP, Krams DM, et al. Coronary angiographic changes with lovastatin: The MARS study. *Ann Intern Med* 1993;119:969-976.
- Pitt B, Ellis SG, Mancini GBJ, et al. Design and recruitment in the United States of a multicenter quantitative angiographic trial of pravastatin to limit atherosclerosis in the coronary arteries. *Am J Cardiol* 1993;72:31-35.
- Crouse JR, Byrington RP, Bond MG, et al: Pravastatin lipids and atherosclerosis in the carotid arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol* 1995;75:455-459.
- Bradford RH, Shear CL, Atanossious N, et al. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) Study results. *Arch Intern Med* 1991;151:43-49.
- Tobert JA. Efficacy and long term adverse effect pattern of lovastatin. *Am J Cardiol* 1988;62:28J-34J.
- Tobert JA, Shear CL, Lhermos AN, et al Clinical experience with lovastatin. *Am J Cardiol* 1990;65:23F-26F.
- Cashin-Hemphill L; Mack WJ, Pogoda MJ, et al. Beneficial effects of colestipol-niacin on coronary atherosclerosis. *JAMA* 1990;264:3013-3017.
- Friek MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study. *N Engl J Med* 1987;317:1237-1245.
- Report from the committee of principal investigators: A cooperative trial in the primary prevention of ischemic heart disease using clofibrate. *Br Heart J* 1978;40:1069-1118.
- Hulley B, Rosenman RH, Bawol RP, et al. Epidemiology as a guide to clinical decisions. The association between triglycerides and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1980;302:1383-1389.
- Israel DH, Gorlin R. Fish oils in the prevention of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:174-185.
- Gotto Jr AM, Azorvastatin: A new generation HMG CoA-Reductase inhibitor. 12th Interventional Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism. Nov 7-10, 1995. Houston Tx. pp:3.
- Bergstorm JD. Is squalene synthetase a good target for cholesterol lowering therapy? 12th Interventional Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism. Nov 7-10, 1995. Houston Tx. pp:6.
- Yamamshita S; Islam A, Ishigami T, et al. Effects of a novel ACAT inhibitor on the prognosis and regression of atherosclerotic lesions in the aorta of cholesterol fed rabbits. 12th Interventional Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism. Nov 7-10, 1995. Houston Tx.. pp:49.
- Paterniti JR, Damen RE, Eskesen JB. Then future: Elevating HDL 12th Interventional Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism. Nov 7-10, 1995. Houston Tx.. pp:27.
- Paoletti R. Drugs protecting the arterial wall. 12th Interventional Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism. Nov 7-10, 1995. Houston Tx. pp:1.
- Steinberg D. Oxidative modification of LDL: Epidemiologic and clinical considerations. 12th Interventional Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism. Nov 7-10, 1995. Houston Tx. pp:20.

Bisfosfonatlar

Dr. Şule Apraş¹, Doç. Dr. H. İbrahim Güllü²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanı Uzmanı¹,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Ünitesi Doçenti²

Yirmibeş yıl kadar önce plazma ve idrarda inorganik pirofosfatlar keşfedildi. Daha sonraları Pirofosfatların, kalsiyum-fosfat kristallerinin formasyon ve agregasyonunu bozduğu gösterildi(1). Pirofosfatlar, invivo verildiğinde çeşitli dokularda ekto-pik kalsifikasyonu inhibe ediyordu. Buna dayanarak; pirofosfatların invivo kalsifikasyon ve dekal-sifikasyonda fizyolojik olarak düzenleyici rol oyna-yabileceği düşünüldü(2). Bununla birlikte, oral alın-dığında etkisiz oluşu ve parenteral uygulamasında hızlı hidroliz edilmesi nedeni ile ekto-pik kalsifikasyon ya da kemik rezorbsiyonunun arttığı durumlarda kullanım alanına girmesi mümkün olmadı (3). Tera-pötik kullanımda ortaya çıkan bu engeller aynı fizi-kokimyasal aktiviteyi gösteren ve enzimatik hidrolize dayanıklı analogların araştırılmasına yol açmıştır. Bu araştırmalar sonucunda bisfosfonatlar elde edilmiştir.

Bisfosfonatlar iki C-P bağı taşırlar ki; bu bağ biyolojik olarak çok stabildir ve enzimatik hidrolize dayanıklıdır. Alifatik karbon atomunun yerine ve bileşiğin uzunluğuna göre bisfosfonatların etkinlikleri değişir(4). Yan zincirinin sonunda amino grubu bulunanlar en aktif olanlardır(5). İlk olarak kullanıma girmiş olan bisfosfonat etidronattır. Diğerleri; tiludronat, klodronat, pamidronat, alendronat, risendronattır. Majör etkileri, iskelet ve iskelet dışı dokuların kalsifikasyonunu ve osteoklastik kemik rezorbsiyonunu inhibe etmektedir(3-5).

Bisfosfonatların kemik üzerindeki etkileri

Kemik rezorbsiyonu

Bisfosfonatların antirezorptif etkisinin daha çok direkt hücrel mekanizmalar yoluyla olduğuna inanılır ancak bu konu yeterince açıklığa kavuşmamıştır.

Bisfosfonatların antirezorptif etkileri esas olarak osteoklastlar yoluyla ortaya çıkar. Bu hücreler üzerinde oluşan etki bir çok faktöre bağlı olup, alınan bisfosfonatın osteoklast üzerindeki direkt toksik etkisini ve osteoklast prekürsörlerinin olgun osteoklastlara dönüşümünün inhibisyonunu da kapsar (4,5). Bisfosfonatlar osteoklastların diferensiasyonu, bir araya toplanması, yaşam süresi ve aktivitesi üzerinde etkilidir. Tedaviye başladıktan sonra, birkaç gün içinde osteoklast sayısında azalma meydana gelir (6).

Bisfosfonatların kemiğin mineralize mat-riksindeki kristal yüzeylere karşı yüksek affinitesi vardır ve bu yüzeyde bulduklarında yüzey yükleri üzerindeki etkileri yoluyla hidroksiapatit kristal fizyolojisinde belirgin bir fizikokimyasal değişikliğe yol açarlar. Böylece kemik ve osteoklast arasındaki kemotaktik gradienti bozarak matur osteoklastın kemik yüzeyini tanıma ve yüzeye bağlanabilme yeteneğini bozarlar (7,8).

Bunun dışında bisfosfonatlar; osteoblastların proliferasyonunu ve onların osteokalsin sekresyonlarını inhibe ederek osteoblastların, osteoklast stimüle edici etkilerini de önlerler (9,10).

Bisfosfonatların inhibitör etkileri hem endojen kemik rezorbsiyonunda, hem de paratiroid hormon, kalsitriol, sitokinler ve prostaglandinler yoluyla stimüle edilmiş olan rezorbsiyonda görülmektedir (11).

Kemik mineralizasyonunun inhibisyonu

Hidroksiapatit kristallerine karşı olan yüksek affinite, yüksek dozlarda fizikokimyasal mekanizmalarla invivo olarak kemik kalsifikasyonunun inhibisyonuna neden olur. Özellikle etidronat kemik, kırık, diş gibi normal kalsifiye dokuların mineralizasyonunu bozar(11). Klodronat ve aminobisfosfonatlar, relatif olarak invivo mineralizasyon

üzerinde daha az etkilidirler (12). Böylece bu iki bileşik metabolik ve metastatik kemik hastalıklarında kronik uygulama için daha uygun ajanlar olarak kabul edilebilirler.

Farmakokinetik

Bisfosfonatların intestinal absorpsiyonları iyi değildir. Absorpsiyon oranları % 1-10 arasında değişir, özellikle kalsiyum içeren yiyeceklerle alındıklarında iyice azalır(13). Etidronat, klodronat, pamidronatın oral formları mevcuttur. Ancak bulantı, kusma, hazımsızlık, diare gibi yan etkilere neden olabilirler.

Intravenöz olarak verildikten sonra başlangıç yan ömrü ortalama 2 saat civarındadır ; ardından daha yavaş bir terminal yarı ömürle 48 saat içinde %80'i değişmemiş olarak idrarla atılır (13).

Hayvan deneyleri, parenteral yolla uygulanan pamidronatın selektif olarak iskelette daha sıklıkla metafizel kemik, diafizel periosteum ve endosteumda, karaciğer ve dalakta toplandığını ve ilacın öncelikli olarak idrarla metabolize olmadan atıldığını gösterir (14).

Bisfosfonatların Terapötik Kullanımları

Osteoporoz

Bisfosfonatların, osteoporozun tedavi ve önlenmesi amacı ile kullanılmaları giderek artan bir ilgi alanı haline gelmiştir. Bu bileşiklerin, her ne kadar formal bir biçimde kanıtlanmasa da kemik turnover arttığında en fazla yararı sağlayacağı düşünülmektedir. Buna ek olarak, bisfosfonatlar oluşmuş hastalığın tedavisinden daha çok kemik kaybının önlenmesinde etkili görünmektedirler(15, 16).

Postmenapozal osteoporoz nedeni ile izlenen kadınlar üzerinde yapılan siklik intermittant etidronat kullanımı ile ilgili randomize, plasebo kontrollü iki çalışmada, 13 haftalık bir siklusta iki hafta etidronat ve kalsiyum tedavisi uygulanmış olup; çalışmaların birinde etidronattan üç gün önce kemik remodeling aktivatörü olarak fosfat başlanmıştır. Her iki çalışmada da spinal ve femoral kemik dansitesinde %1-2.5 civarında artış saptanmıştır. Tedaviye fosfat eklenmesinin kemik dansitesi üzerinde anlamlı bir etkisi gösterilememiştir (17,18) .

Bir başka çalışmada; postmenapozal osteoporozlu kadın hastalara randomize edilerek plasebo veya klodronat ya da oral kalsitriol ve klodronat tedavisi uygulanmıştır. Tedavi siklusları bir

yılda dört kez tekrarlanmış, klodronatla tedavi edilen grupların lomber kemik mineral dansitesinde % 3-4 oranında artış saptanırken; tedavi edilmeyen grupta % 2 oranında azalma saptanmıştır (19).

Minaire ve arkadaşları immobilizasyon osteoporozu olan paraplejik hastalarda klodronatla benzer olumlu sonuçlar elde etmişlerdir (20).

Diğer yeni jenerasyon bisfosfonatlardan pamidronat 18 aylık bir periyotta sürekli veya intermittant uygulama ile spinal ve femoral trokanter kemik dansitesinde belirgin bir artışa yol açmıştır (21,22).

Postmenapozal osteoporozlu kadınlarda bir yıl sürekli aleondronat tedavisi ile spinal ve femoral kemik dansitesinde % 3-6 , 6 hafta sürekli tiludronat tedavisi verilenlerde spinal kemik dansitesinde ortalama % 1.33 oranında artma saptanmıştır (23, 24). Osteoporozda bisfosfonatlar için optimal uygulama şekli henüz belirlenmemiştir. Kemik mineralizasyonu ve turnover üzerindeki uzun dönemdeki etkileri daha pek çok yeni araştırma gerektirmektedir.

Paget Hastalığı

Paget hastalığı; artmış kemik resorpsiyonu ile karakterize olup, fokal olarak ve genellikle birkaç iskelet bölgesini birden etkileyen bir hastalıktır. Kemik turnoverinde artış ve rezorpsiyon kavileri ile kendini gösterir. Osteoklast sayı ve büyüklüğü artmıştır. Viral orijinli olabileceği düşünülmekle birlikte etiolojisi henüz tam olarak bilinmemektedir (25).

Bisfosfonatlar Paget hastalığında oldukça etkilidirler, cevap doza bağımlıdır ve remisyon süresi tedavi sonrasında 2 yıla kadar uzar. Etidronatla yapılan çalışmaların çoğunda %40 - %60 oranında alkalen fosfataz aktivitesinin suprese olduğu görülmüştür. Ancak özellikle 10mg/kg/gün dozlarında kullanımı kemik mineralizasyonu üzerinde istenmeyen etkileri ve bazı vakalarda artmış fraktür riskini de birlikte getirir. Aynı istenmeyen etkilere rağmen yeni bisfosfonatların daha iyi bir supresyon sağladığı gösterilmiştir (26, 27).

Kemik metastazlarının tedavisi

Kemik metastazlarının tedavisinde direk anti-tümör etkili kemoterapi, hormon tedavisi ve radyoterapi gibi yöntemler kullanılır .

Özellikle meme ve prostat kanserlerinde hormonal ya da sitotoksik ajanlar, hastalığın kontrol

altına alınmasında önemlidir. Ancak hemen hemen daima ilaç rezistansı gelişir, progresyonla birlikte iskelet destrüksiyonu ve morbidite riski ortaya çıkar. Bisfosfonatların bu kullanım alanındaki etkisi, tümör hücre ürünleri ile osteoklastlar başta olmak üzere konakçı hücreler arasındaki etkileşimi önleme yönündedir (28).

Kemik metastazların tedaviye cevabını değerlendirmek zordur. Direk grafilerle yorum yapmak güçtür, son zamanlarda kemik metabolizmasının biokimyasal belirleyicilerinin kullanılması mümkün olmuştur. Açlık idrar kalsiyum ekskresyonunun ölçülmesi, iskelet dokusundan net kalsiyum kaybı hakkında bilgi veren sensitif, ucuz, kolay bir yöntemdir. Bisfosfonatlarla tedavi edilen pek çok hastada üriner kalsiyum ekskresyonunda azalma görülür (29,30). Üriner hidroksiprolin ekskresyonu benign kemik hastalıklarındaki osteolizisi tayin etmede yararlı bir belirleyicidir. Malignansilerde ise yumuşak doku destrüksiyonu, diet, kollajen sentezi ve kompleman aktivasyonundan etkilendiği için güvenilir değildir. Kollajen yıkımının yeni belirleyicileri olarak aminoasit piridinoline ve deoksipiridinolinin, hidroksiprolin alternatif olarak üstünlükleri vardır (31). Her ikisi de kollajenin yıkımı esnasında diyetten etkilenmeksizin idrarla tamamen atılırlar ve idrarda ölçülebilirler. Progressif kemik metastazları olan ve oral pamidronat tedavisi uygulanan hastalarda 4 haftada bu iki belirleyicinin ekskresyonlarında azalma gösterilmiştir (32).

Elomaa ve arkadaşları meme kanserli ve litik kemik metastazlı 34 hastaya 12 ay süreyle günde 1600mg oral klodronat ve plasebo verdiler. Klodronat alan grupta idrardaki kalsiyum ve hidroksiprolin atılımında azalma ve trabeküler hacimde bir artma saptandı. Yine aynı gruptaki hastalar ağrılı metastatik kemik lezyonları için daha az ağrı kesici ve radyoterapiye gereksinim duydular. Hiperkalsemi ve patolojik kırık insidansları daha düşüktü. Klodronat tedavisinin sürdüğü yıl boyunca yeni metastazlarda önemli azalma oldu fakat klodronat tedavisi durdurulduktan sonra metastatik kemik harabiyetinin tekrar oluştuğu gözlemlendi (33,34).

Bir başka çift-kör randomize çalışmada ise standart anti-tümör tedaviyle birlikte oral klodronat verildi. Plasebo verilen grupla karşılaştırıldığında, klodronatın yeni kemik metastazlarının başlangıcını belirgin olarak geciktirdiği saptandı (35).

Leyvraz ve arkadaşları ağrılı, progressif ve histolojik olarak kanıtlanmış osteolitik kemik lezyonları olan multipl myelom, meme kanseri ve non-hodgkin lenfomalı bir hasta grubuna aylık 60 mg pamidronat

infüzyonu uyguladılar. Hastaların büyük kısmında istatistiksel olarak serum ve idrar kalsiyumunda, idrar hidroksiprolin düzeyinde önemli düşmeler saptadılar. Pamidronatın kemik ağrılarını rahatlatmada, sklerozu indüklemeye ve serum ve idrar kalsiyum düzeylerini düşürmede güvenilir ve iyi tolere edilebilir bir tedavi şekli olduğunu ortaya koydular (36).

Ağrı Tedavisinde Kullanımı

İleri dönemdeki kanser hastalarında özellikle meme, prostat, akciğer, tiroid, böbrek kanserli hastalarda kemik metastazları son derece sık görülür (37,38). Metastatik kemik tümörünün bir habercisi olabilecek olan kemik ağrısı, tümörün indüklediği osteolizisin en erken ortaya çıkan ve en az açıklanabilen klinik belirtisidir.

Kanserli hasta bakımında ağrı, en önemli problemlerden birini oluşturur. Kanser hastalarında ağrı tedavisinin önemini vurgulamak için; WHO tarafından ağrı tedavisinin, primer korunma, erken tanı ve tedavi ile birlikte onkolojideki dört öncelikten biri olarak ele alındığını belirtmek gerekir (39).

Ağrı; nosiseptiv, visseral ve nörojenik olmak üzere üç bölüme ayrılır. Nosiseptiv ağrı hasarlanmış dokudaki nosiseptörlerin mekanik, termal, kimyasal stimülasyonu ile meydana gelir. Sinir sistemi etkilenebilir. Visseral ağrı iç organ kaynaklıdır, nosiseptiv ağrının bir alt grubu olarak değerlendirilebilir. Sinir sisteminin hasarlanması ise nörojenik ağrıya sebep olur(40).

Metastatik kemik ağrısının mekanizması hakkındaki geçerli hipotez kemik nosiseptörlerini kimyasal olarak uyararak protaglandinlerden özellikle PGE1 ve PGE2'nin üzerinde yoğunlaşmaktadır. Prostaglandinler kemik metastazlı hastalardaki artmış lokalize osteoklast aktivitesinin mediyatörleridir. Metastatik kemik ağrısı ile ilgili prostaglandin hipotezi, daha sonra PGE1 ve PGE2'nin potent hiperaljezik ajanlar olduğunun kanıtlanmasıyla destek kazanmıştır (41).

Tümörün indüklediği osteolizis ile ilgili tüm komplikasyonların tedavisinde olduğu gibi ağrı tedavisinde de bisfosfonatların kullanılması mümkün olmuştur.

Klodronat osteoklastlar üzerindeki direk etkileri dışında, kristal dissolusyonuna neden olarak osteolizi kolaylaştıran bir substrat olan laktik asit üretimini de azaltır. Laktik asit pH değerlerinde meydana getirdiği değişikliklerle ağrıyı indüklemektedir.

Klodronatın bir ağrı mediatörü olan PG E2 sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir (42,43). Bununla birlikte prostaglandin inhibisyonu ile kemik rezorpsiyonunun inhibisyon derecesi arasında bir korelasyon yoktur. Bu da osteolizis sürecinde tek sorumlunun prostaglandinler olmadığını gösterir.

Kemik ağrısına sebep olan diğer biyokimyasal mekanizmaların anlaşılması amacıyla prostaglandin mekanizmaları ile çalışan aynı araştırma grupları klodronatın, kemik matriksinin yıkılmasına neden olan b-gliserofosfataz, p-nitrofenilfosfataz, pirofosfataz, arilsülfataz-A, deoksiribonükleaz, fosfataz gibi proteolitik enzimleri de inhibe ettiğini gösterdiler(44).

Başka bir açıklayıcı mekanizma da Interlökin 1 üzerindedir. Interlökin-1 osteoklastları aktive ederken osteoblastları inhibe eder, ayrıca kolajenaz gibi proteolitik enzimlerin de salınımına neden olur. Interlökin -1 inhibisyonu tiobisfosfonatlarla mümkündür (44).

Bisfosfonatların kemik ağrısı üzerindeki etkilerini dökümente eden pek çok çalışma vardır. Ancak ağrıdaki hafiflemenin tanımlanması için standart bir yol belirlenmemiştir. Bazı gruplar Visual Analogue Scale' sını kullanırken diğerleri analjezik tüketim oranlarını ve palyatif radyoterapi gereksinimini kullanmışlardır.

Tablo 1'de Pamidronatla yapılmış çalışmalardan bazıları özetlenmiştir.

Tablo 1. Pamidronatın kemik ağrısı üzerine etkisi

Tümör tip	Hasta sayısı	Ağrıdaki azalma	Referans
Meme kanseri	17	9/17 (%53)	45
Meme kanseri	19	10/19(%53)	46
Prostat kanseri	17	11/17(%65)	47
Meme, Prostat Ca	22	16/22(%73)	48

Hiperkalsemi

Malign hiperkalsemi; tümörün kemiği invazyonu sonucu ortaya çıkar veya tümörün kendisinin salgıladığı lokal yada sistemik faktörlerle meydana gelir. Bazen her iki mekanizma da geçerli olabilir (49).

Artan kemik rezorpsiyonu,malignensiye bağlı hiperkalseminin patojenezinde majör bir faktördür (50,51). Vakaların çoğunda, hiperkalsemik

hastaların osteoklastik kemik rezorpsiyonunda artış görülür.

Bu durum myeloma veya metastatik meme kanserinde olduğu gibi multifokal, ya da paratiroid hormon benzeri protein gibi tümörlerin salgıladığı diğer faktörler tarafından stimüle edilmiş olup, sistemik olabilir. Prostaglandinlerin, prostaglandin fonksiyonunu stimüle eden büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin özellikle intelökin-1 ve tümör nekroz faktörleri, prokatepsin-D, transforme edici büyüme faktörü-alfa, epidermal büyüme faktörü gibi faktörlerin kesin katkılarının henüz yeterince gösterilememiş olmasına rağmen, lokal osteoklast aktivasyonunda rolleri olduğu bilinmektedir (52).

Malign hastalıklarda kemik rezorpsiyonundaki artış hiperkalsemiye yol açar buna böbreklerin kalsiyumu ekskrete etme kapasitesindeki azalma katkıda bulunur. Böbrek hasarı multifaktoriyel olup özellikle dominant olan faktörler; glomerüler filtrasyon hızında azalma ve paratiroid hormon benzeri peptid salınan tümörlerde kalsiyumun tübül reabsorpsiyonunda artmadır. İdeal tedavi tümörün ortadan kaldırılmasıdır ancak bu çoğunlukla mümkün olmaz (52).

Hiperkalseminin başarılı tedavisi uygun hidrasyona, sodyum ve kalsiyum diürezinin indüklenmesine ve kemik rezorpsiyonunun supresyonuna dayanır ve çoğu hastada iyi klinik sonuçlar ortaya çıkar.

Bisfosfonatların, osteoklastların rol oynadığı kemik rezorpsiyonunda kuvvetli inhibitörler olmaları onları, hiperkalsemi tedavisi için son derece uygun ajanlar haline getirir. Ancak önemle vurgulanması gereken, bisfosfonatların hiperkalseminin sadece kemik rezorpsiyonu ile ilgili komponentinde etkili olduğudur. Hiperkalseminin renal komponenti olan dehidratasyona bağlı glomerüler filtrasyon hızındaki azalma ve sodyum depleksiyonu, hümorale faktörlere bağlı olarak tübül reabsorpsiyonundaki artma gibi problemler diğer tedavi yöntemleri ile çözümlenmelidir(53).

Bisfosfonatlar malign hiperkalseminin tedavisinde son derece efektif olup hızlı ve kalıcı etki sağlarlar (54). Hiperkalsemi, acil tıbbi bir durum olarak karşımıza çıktığından ve sıklıkla bulantı ve kusma ile birlikte olduğundan oral yoldan ziyade intravenöz yolla tedavi şekli tercih edilir. Yine oral bisfosfonatların yetersiz intestinal absorpsiyonları da hayatı tehdit eden hiperkalsemilerde kullanılmalarını engeller (55). Ancak daha sonraki aşamalarda kullanılabilirler.

Bisfosfonatların kemik rezorbsiyonunu inhibisyonu ve dolayısıyla kalsiyum düşürücü etkileri başlangıç plazma kalsiyum düzeyine ve kullanılan total doza bağlıdır (56,57). Ciddi hiperkalsemilerde daha yüksek dozlar gereklidir. Bisfosfonatlarda direk doz/etkinlik ilişkisi vardır. Pamidronatla yapılan detaylı ve sistematik doz-cevap çalışmalarında kullanılan dozla normokalsemi sağlanan hastaların yüzdesi arasında belirgin bir ilişki saptanmıştır. Örneğin bir çalışmada 60mg ile tedavi edilen vakaların %61-70' inde, 80 mg ve üzerindeki dozlarda %90-95 oranında normokalsemi sağlanmıştır (58).

Plazma kalsiyumundaki azalma tedavinin ilk günü azdır, daha sonraki günlerde artar. Tedaviye başladıktan sonra normokalsemi 3-7 günde ortalama 4 günde sağlanır. Hayatı tehdit edici hiperkalsemilerde hızlı etkili bir ajan olan kalsitoninle kombine tedavi bu süreyi daha da kısaltacağı için tercih edilebilir (59,60).

Konkomitan antikanser tedaviden dolayı tek doz bisfosfonat tedavisi ile sağlanan normokalsemi süresini belirlemek zordur. Pamidronat ile yapılan çalışmalarda hiperkalsemi rekürrensi 1-8 haftada gözlenmiştir (ortalama 2-3 haftadır). Düşük doz tedaviyle rekürrens daha erken ortaya çıkar. Etki süresi de muhtemelen doza bağımlıdır ve bisfosfonatın iskelet dokusuna alınmasındaki değişikliklerle belli bir dereceye kadar ilgilidir. Cevap süresindeki bu geniş varyasyon tümörün indüklediği osteolizin hızındaki değişmelerle ilgilidir (58-61).

Başlangıçtaki çalışmalar intravenöz bisfosfonatların multi-doz uygulamalarını içermekte idi. Yeni çalışmalar tek doz bisfosfonat infüzyonunun multi-doz uygulamalar ile kıyaslandığında eşit derecede etkili ve güvenli olduğunu ortaya koymuştur (62,63).

Bisfosfonatların etkinliği infüzyon süresinden bağımsızdır. İki saatlik pamidronat infüzyonu 24 saatlik infüzyon kadar etkilidir (64).

Diğer tedavi yöntemleri ile karşılaştırmalı olarak yapılmış pek çok çalışma mevcuttur. Bir çalışmada 15 mg infüzyonla verilen pamidronat ile volum replasmanı karşılaştırılmıştır. Pamidronat basit volum replasyonuna karşı belirgin olarak üstün bulundu (65).

Bir başka randomize çalışmada tek başına pamidronat hem mitramisin hem de kortikosteroid ve kalsitonin kombinasyonundan anlamlı olarak daha efektif bulunmuştur (66). Kalsitonin/kortikosteroid uygulaması en hızlı fakat inkomplet cevap alınan bir tedavi şekli olarak

yorumlanmıştır. Bu çalışmada en uzun normokalsemi süresi pamidronat ile sağlandı. Pamidronat/mitramisin çalışmasında pamidronat ile normokalsemi 88%, mitramisinle ise 41% oranında başarılmıştır (67).

Farklı bisfosfonatlarla yapılan randomize ve karşılaştırmalı bir başka çalışmada Ralston, hiperkalsemiyi kontrol altına almada 30 mg tek doz pamidronat infüzyonunun, 600 mg tek doz klodronat infüzyonundan ve 7.5mg/kg/gün dozundaki 3 günlük etidronat infüzyonundan daha efektif olduğunu ortaya koydu (68). Sonuç olarak; pamidronatın etkisinin daha erken başladığı, 6 gün içinde serum kalsiyumunda daha belirgin bir azalma meydana getirdiği ve daha uzun süre etkili olduğu ortaya kondu. Normokalsemi, pamidronat ile vakaların %88'inde, klodronat ile %38'inde ve etidronat ile %31'inde sağlanmıştır.

Diğer bir çalışmada pamidronat, etidronat ile karşılaştırılmış, tedavi sonrasında birinci haftada pamidronat ile %57, etidronat ile %27 oranında normokalsemi sağlanmıştır (69).

İlaç etkileşimleri

Bisfosfonatlarla birlikte alındıklarında kalsiyum, demir preparatları ve antasitlerin intestinal absorpsiyonları azalır, bu tür ilaçların kullanımı gerekli ise bisfosfonatlardan en az 2 saatlik aralar ile alınmalıdırlar. Aminoglikozit ve bisfosfonat alan hastalarda ciddi hipokalsemiler meydana gelebilir (70).

Yan etkileri

Oral bisfosfonat preparatları bulantı, kusma, hazımsızlık ve diare gibi gastrointestinal yan etkilere sebep olabilirler. Aminobisfosfonatlar; daha çok ilk infüzyon sırasında geçici olarak lenfopeni, lökopeni, ateş ve CRP düzeylerinde artışa sebep olabilir .

Genellikle bisfosfonatlar yavaş infüzyonla güvenli bir şekilde uygulanabilirler. Hızlı intravenöz infüzyon böbrek yetmezliğine, akut hipokalsemiye ve tromboflebite yol açabilir (70). Böbrek yetmezliği muhtemelen kanda oluşan insolubl kalsiyum-bisfosfanat bileşiklerine bağlıdır. Bu durum yeterli idrar hacmini sağlamaya yönelik gerekli ölçüde sıvının uygulanmasıyla hızla önlenir (71). Hiperkalsemi ile birlikte ciddi oligürik renal yetmezlik görülen vakalarda, bisfosfonatların uygulanmasından kaçınılmalıdır

Intravenöz tedavi sonrası genellikle 2. ve 14.

gün arasında asemptomatik, geçici hipokalsemi oluşabilir; fakat bir kaç gün içerisinde düzelir (72). Klinik olarak hipokalsemi son derece nadirdir. Muhtemelen bu etki hastalardaki majör derecede oluşmuş paratiroid hormon supresyonu ve bozulmuş kalsiyum homeostazisi ile ilgilidir(73).

Uzun dönemdeki yan etkileri, kemiğin defektif mineralizasyonu ve kemik turnoverindeki azalmayı kapsar, bu iki etki de kemiğin dayanıklılığını olumsuz yönde etkiler. Bu yan etkilerin sıklık ve ciddiyeti bisfosfonatlar arasında değişir (74).

Sonuç

Bisfosfonatların gelişimi, Paget hastalığının ve tümörün indüklediği osteolizise bağlı komplikasyonların tedavisi için majör avantajlar sağlamıştır. Bisfosfonatlar osteoporozun tedavisi ve önlenmesi için hayli umut vericidir.

Özellikle kanserli hastalarda tümörün indüklediği osteolizisi azaltarak serum kalsiyumu ile kemik ağrılarında düzelmeye sağladığı gösterilmiştir. Bu değişiklikler hastanın yaşam kalitesini yükseltecek iyileşmeleri ve yaşam süresini uzatacak şekilde hiperkalsemiden korunmayı sağlamıştır. Belki de gelecekte, kemik metazazlarının gelişimini önlemek veya geciktirmek için kemik mineralizasyonu üzerinde uzun süreli kullanımda inhibitör etkileri olmayan yeni jenerasyon bisfosfonatların profilaktik kullanımı söz konusu olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Fleisch, H, Russel, RGG, Bisaz, S, et al. The inhibitory effect of phosphonates on the formation of calcium phosphate crystals in vitro on aortic and kidney calcification in vivo. *Eur J Clin Invest* 1970; 1:12-18.
2. Russel, RGG, Fleisch H. Pyrophosphate and diphosphonates in skeletal metabolism. *Clin Orthop* 1975; 108:241-67.
3. Fleisch H. Bisphosphonates: Mechanism of action and clinical applications. In: *Bone and Mineral Research* Peck, W.A.(ed) Vol.1 Amsterdam: 1983; 319-57.
4. Shinoda, H, Adamek G, Fleisch, H, Schenk R. Structure-activity relationship of various bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 1983; 35: 87-99.
5. Fitton A, McTavish D. Pamidronate: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in resorbive bone disease. *Drugs* 1991; 41: 289-318.
6. Stutzer A, Fiechel U, Fleisch H. Effect of bisphosphonates on osteoclast number and bone resorption in the rat. *J Bone Miner Res* 1987; 2 (Suppl. 1): 266.
7. Boonenkamp, PM, Lowik CWG, van der Wee Pals et al. Enhancement of the inhibitory action of APD on the transformation of osteoclast precursors into resorbing cells after dimethylation of the aminogroup. *Bone Miner* 1987; 2: 29-42.
8. Boonenkamp, PM., van der Wee Pals, LJA., van Wijk-van Lennep, MML., et al. Two modes of action bisphosphonates on osteolytic resorption of mineralized bone matrix. *Bone Miner* 1986; 1: 27-39.
9. Khokher MA, Dandona P. Diphosphonates inhibit human osteoblast secretion and proliferation. *Metabolism* 1989; 38:184-7.
10. Stronski SA, Bettschen-Camin L, Wetterwald A, Felix R, et al. Bisphosphonates inhibit 1-25 dihydroxy vitamin D3-induced increase of osteocalcin in vivo and in culture medium. *Calcif Tissue Int* 1988; 42: 248-54.
11. Schenk R, Merz WA, Muhlbauer R, Russel RGG, et al. Effect of ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate (EHDP) and dichloromethylene diphosphonate (Cl2MDP) on the calcification and resorption of cartilage and bone in the tibial epiphysis and metaphysis of rats. *Calcif Tissue Res* 1973; 11: 196-214.
12. Schenk R, Eggl P, Felix R., Fleisch H, et al. Quantitative morphometric evaluation of the inhibitory activity of new aminobisphosphonates on bone resorption in the rat. *Calcif Tissue Int* 1986; 38: 342-9.
13. Yakatan GJ, Poynor WJ, Talbert RL, et al. Clodronate kinetics and bioavailability. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 31:402-10.
14. Fitton A, McTavish D. Pamidronate: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in resorbive bone disease. *Drugs* 1991; 41:289-318.
15. Bijvoet OLM, Valkeema R, Lövik CWGM et al. Bisphosphonates in osteoporosis? *Osteoporos Int* 1993; 8 (Suppl. 1):230-6.
16. Ott SM. Clinical effects of bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 1993; 8 (Suppl 2): 597-606.
17. Storms T, Thamsborg G, Steiniche T, et al. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 322:1265-71.
18. Watts NB, Harris ST, Genant HK, et al. The effects of four years of intermittent cyclical etidronate treatment for postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 323: 73-9.
19. Giannini S, D'Angelo A, Malvasi L, et al. Effects of one-year cyclical treatment with clodronate on post-

- menopausal bone loss. *Bone* 1993; 14:137-41.
20. Minaire P, Depassio J, Berard E, et al. Effects of clodronate on immobilization bone loss. *Bone* 1987; 8 (suppl 1): 63-8.
 21. Valkema R, Vismans F-JFE, Papaoulos SE, et al. Maintained improved in calcium balance and bone mineral content in patients with osteoporosis treated with the bisphosphonate APD. *Bone Miner* 1989; 5: 183-92.
 22. Papaoulos SE, Landman JO, Bijvoet OLM, et al. The use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Bone* 1992; 13(suppl 1) 41-7.
 23. Adami S, Baroni MC, Broggini M, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with continuous daily oral aleondronate in comparison with either placebo or intranasal salmon calcitonin. *Osteoporosis Int* 1993; 3 (suppl 3) 21-7.
 24. Reginster JY, Lecard MP, Deroisy R, et al. Prevention of postmenopausal bone loss by tiludronate. *Lancet* 1989;2:1469-71.
 25. Compston JE, The therapeutic use of bisphosphonates. *BMJ* 1994;309:711-15.
 26. Boyce BF, Smith I, Fogelman I, et al. Focal osteomalacia due to low dose diphosphonate therapy in Paget's disease. *Lancet* 1984;1:821-4.
 27. Adamson BB, Gallecher SJ, Byars J, et al. Mineralization defects with pamidronate therapy for Paget's disease. *Lancet* 1993; 342:1459-60.
 28. Coleman RE, Purohit OP. Osteoclast inhibition for the treatment of bone metastases. *Cancer Treatment Reviews* 1993; 19, 79-103.
 29. Coleman, RE. Assesment of respons to treatment. In: *Bone metastases - diagnosis and treatment*. Rubens RD, Fogelman, I.,eds. London: Springer-Verlag,1991; 99-120.
 30. DodweL DJ, Howell, A., Morton, A. et al. Pamirionate (APD) treatment of skeletal metastases from breast cancer. In: *The management of bone metastases and hypercalcemia by osteoclast inhibition*. Rubens, RD, Bern: Hografe, Huber,1990; 76-80
 31. Ubelhart D, Gineyt E, Chapuy, MC. Urinary excretion of pyridinium crosslinks: a new marker of bone resorbtion in metabolic bone disease. *Bone Miner* 1990; 8:87.
 32. Coleman RE, Houston S, James I, et al. Preliminary results of the use of urinary excretion of pyridinium crosslinks for monitoring metastatic bone disease. *Br J Cancer* 1992; 65: 766-768.
 33. Elomaa I, Blomqvist, C, Gröhn P et al. Long term controlled trial with diphosphonate in patients with osteolytic bone metastases. *Lancet* 1983;1: 146-9.
 34. Elomaa I, Blomqvist, C, Porkka L et al. Treatment of skeletal disease in breast cancer : A controlled clodronate trial . *Bone* 1987; 8 (suppl 1.1) : 53-56.
 35. Elomaa I, Blomqvist C, Porkka L, et al. Diphosphonates for osteolytic metastases. *Lancet*, 1985 ;1:1155-1156.
 36. Leyvraz D, Thiebaud V; Von Fliedner, et al. Use of disodium bisphosphonate (APD) in the treatment of breast cancer and myeloma bone metastases. In: Robert Rubens (Ed): *The management of bone metastases and hypercalcemia by osteoclast inhibition*. Hogrefe Huber Publishers, Toronto, 1990; 76-80.
 37. Abrams HL, Spiro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma. Analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer* 1950; 3: 74-85.
 38. Coleman R. The pathogenesis, assesment and medical treatment of bone metastases. *Bailliere's Clin Oncology. International practice and research: Management of metastases*. November 1987;651-681.
 39. WHO: *Cancer pain relief* . WHO, Geneve 1986. 74
 40. Payne R. Anatomy, physiology, and neuropharmacology of cancer pain. *Med Clin North America* 1987; 71: 153-167.
 41. Galasko CSB, Bennet A. Relationship of bone destruction in skeletal metastases to osteoclast activation and prostaglandins. *Nature* 1976; 263:508-10.
 42. Felix R, Bettex JD, Fleisch H. Effect of diphosphonates on the synthesis of prostaglandins in cultured calvaria cells. *Tissue Int* 1981; 33: 549-52.
 43. Ohya, K, Yamada S, Felix R, et al. Effect of bisphosphonates on prostaglandins synthesis by rat bone cells and mouse calvaria in culture. *Clin Sci* 1985; 69 : 409-11.
 44. Edmonds-Alt, X, Breliere JC, Ronucci R. Effects of 1-hydroxyethylidene-1, 1 bisphosphonate adn (chloro-4phenyl) thiomethylene bisphosphonic acid (SR 41319) on the mononuclear cell factor-mediated release of neutral proteinases by articular chondrocytes and synovial cells. *Biochem Pharmacol* 1985; 34: 4043-49
 45. Coleman R: Pamidronat(APD) treatment of bone metastases from breast cancer. In: *The management of bone metastases and hypercalcemia by osteoclast inhibition*. Robert Rubens (Ed) Hografe&Huber Publishers, Toronto 1990; 52-61.

46. Hacking A, Gudgeon C, Mc Naughton D et al. Pamidronate (APD) as a single infusion monotherapy in the treatment of bone metastases from breast carcinoma. In: Osteoclast inhibition in the management of malignancy-related bone disorders. O Bijvoet, A. Lipton (Eds) Hogrefe & Huber Publishers, Toronto 1991; 45-53.
47. Clarke N, Holbrook J, Mc Clure J, et al Osteoblast inhibition by pamidronate in metastatic prostate cancer. A preliminary study. Br J Cancer 63: 1991;420-3.
48. Lipton, A, Harvey H, Givant E, et al. Disodium pamidronate (APD) - a dose - seeking study in patients with breast and prostate cancer. In: The management of bone metastases and hypercalcemia by osteoclast inhibition. Robert Rubens (Ed) Hogrefe & Huber Publishers, Toronto 1990; 90 -100.
49. Mundy GR, Mechanism of osteolytic bone destruction. Bone 1991; 12 (suppl 1): 1-6.
50. Mundy GR, et al: Comparative study of available medical therapy for hypercalcemia of malignancy. Am J Med 1990; 74: 421- 432
51. Ralston SH. The pathogenesis of humoral hypercalcemia of malignancy. Lancet 1987; 2: 1433-46
52. Percival RC, et al. Mechanisms of malignant hypercalcemia in carcinoma of the breast. British Medical Journal 1985; 291: 776-9
53. Hosking SH, DJ, Cowley A, Bucknall CA. Rehydration in the treatment of severe hypercalcemia. Q J Med 1981; 50: 473-81.
54. Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, et al. Comparison of three intravenous bisphosphonates in cancer associated hypercalcemia. Lancet 1989; 2: 1180- 2.
55. Fogelman I, Smith ML, Mazess R, et al. Absorption of oral diphosphonate in normal subjects. Clin Endocrinol 1986; 24: 57- 63.
56. Body, JJ, Pot M, Borkowski A, et al. Dose response study of aminohydroxypropylidene bisphosphonate in tumor associated hypercalcemia. Am J Med 1987; 82: 957-963.
57. Thibaud, D, Jaeger P, Jacquet A, et al. Dose response in the treatment of hypercalcemia of malignancy by single infusion of the bisphosphonate AHPBP (APD) . J Clin Oncol 1988; 6: 762-768.
58. Body JJ. Treatment of tumor induced hypercalcemia . In: Metastatic Bone Disease. Coleman, R. E. & Rubens R. D. (Eds) Carnforth, U.K.: Partheon Publishing Group 1992; 39-52.
59. Ralston SH, Alzaid, AA, Gardner, MD, et al. Treatment of cancer associated hypercalcemia with combined aminohydroxypropylidene diphosphate and calcitonin. B M J 1986; 292: 1549- 1550.
60. Thiebaud D, Jacques AF, Burckhardt P. Fast and effective treatment of malignant hypercalcemia. Combination of suppositories of calcitonin and a single infusion of 3-amino-1- hydroxypropylidene-1-bisphosphonate. Arch Intern Med 1990; 150: 2125-28.
61. Coleman, RE, Rubens, RD. 3(amino-1, 1-hydroxypropylidene) bisphosphonate (APD) for hypercalcemia of breast cancer. Br. J. Cancer 1987; 56: 465-9.
62. Body JJ, Magritte A, Seraj F, et al. Aminohydroxypropylidene -1,1- bisphosphonate (APD) treatment for tumour-associated hypercalcemia: a randomized comparison between a 3-day treatment and single 24 hour infusions. J Bone Miner Res 1989; 4: 923-927.
63. Morton AR, Cantrill JA, Howell A. Disodium pamidronate for the management of hypercalcemia of malignancy comparative studies of single dose versus daily infusions and of infusion duration. In: Burckhardt, P., ed. Disodium pamidronate (APD) in the treatment of malignancy related disorders. Toronto: Hogrefe & Huber, 1989; 85-89.
64. Coleman RE, Rubens, RD. APD for the treatment of hypercalcemia of malignancy (HOM): a comparison of different doses and schedules of administration. Br J Cancer 1989; 60: 448.
65. Sleebom HP, Bijvoet OLM, van Oosterom AT, et al. Comparison of intravenous (3-amino-1- hydroxypropylidene) - 1, 1 bisphosphonate and volume repletion in tumor- induced hypercalcaemia. Lancet 1983;2: 239-243.
66. Ralston SH, Gardner MD, Dryburg FJ, et al. Comparison of aminohydroxypropylidene diphosphonate, mitramycin, and corticosteroids / calcitonin in treatment of cancer associated hypercalcemia. Lancet 1985;1:907-910.
67. Thurlimann B, Waldburger R, Senn H, Jet al. Mitramycin and pamidronate (APD) in symptomatic tumour-related hypercalcemia-a comparative randomised crossover trial. In : Bijvoet, O.L.M. & Lipton, A., (Eds.) Osteoclast inhibition in the management of malignancy related bone disorders. Bern: Hogrefe & Huber, 1991; 27-32.
68. Ralston SH, Gallecher SJ, Patel U, et al. Comparison of the three intravenous bisphosphonates in cancer-associated hypercalcemia. Lancet 1989;2:1180.

69. Ritch P, Gulcalp R, Wiernik P, et al. Pamidronat(APD) and ethidronate dösodium(EMDP) in hypercalcemia of malignancy. In: The management of bone metastases and hypercalcemia by osteoclast inhibition. Rubens RD, Bern: Hogrefe, Huber,1990; 47-51.
70. Mautalen CA et al: Side effects of disodium aminohydroxypropylidene diphosphonate(APD) during treatment of bone disease. British Medical Journal 1984; 288:828-829
71. Kanis JA, Preston CJ, Yates AJP, et al. Effects of intravenous diphosphonates on renal function. Lancet 1983;1: 1328
72. Papapoulos SE, et al: Effects of decreasing serum calcium on circulating parathyroid hormone and vitamin D metabolites in normocalcaemic hypercalcaemic patients treated with APD. Bone and Miner.1986;1: 69-78
73. Jodrell DI, et al: Symptomatic hypocalcaemia after treatment with high dose amnohydroxypropylidene bisphosphonate. Lancet 1987;1:622
74. Storm T, Steiniche T, Thamsborg G, et al. Changes in bone histomorphometry after long-term treatment with intermitant, cyclic ethidronate for postmenapausal osteoporosis. J Bone Miner Res 1993;8 199-208

BİLİM DÜNYASINDAN

1996 Nobel tıp ödülü

Dicle Güç

Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü
Temel Onkoloji Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti

1996 Nobel Tıp ödülü, virusla infekte hücrelerin bağışıklık sistemindeki T-hücreleri tarafından tanınarak ortadan kaldırılmasını 1974 yılında gösteren Avusturyalı Peter C. Doherty ve İsviçreli Rolf M. Zinkernagel'e verildi.

Bir rastlantı sonucu biraraya gelerek çalışan Doherty ve Zinkernagel, LCMV virusu ile infekte olan farelerde, ölümcül beyin harabiyetinin sebebini araştırmak üzere bir deney sistemi geliştirdiler. Deneylerinde infekte farenin T-hücrelerini içeren beyin sıvısı ve aynı farenin virusla infekte hücrelerini biraraya getirdiler ve T-hücrelerinin virusla enfekte hücreleri öldürdüğünü gösterdiler. Aynı yıl, bağışıklık

cevabının hücre yüzeyinde bulunan doku uygunluk antijenleri (MHC) ile ilişkili olabileceğinin yayınlanması, bu bilim adamlarını farklı MHC proteinleri taşıyan virusla infekte hücrelere karşı T-hücrelerinin cevabını da araştırmaya yöneltti. Bu çalışmanın sonunda Doherty ve Zinkernagel T-hücrelerinin, hem virustan, hem de virusla infekte olmuş hücre yüzeyindeki moleküllerden uyarı alarak bağışıklık cevabını oluşturduğunu gösterdiler.

Bu çalışma, AIDS'ten kansere, romatizmal eklem hastalıklarından diyabete kadar birçok hastalığın oluş mekanizmasını anlamaya ve uygun tedavi yöntemlerine yönelmeye çok önemli katkıda bulundu.

Soliter akciğer nodüllerinde radyolojik değerlendirme

Dr. Metin Ünsal

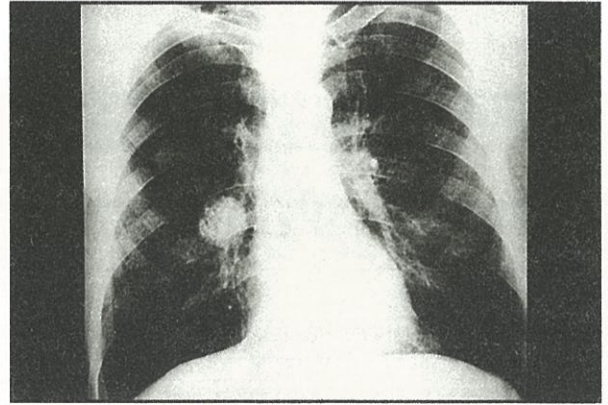
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyodiagnostik Ana Bilim Dalı Profesörü

Soliter pulmoner nodül (SPN) ya da tek akciğer düğümçüğü, tıbbi görüntüleme alanında çoğunlukla tanı güçlükleri beraberinde taşır. SPN'ler akciğer dokusu tarafından oldukça iyi sınırlanmış, yuvarlık ya da oval şekilli, büyük çapı 6 cm'yi aşmayan radyolojik görünümle karşımıza çıkarlar. Ancak son zamanlarda genellikle 1 cm'den, 4 cm'ye kadar olan nodüller, SPN grubuna dahil edilmektedir. Daha büyük lezyonlar, akciğer kitle lezyonu olarak tanımlanır. Yuvarlık keskin kenarlı 3 mm ya da daha küçük lezyonların değerlendirilmesi güçtür. Bunlar damar uçlarına ve yerel fibrotik dokulara ait olabilir. Damar uçları ile artefaktların değerlendirilmesi, yinelenen grafilerde kaybolmalarıyla yapılabilir. Soliter pulmoner nodüllere, metal para görünümünü andırmaları nedeniyle, "coin" lezyon adı da verilir. Cerrahi serilerde, SPN'ler için % 30'dan % 50 oranına kadar malign lezyon rapor edilmiştir. O nedenle tanının amacı; uygun olan kötü huylu lezyonu cerrahi olarak çıkarmak, iyi huylu lezyonlarda ise cerrahi girişimden sakınmaktır.(1-5)

SOLİTER AKCİĞER NODÜLÜ GÖRÜNÜMÜNE YOL AÇAN HASTALIKLAR

SPN görünümü yapabilen hastalıklar kısaca şöyle sınıflandırılabilir:

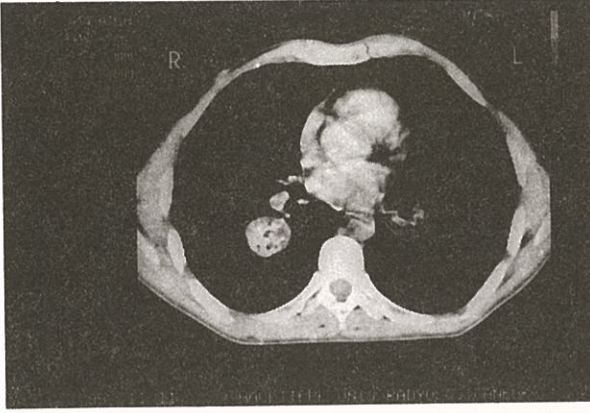
- I. Malign tümörler;
 - A. Primer : Bronkojenik karsinom
 - B. Metastatik lezyonlar : Meme, Kolon, Böbrek Tümörleri, sarkomlar, lenfoma.
- II. Bening tümörler : Hamartom, adenom, arterio-venöz malformasyon (AVM)
- III. Granulomlar : Tüberküloz, Histoplazmozis ve Koksidioidomikozis



Resim 1. PA Akciğer radyogramında, sağ hiler yapılaraya superpoze, yuvarlak ve düzgün kenarlı "patlamış mısır" şeklinde kalsifikasyon içeren SPN görünümü (Hamartom)

- IV. Paraziter : Kist hidatik, dirofilaria immitis, amip absesi
- V. Nonspesifik infeksiyonlar : Pnömoni, abse.
- VI. Vasküler : Pulmoner infarkt, hematoma
- VII. Kollajen hastalıklar : Romatoid artrit, Wegener granulomatozisi
- VIII. Gelişimsel : Bronkopulmoner sekestrasyon, Bronkojenik kist
- IX. İdyopatik : Amiloidozis
- X. Plevral : Fibrom, tümör, lokalize sıvı (6,7)

Bunun dışında da çeşitli hastalıklarda SPN görünümü oluşabilir. Çocuklarda SPN oluşturan nedenler ve insidansı biraz farklılık gösterir. Örneğin, primer malign neoplazmlar son derece ender görülür. Metastatik lezyonlar ise daha çok Nöroblastom, Wilms tümörü, Ewing sarkom ve Osteosarkom'a bağlı olarak gelişir. Çocuklarda özellikle atipik kızamık pnömonisi gibi şekillenmiş infeksiyonlar, "coin" lezyon görünümü oluşturabilir.(6)



Resim 2. Resim 1'deki olgunun aksiyal BT kesiti. Kenarların düzgünlüğü ve kalsifikasyonun niteliği benign SPN tanısını doğrulamaktadır.

Soliter akciğer nodüllerinin değerlendirilmesinde cinsiyet, hastanın yaşadığı coğrafik bölge, deri testleri tanıda kullanılabilirle beraber, rolleri sınırlıdır. Ancak hastanın yaşı ve sigara içme öyküsü önem taşır. Primer malign hastalıkların ancak % 1-3 kadar 35 yaşından küçüklerde görülmektedir.(2)

BENİNG VE MALİGN SPN'LERİN RADYOLOJİK FARKLARI

Büyükklük : Benign lezyonların çoğu 2 cm'den küçüktür(% 80). Malign lezyonların ise çoğu 2 cm'den büyüktür. Malign lezyonların % 15'inin 1 cm'den, % 42'sinin ise 2 cm'den küçük olduğu rapor edilmiştir. Bazı çalışmalarda ise 3 cm çaptan büyük olan lezyonlarda % 80 malignite saptanırken, 2 cm'den küçük lezyonların sadece % 20'sinin malign olduğu açıklanmaktadır. (5,8-10)

Yerleşim : Benign, lezyonlar akciğerin herhangi bir lobunda yerleşebilir. Malign lezyonlar ise üst loblarda, alt loblardan; sol akciğerde sağdan fazladır. Tanıda bunun fazla bir önemi bulunmamaktadır. (8,11)

Kenar görünümü : Benign lezyonlar, düzgün kenarlı ve yuvarlak şekillidirler. Normal dokudan keskin sınırla ayrılırlar. Özellikle hamartomlar başta olmak üzere iyi huylu lezyonlar lobulasyon gösterebilir. Bazı araştırmacılar ise, lobulasyonu kitle içindeki hücre gruplarının farklı büyümesi sonucu malignensi bulgusu olarak açıklar. Lezyonun kenar görünümü benign-malign ayrımına kesin olarak açıklık getirmez. Ancak nodülün etrafındaki "spikülasyon" bulgusu, "corona radiata" olarak adlandırılır. Bu bulgu malignite bakımından anlamlıdır. Nodüldeki umblikasyon, genişleyen damarın giriş yeri olarak açıklanır. Bu görünüm kötü huylu nodül-

lerin bir bulgusudur. Metastazlar ise düzgün kenar görünümüne sahip olabilirler. (1,4,12-15)

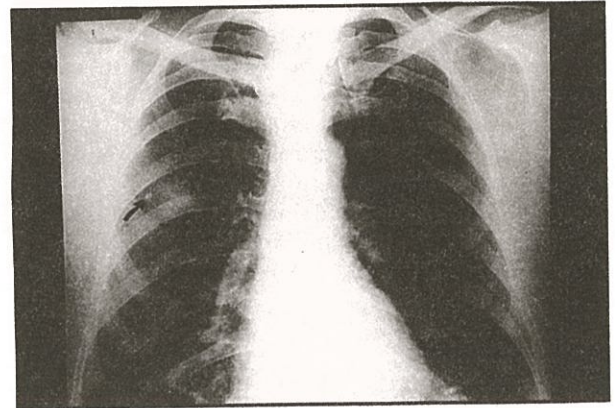
Uydu (Satellit) Lezyon : Benign lezyonlarda oldukça fazla rastlanan bir bulgudur. Malign lezyonlarda ise az rastlanır. (8,15)

Kavitasyon : Malign SPN'de % 3 - % 30 oranında kavitasyon tanımlanmıştır. Kavitasyon havası düzeyi içerebilir. Duvar kalınlığı 15 mm'den fazla olursa kötü huylu lezyon açısından büyük anlam taşır. Kavite iç duvarında nodül görünümü de rastlanabilecek bir bulgudur. Benign lezyonlarda, duvar kalınlığı 4 mm'den daha az ölçülür. Fazla rastlanmamakla birlikte, kavite içeren karsinomlar düzgün duvar yapısı ve 1-2 mm duvar kalınlığı gösterebilir. Kavitasyona, iltihap durumlarında, bronkopulmoner sekestrasyonlarda ve romatoid nodüllerde de rastlanır. Kist hidatiğin bronşa açılması ve içine hava girmesiyle, sıvı üst düzeyinde ayrılma gösteren germinatif membranın yer alması, kendine özgü bir görünüm verir ve "nilüfer çiçeği-bulgusu" olarak adlandırılır (4,8,14)

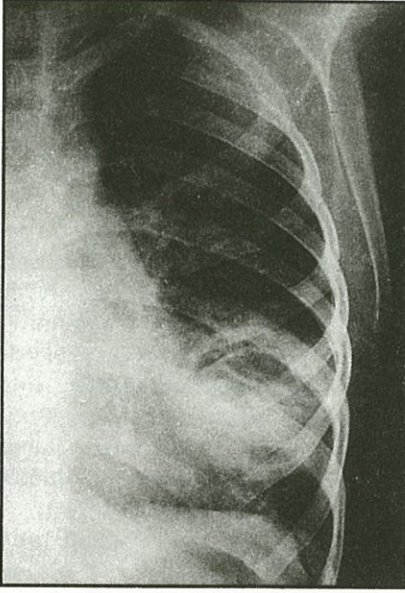
Hava Bronkogramı : Lezyonun benign olduğunu kesin olarak göstermez. Malign nodüllerde, özellikle bronkoalveoler karsinomlarda hava bronkogramı gelişebilir. Malign lezyonlarda görülen "Bronkus belirtisi" nodül ya da kitlenin içinde bronkus bulunması ya da nodüle uzanan bir bronkial yapının izlenmesidir. (3,8,12)

Bronkus ve damarların yer değiştirmesi : Malign lezyonlarda oldukça fazla rastlanan bu görünümle, iyi huylu nodüllerde ender olarak karşılaşılar. (8)

Plevral çekinti : Toraks duvarına yakın nodüllerde visseral plevranın çekintisi ve kalınlaşmasıyla ortaya çıkan, maligniteyi düşündüren bir bulgudur.(12)



Resim 3. Soliter pulmoner nodülde egzantrik (ayrık) kalsifikasyon görünümü (SPN'nin, kalsifiye granulom alanında gelişmesi olasılığı dışında, maligniteye işaret eder).



Resim 4. Açılmış kist hidatik olgusunda, tipik radyolojik özellik taşıyan "nilüfer çiçeği" görünümü

Özel görünüm : Arteriovenöz malformasyon, yuvarlak ateletazi ya da SPN boyutlarında olduğu zaman aspergillozisin yaptığı "mantar topu", gibi lezyonlar, kendilerine özgü görünümleri nedeniyle radyolojik olarak kolayca tanınırlar. (1)

Semptom : SPN'ler genellikle asemptomatik olgulardır. Hemoptizi, ağrı, öksürük gibi klinik belirtiler malign hastaların bir bölümünde görülebilir. % 75'e yakın oranda olguların asemptomatik olduğu belirtilmektedir (2,11)

Lezyonun büyüme hızı : Çok önemli bir ölçütüdür. İkilenme zamanı (doubling time) ile değerlendirilir. İkilenme zamanı tümör büyüklüğünün iki katına ulaşması için geçen zamandır. İki yıldan fazla zamanda büyüklüğü değişmeyen lezyonlar, benign kabul edilir. İkilenme zamanını değerlendirirken, çaptaki % 26'lık bir artışın hacim olarak nodülde iki katı bir artışı göstereceğine dikkat etmeniz gerekir. Örneğin 1 cm çapındaki bir nodül, 26mm'lik bir artışla 1.26 cm çapa ulaştığı zaman, nodülün hacmi iki kat artmıştır. Benzer şekilde 2 cm'lik bir nodül, 2,5 cm çapa ulaştığı zaman, volümü ikiye katlanmış demektir. Malign bir nodülün, tek hücreden geliştiği varsayılırsa; 1 cm çapta nodül büyüklüğüne ulaşmaya kadar, 30 ikilenme zamanı gösterdiğine ve yaklaşık bir milyar hücre sayısına ulaştığını kabul etmek gerekir. Malign tümörlerin ikilenme zamanı, 21 günden 400 güne kadar değişiklik gösterir. Çok hızlı ve daha yavaş gelişmeler benign lezyonu düşündürür. Melanom, koriokarsinom, osteosarkom ve testiküler tümör metastazlarında çok kısa ikilenme zamanı görü-

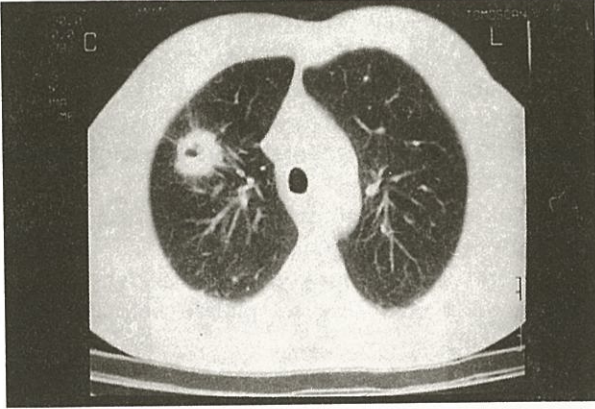
lebilir. Pulmoner emboli ve fokal pnömoni gibi akut olaylar, nodüler dansite görünümüne yol açabilirler. Bunların 1-2 haftalık dönemde küçüldükleri izlenebilir. (2,5,15,16)

Kalsifikasyon ve yağ içeriği : SPN de kalsifikasyon çok önemli bir tanısal özelliktir. Santral ya da diffüz tipte kalsifikasyon granülomların radyolojik bulgusudur. "Patlamış mısır" şeklinde kalsifikasyon yanında, lezyonda yağ bulunması hamartom tanısı koydurur. Tümörlerde de ayrıksı yerleşimli (egzantrik) kalsifikasyon görünümüne rastlanabilir. Malign nodüllerde preoperatif radyogramlarda % 2'den az kalsifikasyon görülmesine karşın, cerrahi olarak çıkarılan nodüllerin spesmen grafilinde bu oran % 14 olarak bulunmuştur. Kalsifikasyon, büyüme hızı ile beraber en önemli ölçüt olduğu, için, kalsifikasyonun gösterilebilmesine yönelik çok sayıda radyolojik yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemler üzerinde ayrıca durulacaktır. (2-6,16-18)

Bening ve malign SPN'lerin ayırımında, yukarıda saydığımız tüm ölçütleri birlikte değerlendirmek gerekir. Nodülün küçük olması, yuvarlak ya da oval şekil, düzgün ve normal dokudan keskin sınırla seçilebilen kenar, uydu lezyon varlığı, çok yavaş ya da çok hızlı ikilenme süresi, kavitasyon bulunmaması iyi huylu bir lezyon olasılığını düşündürür. Buna karşılık düzensiz kenar görünümü, pulmoner arter ve venlerin tutulumu, psödokavite varlığı, belirsiz ve spiküle yüzey, hava bronkogramı, kalın duvar görünümü ve çapın 3 cm'den fazla olması maligniteyi ön plana çıkarır. (1,14)

SOLİTER AKCİĞER NODÜLLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE TIBBİ GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Soliter akciğer nodülleri, PA akciğer radyogramlarında rastlantısal olarak saptanabilir. Eski filmlerin değerlendirilmesi büyük önem taşır. Lateral radyogramlar; ekstraplevral kitlelerin, yumuşak doku kitlelerinin ve artefaktların ayırımı sağlar. Ayrıca SPN'lerin % 5-10 kadarı sadece ya da daha iyi bir şekilde lateral radyogramlarda görülebilmektedir. Tanıya, sağlanabildiği ölçüde, ucuz ve duyarlı yöntemlerle, düşük radyasyon dozu kullanılarak gidilmelidir. Floroskopik inceleme ve spot grafiiler çok kullanılır. Stereoskopik radyografik inceleme yapılabilir. Özellikle akciğer apeksindeki lezyonların gösterilmesi için apikolojdotik grafiiler çekilir. Konvansiyonel tomografi, özellikle lezyonun kalsiyum içeriğinin saptanmasında etkili bir yöntemdir. Yaklaşık olarak SPN'lerin 2/3'ünde bu yöntemlerle değerlendirme yapılır. Düşük kilovoltaj tekniği ile (yaklaşık 65-70 kv) kuşku kalsifikasyonların daha iyi görülmesi sağlanabilir. (3,5)



Resim 5. Malign soliter akciğer nodülünün BT kesitinde; düzensiz kenar, akciğer dokusuna ince uzantılar (corona radiata), kavitasyon, duvar kalınlığı ve iç kenarda nodülasyon dikkati çekmektedir.

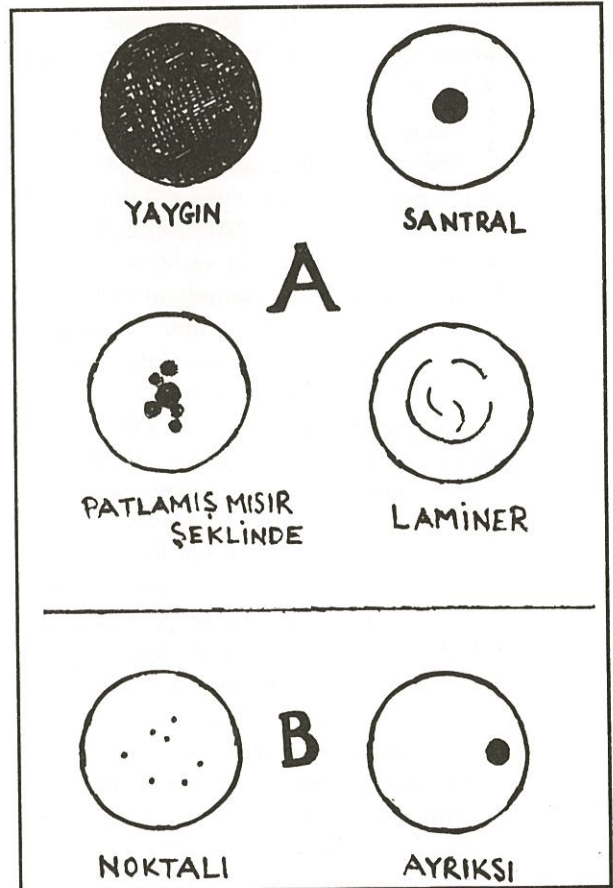
Soliter akciğer nodüllerindeki kalsifikasyonların tanınması ve değerlendirmesinde **Bilgisayarlı Tomografi'nin** (BT)nin çözümüleme gücü, konvansiyonel tomografi'den yüksektir. Yaygın bir dağılım gösterdikleri zaman 175-300 Hounsfield ünitesi (HU) arasındaki kalsifikasyonlar düz filmler ve standart tomogramlarda tanımlanamazlar. Düz filmlerde 1 cm. altındaki lezyonlar da çoğunlukla görülmemektedir. Bilgisayarlı tomografi, 3 mm çapındaki periferik nodülleri, **yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT)** ise lenfanjitis karsinomatoza gibi retiküler dağılımı ortaya koyar. Yine BT ile, SPN dışında konvansiyonel yöntemlerle görülemeyen başka bir nodülün varlığı, hiler ya da mediastinal lenfadenopati değerlendirilebilir. Mikroskopik kalsifikasyonlar, primer akciğer tümörleri ve primeri kemik olan metastatik tümörlerde ender değildir. BT de densitometrik değerlendirme ile kalsifikasyonunun varlığı gösterilir. Bening lezyonlarda BT ölçümleri 164 HU'in üzerinde bulunmaktadır. Malign lezyonlarda ise ölçüm 57 HU ile 139 HU arasında değerler gösterir. (ortalama 92 HU). Primer akciğer tümörlerinde, belirgin kalsifikasyona % 1'den az rastlanır. Bilgisayarlı tomografide 147-163 HU arasındaki ölçümler "sınır olgular" olarak değerlendirilir. Düşük yoğunluklu akciğer parankim alanları, parsiyel volüm etkisi ile, ölçümlerde hataya yol açabilir. BT de kesit kalınlığı, nodülün yançapından az olarak elde edilirse hata payı minimuma iner. (6,10,13,17-20)

SPN'lerin değerlendirilmesinde, **Dinamik BT** incelemeleri de kullanılabilir. İyotlu kontrast ilaç verilmesinden sonra, 30 saniye, 2 dakika ve 5 dakika sonra kesitler alınarak BT numarasındaki

değişiklikler ölçülür. Akciğer kanserleri ve ender olarak hamartomlar "enhancement" göstermektedir. Kan akımı malign SPN'd, **benignlerden** fazladır. (Bu yöntemde 100-150 ml kontrast madde, 2 ml/saniye hızı ile iv. verilir.)

Kanserlerde, tüm lezyonu kapsayan bir "kontrast şiddetlenmesi" görülmektedir. Ancak santral nekrozu olan kanserlerde, nodülün orta kesiminde attenuasyon gösteren alan bulunabilir. Tüberküloz ve hamartomlarda, kapsüler ya da periferik "kontrast şiddetlenmesi" görülür. Pulmoner venin tutulumu durumunda, tüberkülozların malign lezyonlarla karışması olasılığı vardır. Kalp hareketi, nefes tutulması, superior vena kava ve subklavian vende opak ilacın yüksek konsantrasyonu sonucu oluşan artefaktlar yanında, parsiyel volüm etkisi, bu yöntemde bazı sınırlandırmalar getirir. (14)

Özellikle apeksler, perihiler bölge ve kostofrenik bölge lezyonlarında, BT kuşkulu nodülü



Şekil. Düz radyogramlarda ve BT kesitlerinde SPN de görülebilen kalsifikasyon örnekleri. A tipi kalsifikasyonlar, benign niteliği gösterir. Malign özellikteki B tipi kalsifikasyonlar ise, benign lezyonlarda da görülebilir.

değerlendirmede yardımcıdır. SPN için karaciğer taraması 10 mm'lik devamlı kesitlerle yapılır. BT numarası, hastanın anatomik yapısı ve lezyonun yerleşiminden etkilenebilir. Bu nedenle **referans fantom yöntemleri** geliştirilmiştir. Nodül, fantomdan yüksek ateunasyon değeri gösterirse, benign kabul edilir. Nodül kalsifikasyonunun değerlendirilmesi için, **ince kesit Bilgisayarlı Tomografi** gerekebilir (1,5 mm kesit kalınlığında), Benign özellikle kalsifikasyonun gösterilmesi durumunda, fantom çalışmalarına gerek kalmaz. BT fantom çalışmasında, yerleşim ve büyüklük olarak hastadaki nodül taklit edilir. Nodül, kalsiyum karbonattan yapılmış olup, yoğunluğu yaklaşık 185 HU'dur. Kalsiyum miktarının değerlendirilmesi için **"Dual-enerji Bilgisayarlı Tomografi"** tekniği kullanılır. (1-5)

Solunum hareketine bağlı artefaktların en aza indirgenmesi amacıyla **Helikal BT** kullanılır. Bu yöntem akciğer alanlarının kısa bir sürede taramasına olanak sağlar. Akciğer apekslerinden, adrenal bezlere kadar olan bölge inceleme kapsamına alınır. (21)

BT ile fantom çalışmaları yapılarak nodüllerin değerlendirilmesi parsiyel volüm etkisi ve hareket artefaktlarının olumsuz etkisi yanında, zaman alıcı bir yöntemdir. Geliştirilen **"Dual-enerji radyografi tekniği"** kalsifikasyon varlığını, yüksek doğruluk oranı ile gösterir. Değerlendirme yapılırken nodüldeki kalsifikasyonunu niceliğini, nodülün yapısal özelliğini dikkate alarak değerlendirmek gerekir. Şöyleki; 5 mm çaplı bir nodülde, 20 mg kalsifikasyon içeriği tanımlanabilirlerken; aynı miktar kalsiyum 15 mm'lik bir nodülde bulunursa gösterilemeyecektir. Nodüllerin içerdiği kalsiyum konsantrasyonu $35\text{mg}/\text{cm}^2$ den fazla olduğu zaman kemik görünümü üzerinde tanımlanabilmektedir. Bu yöntemde sandviç dedektör, düşük ve yüksek atom numaralı fosfor elementi ile fotodiodları kapsar. Eş zamanlı olarak, iki enerji ölçümü yapılabilmektedir. İkili enerji teknikleri, atom numaraları farklı elementlerin, röntgen ışınlarına karşı değişik atenuasyon göstermeleri ilkesine dayanır. Kalsiyum varlığı ve miktarının ölçülmesinde etkin bir yöntemdir. (1,2,18,22,23)

Bu yöntemler dışında **tek-ekspozur ikili enerji subtraksiyon** tekniği geliştirilmiştir. Bununla, kalp atım artefaktlarında ortadan kaldırıldığı öne sürülmektedir. (24)

Son 30 yıllık dönem, SPN'lerin değerlendirilmesi konusunda çok az değişikliğe olanarak vermiştir. Lezyonların damarlar ve kemik yapıları tarafından örtülmesi, hareket artefaktları burada önemli rol oynamaktadır. İkili-enerji teknikleri, konvansiyonel yöntemlere, kemik ve yumuşak dokuların görüntüden çıkarılması (subtraction) nedeniyle üstünlük gösterirler. Yine de; ikili enerji ve dijital radyografik teknikler, günümüzde daha çok deneysel planda kalmaktadır. (1,23)

"Storage-Phosphor" radyogramlarda, özellikle mediastinum ve diyafragma tarafından gölgelenen, superpoze SPN değerlendirilmesinde yardımcı olabilmektedir. (25)

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), toraksta mediastinal ve hiler kitlelerin değerlendirilmesinde kullanılır. MRG, BT'ye ek olarak superior sulkus tümörlerinde, göğüs duvarı invazyonu ve mediastinal lenfadenopatiji değerlendirmede yardımcıdır. Manyetik Rezonans Görüntüleme, AVM gibi damarsal lezyonların gösterilmesinde katkı sağlar. Damarlar tarafından örtülmüş nodüller dışında, SPN'lerin tanısında BT, MRG'den üstündür. Küçük nodüllerin değerlendirilmesinde, kuramsal olarak MRG, BT'den daha duyarlıdır. Özellikle, sinyalsiz kan akımıyla, yüksek intensiteli yumuşak doku lezyonunu ayır-dedebilme gücü nedeniyle kan damarlarına komşu, küçük yoğunluktaki nodüllerin değerlendirilmesinde MRG kullanılabilir. (3,4,26)

Pozitron Emisyon Tomografi (PET) ile "2-(fluorine-18)-fluro-2 deoxy-D-glucose" (FDG) çalışması, radyolojik olarak benign-malign ayrımı yapılamayan soliter akciğer nodüllerinin tanısında kullanılan, doğruluk oranı yüksek bir yöntemdir. PET-FDG, tümör hücrelerindeki artmış glukoz metabolizmasının gösterilmesi ilkesine dayanır. Lezyonların düşük "uptake" göstermesi, lezyonun iyi huylu olma özelliğini belirtmesi bakımından önemli bir bulgudur. (14,27-29)

SOLİTER PULMONER NODÜLLERİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE GİRİŞİMSSEL RADYOLOJİK YÖNTEMLER

Kalsiyum içeriği konvansiyonel tomogramlarla gösterilmeyen SPN olgularının, % 22-36'sında kalsiyum BT incelemeleriyle ortaya konmaktadır. Olanaklar ölçüsünde referans fantom karşılaştırmaları, dual-enerji teknikleri gibi sözü

edilen yöntemlerle bu oran daha da artar. Kalsifiye olmayan SPN'de eski filmlerin değerlendirilmesi çok önemlidir. Genellikle iki yıllık dönemde büyüme göstermeyen nodüller iyi huylu kabul edilir. Tümör olgularında yalancı-negatif balgam sitolojisi bütün hastaların % 10-30'unda periferik malign nodüllerin ise % 60'ında söz konusudur. Dinamik BT incelemelerle, nodülde kontrast ilaç tutulumu gösterilebilir. PET-FDG yöntemi ile tümör hücrelerindeki artmış glukoz metabolizması ortaya konabilmektedir.(1,14,27)

Soliter pulmoner nodül görünümüne sahip akciğer kanserlerinin, daha iyi bir prognoza sahip oldukları belirtilmektedir. (% 98 rezektabl olma özelliği, % 45 beş yıllık sağkalım oranı) SPN de benign lezyonlar, malign olanlardan fazladır. Bilgisayarlı tomografinin yaygın olarak kullanımından önce cerrahi olarak çıkarılan SPN'lerin % 40 malign iken, bugün bu oran iki katına çıkmıştır. Çıkarılan benign SPN'lerin oranı ise yarıya düşmüştür. Çünkü artık benign lezyonların, operasyon öncesi doğru tanı almaları sağlanabilmektedir. Akciğer kanserlerinin bütün histolojik hücre tipleri SPN görünümü oluşturabilir. Ancak periferik SPN'ler değerlendirildiğinde; adenokanser ve büyük hücreli kanser şekillerinin, epidermoid hücreli ve küçük hücreli kanserlerden fazla olduğu görülmektedir. Akciğer metastatik kanserlerinin % 25 kadarı, başlangıta SPN olarak karşımıza çıkmaktadır. Metastazlarda, primer tümörün histolojik tanısı büyük önem taşır. Kemik ve yumuşak doku sarkomları, testiküler kanser, koriyokarsinom ve Wilms' tümöründe rezeksiyon sağkalım oranını yükseltir. (Metastatik SPN'lerde rezeksiyon ile % 21 oranında beş yıllık sağkalım belirtilmektedir.) Karsinomlardaki sağkalım oranı, hastalığın tanı alma dönemiyle bağlantılıdır. Amaç, malign lezyonu çıkarmak ve benign olgularda cerrahi girişimden sakınmaktır.(2,5,13)

Konvansiyonel radyografik incelemeler, bilgisayarlı tomografi ve diğer gelişmiş yöntemlerle, nodülün benign niteliği gösterilmezse, **iğne biopsisine** başvurulur. Biopsi, benign lezyonların tanısında torakotomi'den sakınmayı sağlar. İğne biopsisi için, **iki planlı floroskopi** ve **BT yol göstericiliğinde** de iğne biopsisi yapılabilir. Doku tanısı için 2 cm ve daha büyük lezyonlarda **fibreoptik bronkoskopi**, 2 cm'den küçük lezyonlara transtorakal iğne aspirasyon biopsisi (TIAB) genellikle ilk seçilecek yöntemlerdir. Santral kitle ve endobronşial yerleşimlerde bronkoskopi, preferal

lezyonlarda TIAB'ın doğru biopsisi ya da fırça biopsisi yapılabilir. Ultrasonografi (US) kılavuzluğunda biopsi, toraks duvarına komşu SPN'lerde ender olarak uygulanabilir.(3,4)

TIAB, floroskopik olarak iki planda değerlendirilemeyen SPN olgularında, BT yol göstericiliğinde yapılır. Biopsi için BT kullanılsa da, TIAB'nin planlanmasında, özellikle derin lezyonların işaretlenmesinde önceden uygulanır. Özellikle küçük nodüllerin yerleşim tayininde de BT etkin rol oynar. Biopsi sırasında benign lezyonlarda iğne penetrasyonunun, olası fibrozis ve kalsiyum içeriğine bağlı olarak penetrasyon güçlüğü, lezyonunun iğne tarafından itilmesiyle gözlemlenir.(1,3,4)

Transtorakal iğne biopsisi ile, malign lezyonlarda % 90-95 doğruluk oranı sağlanır. Epidermoid ve adenokarsinomlarda stolojik değerlendirme daha kesin sonuç verir. İyi ayrışım göstermeyen hücre yapısına sahip tümörlerde tip tayini oldukça başarısızdır. İnfeksiyöz nodüllerin ise % 70-88 kadarında, bakteriyel tanı konulabilir. Negatif biopsi, tümörün olmadığı anlamına gelmez. Çünkü % 10'dan fazla yalancı-negatif oranı söz konusudur. (1,4,5,30)

TIAB'nin kesin bir kontrendikasyonu yoktur. Kanama diyatezi, pulmoner hipertansiyon, lezyon etrafında bülöz hastalık diğer tarafta pnömonektomi ve kooperasyon sağlanamaması göreceli kontrendikasyonları oluşturur. Komplikasyonlar; pnömotoraks ve hemoptizidir. Hemoptizi, kanama diyatezine bağlı değilse, çoğunlukla kendisini sınırlayan bir komplikasyondur. Pnömotoraks oranı %10-20'dir. Bunların az bir bölümü tüp kullanımını gerektirir. Radyolog, pnömotoraks komplikasyonlarına alışkın olmalı, 9 French trokar ve kateter ya da gerektiği zaman Heimlich valv kullanarak tedavi edebilmelidir. TIAB, ince (Chiba) ve geniş (Franseen) çaplı iğnelerle yapılmaktadır. Histopatolojik çalışma için, yeterli materyal alınması bakımından geniş çaplı iğne kullanılması gerekebilir. Aspirasyon biopsisi sonrası, iğne girişi boyunca malign hücrelerin yayılımı ender olarak görülebilmektedir. (1,16,30)

Biopsilerde negatif sonuç, gözlem ile torakotomi arasında seçim yapmayı gerektirir. Benign SPN'nin kanıtlanması için, aspirasyonların yinelenmesi orunlu olabilir. Güvenilir tanı için, deneyimle sitopatolog ile iletişim ve işbirliği esastır. (1,3)

KAYNAKLAR

1. Webb WR. Radiologic Evaluation of the solitary Pulmonary Nodule AJR 1990; 154:701-8.
2. Godwin 3D: The Solitary Pulmonary Nodule. Radiol Clin North Am. 1983; 21:709-21.
3. Swensen SJ, Jett JR, Payne WS, et al. An Integrated to Evaluation of the Solitary Pulmonary Nodule. Mayo Clin Proc 1990; 65:173-86.
4. Caskey CI, Templeton PA, Zerhouni EA. Current Evaluation of the Solitary Pulmonary Nodule. Radiol Clin North Am 1990; 28: 511-20.
5. Midthun DE, Swensen JS, Jett JR. Approach to Solitary Pulmonary Nodule, Mayo Clin Proc. 1993; 68:378-85.
6. Reed JC. Chest Radiology: Plain Film Patterns and Differential Diagnosis. Third edition. St Louis: Mosby Year Bock. 1991.
7. Sutton D. A Textbook of Radiology and Imaging. Fourth edition. Volume I, Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987.
8. Taveras JM, Ferrucci JT. Radiology and Imaging. Fourth edition. Volume I, Philadelphia: JB Lippincott Co, 1990.
9. Zerhouni EA, Stitik FP, Siegelman SS et al. CT of The Pulmonary Nodule: A Cooperative Study. Radiology 1986; 160:319-27.
10. Siegelman SS, Khouri NF, Leo FP, et al. Solitary Pulmonary Nodules: CT Assessment. Radiology 1986;160:307-12.
11. Toomes H, Delphandahl A, Manke HG, et al. The Coin Lesion of the Lung: A Review of 955 Resected Coin lesions Cancer 1983;51:534-537
12. Volterrani L, Vegni V, Pieraceini, et al. Small Solitary Pulmonary Nodule and High-Resolution CT: a preliminary report. Eur Radiol 1995; 5: 443-47
13. Davis S. CT Evaluation for Pulmonary Metastases in Patients with Extrathoracic Malignancy. Radiology 1991;180:1-12.
14. Yamashita K, Matsunobe S, Tsuda T, et al. Solitary Pulmonary Nodule; Preliminary Study of Evaluation with Incremental Dynamic CT. Radiology 1995;194:399-405.
15. Fraser RG, Pare JAP. Diagnosis of Disease of the chest: WB Saunders Co., 1988.
16. Putman CE Ravince: Textbook of Diagnostic Imaging. Philadelphia: WB Saunders Co., 1988
17. Siegelman SS, Zerhouni EA, Leo F,P et al. CT of the Solitary Pulmonary Nodule. AJR 1980;135:1-13.
18. Hickey NM, Niklason LT, Sabbagh E, et al. Dual-Energy Digital Radiographic Quantification of Calcium in Simulated Pulmonary Nodules AJR 1987; 148:19-24.
19. Siegelman SS, Khouri NF, Scott WW, et al. Pulmonary Hamartoma: CT Findings Radiology 1986;160:313-17.
20. Huston J, Muhm JR. Solitary Pulmonary Opacities: Plain Tomography Radiology 1987;163:481-5.
21. Mori K: Detection of Nodular Lesions in the Lung Using Helical CT. Medical Review 1994; 48:1-7.
22. Fraser RG, Hickey NM, Niklason LT et al: Calcification in Pulmonary Nodules: Detection With Dual-Energy Digital Radiography. Radiology 1986;160:595-601
23. Niklason LT, Hickey NM, Chakraborty DP, et al. Simulated Pulmonary Nodules: Detection with Dual-Energy Digital versus Conventional Radiography. Radiology 1986; 160:589-93.
24. Kido S, Ikezoe J, Naito H et al: Clinical Evaluation of Pulmonary Nodules: Detection with Dual-Energy Subtraction Chest Radiography with Iterative Noise-Reduction Algorithm. Radiology 1995; 194:407-412
25. Sheck RJ, Schotz JM, Kondziora C, et al. Subtle Pulmonary Nodules: Detection on Identification with storage-phosphor Radiographs and Conventional Chest Films. Eur Radiol 1994;4:439-44.
26. Müller NL, Gamsu G, Webb WR. Pulmonary Nodules: Detection Using Magnetic Resonance and Computed Tomography. Radiology 1985; 155: 687-90.
27. Gupta NC, Frank AR, Dewan NA et al. Solitary Pulmonary Nodules: Detection of Malignancy with PET with ¹⁸F (F-18) Fluoro-2-deoxy-D-glucose radiology 1992; 184: 441-44
28. Coleman RE, Cascade E, Gupta NC, et al. Examination of Solitary Pulmonary Nodules with PET. Electromedica 1995; 63:48-52.
29. Patz EF, Lowe VJ, Hoffmann JM, et al. Focal Pulmonary Abnormalities: Evaluation with F-18 Fluorodeoxyglucose PET Scanning. Radiology 1993; 188:487-90.
30. Hasırcıoğlu F, Kalyoncu, F, Eryılmaz M, Erzen C, Ünsal M, Özyılmaz F, İstek Y. Bilgisayarlı Tomografi Yardımıyla Farklı Çapta İğnelerle Yapılan Akciğer Biopsilerinde Sitoloji ile Patoloji Sonuçlarının Karşılaştırılması. Tüberküloz ve Toraks 1989; 37:65-70.

Nitrik Oksit

"Toksik molekülden iletişim ve savunmanın kaçılmaz ana mediyatörüne"

Dr. Metin Çakmakçı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Profesörü

Kolay kolay hiçbir kimyasal maddenin başına konamayacak bir devlet kuşu konu nitrik oksit (NO) molekülünün başına. Daha 10 yıl önce sigara dumanı, "smog" gibi çevre kirleticilerinin içindeki yüzlerce toksik molekülden biri iken ve ozon katını yıkan, karsinojen olabilen, asit yağmurunun ön maddelerinden biri olmakla suçlanan "kötü" bir gaz olarak pek de fazla dikkati çekmemiş iken, nitrik oksit, temel ve klinik tıp bilimlerinin, hatta tüm biyolojik bilimlerin gözdelelerinden biri oldu ve 1992 yılında *Science* tarafından yılın molekülü seçildi. Aslında bu radikalın, gerçekten zararlı etkileri de yok değil: Uygunsuz yerlerde ve miktarlarda bulunduğu, nitrik oksit, mitokondrial solunumu inhibe eder, demir-sülfür içeren enzimlerle ilişkiye girerek bunların aktivitesini engeller, DNA'da hasar yapar, serbest oksijen radikalleri ile reaksiyona girerek hidröksil radikalleri ve peroksinitrit başta olmak üzere yıkıcı ürünlerin ortaya çıkmasına neden olabilir; kısacası, pek de masum bir molekül değil. Nitrik oksit (NO), anesteziye kullanılan nitroz oksit (N₂O) ile karıştırılmamalıdır.

Ancak, 7-8 yıl önce, bazen gerçekten zehir olabilen bu gazın, esasında insan vücudundaki temel genel mediyatörlerden biri olduğu konusunda birden ve çok değişik disiplinlerden kaynaklanan kanıtlar ortaya çıkmaya başladı. Ve 1991/1992'de neredeyse bir patlama şeklinde yayınlanmaya başlayan onlarca araştırma yazısı ile birlikte nitrik oksidin, sindirim sisteminin koordinasyonundan kan basıncının düzenlenmesine, nonspesifik antimikrobik dirençten, toksik radikallerden, karaciğerin korunmasına kadar birçok alanda vazgeçilmez işlevleri olduğu bulundu. Nitrik oksidin "messenger" olarak ilk bakışta dikkati çeken özelliği, memelilerde biyolojik aracı olarak işlev gören bileşikler arasında en küçük ve en hafif molekül (1) ve şimdiye kadar bilinen tek gaz (2) olmasıdır. Bu açıdan NO, değişik bir grup olan gaz tipi sinyal aktarıcı moleküllerin ilki olma olasılığı yüksek: Şöyle ki, kolayca, hızla birçok hücreye ulaşıp sonra birden yok olabilen, neredeyse her hücrede sentezlenebilen ve her hücrede efektör

sistemi bulunan "evrensel" bir aracı. Karbon monoksit de bu moleküllerden bir diğeri olmaya aday gibi görülüyor.

Nitrik Oksidin Kısa Tarihçesi ve Genel Özellikleri

İlk kez 1980'de Furchgott ve Zawadzki tarafından *Nature*'da yayınlanan bir yazıda (*The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine*) "endotele bağımlı vasküler relaksasyon fenomeni" ortaya atıldı ve endotel kökenli vazodilatasyon yapıcı bir madde (Endothelium derived relaxing factor, EDRF) tanımlandı. Yedi yıl sonra, 1987'de, bu relaksasyonu sağlayan esrarengiz mediyatörün nitrik oksit olduğu iki ayrı grup tarafından eşzamanlı olarak bildirildi; hem daha sonra NO olayına ağırlığını koyacak olan, İngiltere'deki Wellcome araştırma laboratuvarından Palmer/Moncada ekibi (Palmer, Ferrige, Moncada: *Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor*. *Nature*, 1987) hem de Amerika'dan California Üniversitesi'nden Ignarro ve ekibi (Ignarro, Buga, Wood et al: *Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide*. *Proc Natl Acad Sci*, 1987) bu bilgiyi yayınladılar.

Bugün artık endotel kaynaklı nitrik oksidin hem hayvanlarda hem de insanda, sürekli bir vazodilatör etki yaparak vasküler tonusun fizyolojik regülatörü olduğu ortaya konmuştur. Yine bugün, birçok hücre tipinin nitrik oksit sentezlediğini ve nitrik oksidin vasküler tonusun düzenlenmesi yanısıra bir mediyatör olarak nörotransmisyon, immün direnç ve hücresel adhezyon'un regülasyonu gibi birçok fizyolojik olayda birincil görevi olduğunu anlamış bulunuyoruz.

Nitrik Oksit Oluşumu

Paramanyetik serbest bir radikal olan NO birçok hücrede bir aminoasit olan L-arginin'in nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi ile terminal guanidin grubunun NO'ya çevirilmesi ile üretilir (L-Arg → NO + L-

Sitrulin). Reaksiyon, moleküler oksijen ve kofaktör olarak NADPH gerektirir. NO'nun ortaya çıktıktan sonra 3-5 saniyelik yarıömrü vardır ve hızla, hemoglobin, metilen mavisi ve superoksit aniyonu tarafından nötralize edilir. Farklı bazal aktivite düzeyleri ve kofaktör gereksinimleri olan birden çok NOS'ın olduğu bulunmuştur. Bunların içinde iki ana enzim tipi tanımlanmıştır:

Nitrik Oksit Aktivitesinin Gösterilmiş Olduğu Bazı Dokular

Damar duvarı
Beyin
İmmün sistem
Karaciğer
Pankreas
Üterus
Periferik sinirler
Akciğerler

Nitrik Oksidin Bazı Özellikleri

Biyolojik olarak aktif olan en küçük moleküllerden biri
Her yerde ve her zaman var olabilen, birkaç saniye süren yarı ömürlü, gaz yapısında bir molekül
Bir eşlenmemiş elektronun olması nedeniyle başka moleküllerle hızla reaksiyonlara girebilen serbest bir radikal
Düşük molekül ağırlığı ve lipofilik yapısı nedeniyle kolay ve hızlı bir şekilde ökaryotik membranlardan ve prokaryotik hücre duvarlarından geçebilme yeteneği
Hemen her hücre tarafından üretilebilme ve her hücre üzerinde fizyolojik ve/veya patolojik etkinlik

1. Yapısal (cNOS) NO-Sentaz: Hücre içinde sürekli var olan ve vasküler tonus ile nörotansmisyon gibi "ince işler" için, aralıklarla ve çok küçük miktarlarda nitrik oksit üreten sistemdir. Nöronlar, endotel hücreleri, endokard, miyokard, trombositlerde bulunur, kofaktör olarak kalsiyum/kalmodulin'e bağımlıdır ve intrasellüler Ca^{++} düzeyini yükselten agonistlere yanıt verir. Ca^{++} yükselmesi kalmodulin'in NO-Sentaz'a bağlanmasını uyarır ve anında pikomolar düzeylerde nitrik oksit sentezlenir, Ca^{++} şelasyonu yapan maddeler ve kalmodulin inhibitörleri ile bu yolla sağlanan nitrik oksit sentezi önlenir. Esas olarak hücrelerarası iletişim ve hücre içi iletişimin fizyolojik mediyatörüdür.

2. İndüklenebilen (iNOS) NO-Sentaz: Başka hücrel araçlar tarafından daha zaman alıcı bir şekilde (transkripsiyon düzeyinde) ve daha uzun süreli uyanıp, büyük miktarlarda (diğerinden en az 1000 kat daha fazla) nitrik oksit üreten, kalsiyumdan bağımsız olan sistemdir. Endotel hücreleri, damar düz kas hücreleri, makrofaj, nötrofil, kardiak miyosit ve endokard hücrelerinde gösterilmiştir. Prototip makrofajlardır. Burada sitokin uyarısı sonucunda, birkaç saat sonra başlayan ve günler süresince nanomolar düzeyde süren NO sentezi sözkonusudur. Sitokinler tarafından aktive edilmiş makrofajların tükettiği L-arginin'in 1/3'ü NO üretmek için kullanılmaktadır. Sentez uyarısı esas olarak endotoksin ve sitokinler (IL-1, TNF, IF- γ) tarafından yapılır, bazı hücrelerde sentez IL-8, IL-10, transforming growth factor- β gibi maddelerce yavaşlatılabilir; glukokortikoidlerle enzimin indüksiyonu önlenir.

Bu iki enzimin genleri 1992 yılında klonlanmıştır. Her iki enzimatik sistem L-NG-Monometil-Arginin (L-NMMA), NG-Nitro-L-Arginin-Metilester (L-NAME ya da NG-Nitro-L-Arginin L-NNA) gibi arjinin analogları tarafından kompetitif olarak inhibe edilebilir. Bu enzim izoformları aynı hücrede birlikte bulunabilirler. Örneğin:

1. Endotel hücresi nitrik oksit üretimi açısından TNF- α ile uzun süreli uyanılırken bradikinin ile de kısa süreli uyanabilir.

2. Nöronlar ve makrofajlar TNF- α ya da LPS ile uyanılırsa, indüklenebilen NOS aktif hale gelirken yapısal NOS'ın messenger RNA'sı baskılanır ("downregüle" edilir). Transkripsiyon denetlenmesi sırasında bir ters işleyen kontrol mekanizması gösterilmiştir.

Sentezlenen ve/veya ortamda bulunan (1) NO miktarı ve (2) NO sentezi süresinin uzunluğu, NO etkisinin fizyolojik ya da patolojik olmasını belirleyebilir.

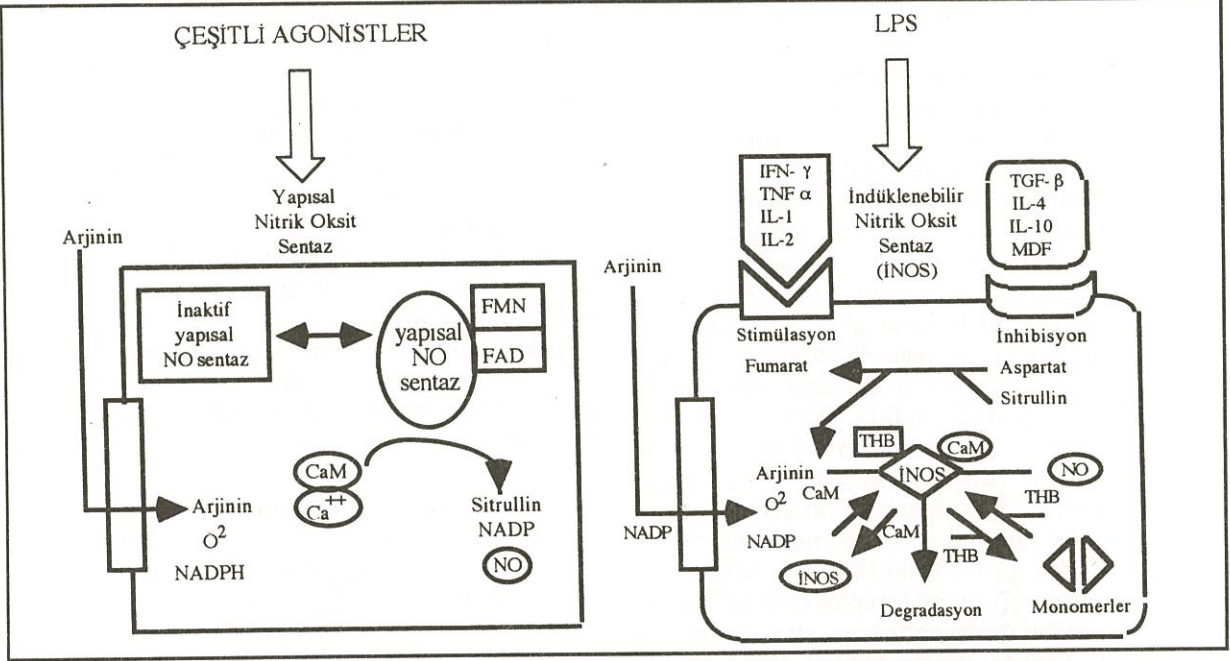
Fizyolojik: Sürekli, küçük miktarlarda NO boluslar \rightarrow Guanilat siklaz \rightarrow cGMP düzeyinin artması \rightarrow Kan damarlarının dilatasyonu, trombositlerin agregasyonunun inhibisyonu, iyon kanallarının açılması ve kapanması gibi.

Patolojik: Büyük miktarlarda, sürekli NO üretimi \rightarrow Hücre solunumu, enerji üretimi ve hücre çoğalması ile ilişkili demir içeren enzimlerin inaktive edilmesi (düşük dozda etkin olduğu, guanilat siklaz gibi enzimler de dahil, çok çeşitli moleküler hedefler).

Nitrik Oksit Sentezi : NO sitrullinin arjinine dönüşmesi sırasında bir yan ürün olarak ortaya çıkmaktadır. Yapısal veya indüklenebilir nitrik oksit sentaz enzimi ile sentezlenir. FMN: flavin mononükleotid, FAD: flavin adenin dinükleotid, NADP:

nikotimamid adenin dinükleotid fosfat, CaM: kalmodulin, IFNF: İnterferon, TNF: Tümör nekroz faktörü, IL: interlökin, LPS: lipopolisakkarit-endotoksin, TGF- β : tümör "growth" faktör, MDF: Makrofaj difransiyasyon faktör, THB; tetrahidriopterin.

toris ve hipertansiyonun tedavisi için kullanımları 1856'lara kadar uzanmaktadır. Bugün dışarıdan verilen nitratların da aynı yukarıdaki yöntemle, cGMP düzeyini yükselterek, etki gösterdiklerini biliyoruz.



Şekil 1. Nitrik oksit'in hücre düzeyindeki aktivasyonu ve etkinlikleri

Nitrik Oksidin Etkileri

1. Vasküler Sistem

Asetilkolin ve yanısıra bradikinin, histamin, adenin nükleotidleri gibi maddeler endotel hücreindeki bir reseptöre etki ederek NO salınımına neden olur ve bu da düz kas hücreindeki cGMP düzeyini artırarak hücrenin gevşemesini ve sonuçta vazodilatasyonu sağlar. Endotel hücrelerinden NO salınımına GTP-ilişkili proteinler (G proteinleri) tarafından reseptör-NOS ilişkisi kurularak aracılık

İnterferonlar, İnterlökinler, Bakteri, LPS ve Eksotoksinler Tarafından Uyarıldığında NO-Sentaz Aktivitesinin Gösterilmiş Olduğu Bazı Hücreler

Makrofaj
Fibroblast
Vasküler endotel hücresi
Kupffer hücresi
Hepatosit
Nötrofil
Vasküler düz kas hücresi
Pankreas adacık hücresi
....

Sitokinler Tarafından Uyarılmış Hücrelerde NO Sentezini İnhibe Eden Maddeler

1. İndüksiyonun İnhibitörleri

Deksametazon ve hidrokortizon
Sikloheksimid ve aktinomisin D
İnterlökin-4 ve interlökin-10
...

2. No-Sentaz ve Kofaktör İnhibitörleri

Karbon monoksit
Katalaz
2,4-diamino-6-hidroksipirimidin
...

3. Substrat İnhibitörleri

NG-monometil-L-arginin-(L-NMMA)
N-G-nitro-L-arginin-N-Metil ester-(L-NAME)
L-kanavanin
Aminoguanidin
7- nitroindazol
....

Normal vasküler tonus, endotel kökenli vazodilatörler (NO, prostasiklin vb.) ve vazokonstriktörlerin (endotelin vb.) ortak etkisi ile oluşur. Fizyolojik ortamda esas belirleyici olan, NO etki-

sindeki vazodilatasyondur. Hipertansiyon, vazospazm, hatta ateroskleroz oluşumunda NO ile ilişkili mekanizmalar suçlanmaktadır.

2. Sinir Sistemi

Nitrik oksidin nörokimyasal sistemimizin önemli bir parçası olduğu kesindir.

1. Beyinde, **öğrenme** ve **hatırlama** konusunda belki de uzun süredir aranan maddenin NO olduğu düşünülmektedir. Öğrenmenin ve belleğin hücresel temellerini açıklayan kuramlardan bir tanesi, bu gelişme için, uyarıcı ve uyarılan nöronların, yani presinaptik ve postsinaptik hücrelerin arasındaki bağlantının güçlendirilmesinin sağlanması şeklindedir. Bunu yerine getirmenin bir yolu, "*Long-term potentiation (LTP)*"dir. Bu kurama göre, yineleyen uyarılar ile, postsinaptik hücreler ikinci ve üçüncü kez aynı uyarıyı aldıklarında her defasında daha güçlü olarak yanıt vermektedirler. Bu mekanizmanın çalışması için kuramsal olarak "*retrograd messenger*"in işin içinde olması ve sinaptan geriye doğru yönelerek presinaptik hücreden nörotransmitter salınımını kolaylaştırması ve güçlendirmesi gerekmektedir. Böyle bir aracı maddenin hücreden hücreye ne bir salınım sistemine ne de reseptör mekanizmasına bağımlı olmadan kolayca geçip etki göstermesi gerekiyordu. Yani neredeyse NO tarif ediliyordu. Bu da gösterildi: Sıçan hipokampal nöronlarında nitrik oksit sentezi inhibe edilerek, LTP'nin önlenemediği ve yakın zamanda da canlı sıçanlarda beyin içine nitrik oksit inhibitörleri verilecek sıçanların öğrenme işlevinin önlenemediği gösterilerek.

2. Bir felç halinde, NO sentez içeren hücreler, muhtemelen aşırı uyarılma sonucu toksik miktarda nitrik oksit salgı komşu hücreleri öldürmektedirler; bununla birlikte kendilerine birşey olmamaktadır. Deney hayvanlarında ve doku kültürlerinde nitrik oksit inhibitörleri hasarı önemli oranda azaltabilmektedirler.

3. Nitrik oksit, bugüne kadar bilinenlerden çok farklı bir nörotransmitterdir. Normalde, bir nöronun aktif hale gelmesiyle özel depo veziküllerinden bir nörotransmitter sinaps aralığına dökülür ve alıcı hücrede bir uyarıya neden olur. Nitrik oksidin ise bu anlamda ne özel depolanma olanakları ne de özel salınım mekanizmaları gösterilebilmiş değildir. Nitrik oksit gerektiği yerde ve gerektiği zaman sentezlenip, üretildiği hücreden basitçe dışarıya diffüze olmaktadır. Diğer bir farkı şudur: Nörotransmitterlerin çoğu, aminoasitlerle ya da bir takım peptidlerden oluşmuştur. Bunlar da alıcı hücre yüzeyindeki özel reseptörlerle bağlantılı olarak işlev görürler. Nitrik oksidin ise özel reseptörleri yoktur. Görünmez bir hayalet gibi membranları geçer ve

çevrede bulunan, ulaşabileceği her türlü hücreye girerek sitoplazmanın derinliklerindeki enzimleri uyarak mesajını iletir.

Bu mekanizmanın (nörotransmitter olarak) somut, kanıtlanmış bir örneği, erkekte, cinsel uyarının penis ereksiyonunu sağlaması arasında aracı olmasıdır. Bu işlevde rolü olan pelvik sinirler, beyinden aldıkları uyarının sonucunda, buna yanıt olarak nitrik oksit sentezler. NO de gerekli bölgelerde vazodilatasyon yaparak ereksiyona neden olur. NO sentezinin bloke edilmesiyle penil ereksiyon önlenebilmiştir. Bu bilginin de klinik uygulaması konusunda, impotans tedavisi için adımlar atılmaktadır.

NO akciğerler ve barsaklarda da nörotransmitter olarak görev yapar. Mide-barsak sisteminin peristaltizmi, yani dalga şeklindeki kasılması ve gevşemesi işlevinin gevşeme komponentinde nitrik oksidin rol aldığı gösterilmiştir. İnfantil hipertrofik pilor stenozunda NO yoksunluğu olduğu da gösterilmiştir.

3. Antitümör ve Savunma Sistemleri

DNA sentezleyenler dahil bazı enzimlerdeki duyarlı demir gruplarını bağlayarak, büyümeyi sağlayan anahtar metabolik yolların blokajı ve oksijen ile birleşip potent hücresel toksinler olan hidroksil radikali ve nitrojen dioksit ortaya çıkararak hücrelerin doğrudan öldürülmesi sağlaması nedeniyle NO doğrudan bir primer savunma sistemi olarak kabul edilebilir.

4. İnfeksiyonlara Nonspesifik Yanıt ve Antimikrobik Etkiler

Sitokinlerce aktive edilmiş hücrelerden L-arginin'den nitrik oksit üretilmesi ve vitro antimikrobik aktivite arasında yakın korrelasyon vardır. Farelerde intraperitoneal BCG inokülasyonundan sonra idrarda NO₃-atılımı çok yükselir; en yüksek değere de 8-10. günler arasında ulaşır. Bu da BCG'nin yaptığı bilinen makrofaj aktivasyonu ile aynı döneme rast gelir. BCG ile uyarılmış farelerin peritoneal makrofajları (a) L-arginin olamayan ortamlarda ya da (b) L-NMMA varlığında üretilirlerse hem nitrik oksit sentezleme özelliklerini hem de sitotoksik aktivitelerini yitirirler. Eğer BCG ile uyarılmış farelere LNMMA verilirse, bu durumda da üriner NO₃-atılımı azalır. Sıtma dahil birçok parazit infeksiyonunda da nitrik oksidin hem koruyucu hem de bazı durumlarda zararlı etkileri ile yaygın yapılmıştır. Uyarılabilir nitrik oksit yolunun sitokinlerle aktivasyonu, birçok bakterinin viabilitesi ve replikasyonu üzerinde önemli inhibitör etki gösterir. Özellikle intrasellüler Fe içeren enzim sistemleri ve nükleik asit metabolizmasında etki göstererek doğrudan bakteri ölümüne yol açar.

5. Septik Şok

Sepsiste gözlenen kardiyovasküler değişikliklerin (kapiller artması, sistemik vasküler direncin düşmesi, katekolaminlere yanıtızsızlık ve sonuçta düzeltilemeyen, yaşamı tehdit eden hipotansiyon) önemli bir kısmı aşırı nitrik oksit sentezine neden olmuş olan sitokinlere bağlıdır. Sepsisteki hastaların idrar NO₃-atılımları artmıştır. 1991 yılında, sistemik vasküler direnci düşük olan septik hastalarda hem endotoksin hem de serum NO₃-düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Sepsisteki hemodinamik değişiklikler IL-1 β , IL-2, TNF ya da IFN γ verilmesiyle oluşturulabilen sistemik etkilere benzerler. 1992 yılında Kilbourn, deney hayvanlarına L-arginin'in analoglarını vermekle LPS, TNF ya da IL-2 infüzyonuyla oluşturulan hipotansiyonun azaltılabildiğini göstermiştir. Başka bir çalışmada, sıçanlarda LPS ile oluşturulan şok tablosunda L-arginin analogları verilmesinin, aynı zamanda vazokonstriktör ajanlara cevapsızlığı da düzelttiği bulunmuştur. Hücre kültüründeki endotel ya da düz kas hücrelerinde, ya da izole arter ve venlerde endotoksin, IL-1 ve TNF uyandırılabilir NO sentaz ekspresyonunu indüklemektedir.

Bu ön bilgilerin ışığında, septik şoktaki tedaviye yanıt vermeyen derin hipotansiyonun kontrolsüz nitrik oksit fazlalığına bağlı olabileceği düşünülmüş ve gerçekten de, birbirinden bağımsız iki ayrı merkezde, 1991 yılının Aralık ayında ümitsiz durumdaki iki ayrı hastada bir NO inhibitörü (L-NMMA) kullanılıp hipotansiyonun düzeltildiği, kan basıncının katekolaminlere yanıt verebilir hale gelebildiğini ve bu yolla sepsisin tedavisinde zaman kazanılabileceği gösterilmiştir.

Bu konuda değişik yorumların da gündeme gelmesi olmasına neden olmuş olan bir ayrıntıyı gözden kaçırmamak gerekir. Eğer endojen nitrik oksit tamamen inhibe edilirse, hipotansiyon artırılabilir, derinleştirilebilir ve septik şoka bağlı mortalitenin yükselmesine neden olabilir. Bu konuda, yüksek doz L-NMMA verilmesinin, sıçanlarda LPS ile oluşturulmuş olan hipotansiyonu düzeltmede etkisiz, hatta ters etkide olduğunun bulunması, yukarıda verilmiş olan temel kavramlar ile bir çelişki içinde değildir. L-NMMA'nın hipotansiyon ile ilgili bu paradoksik etkisi muhtemelen her iki nitrik oksit yolunun inhibe edilmesi sonucundadır. Çünkü, yüksek konsantrasyondaki L-NMMA'nın bu ters etkisi, NO sentezi sağlayan ve vazodilatatör etkisi olan S-nitro-N-asetilpenisilamin ile önenebilir. S-nitro-N-asetilpenisilamin, yapısız nitrik oksit sentazın sağladığı normal, bazal düzeydeki nitrik oksiti yerine koyarak bu koşullardaki fizyolojik ortamı kısmen yeniden kurar diye düşünülebilir. S-nitro-N-asetilpenisilamin'in, başka bir deneysel hayvan modelinde, LPS ve L-NMMA'nın birlikte verilmesiyle, oluşturulan intestinal zedelenme ve vasküler geçirgenlik tablosunu önlediği gösterilmiştir. Yani, küçük miktarlardaki nitrik oksidin yaptığı vazodilatatör etki, aslında endotoksik şokta yaşam için gerekli olan organ perfüzyonunu ve visseral kan akı-

Endotoksin ve Sitokin Uyarısına Bağlı Şok Modellerinde L-NMMA'nın Doza Bağımlı Olarak Toksik Etki Gösterdiği Yönünde Kanıtlar

Deney hayvanı	L-NMMA Dozu (mg/kg)	Çalışmanın Yılı Yazar
Yararlı etki gösteren çalışmalar		
Sıçan	1	1990 Thiemermann
Köpek	4.4	1990 Kilbourn
Köpek	20	1990 Kilbourn
Sıçan	30	1990 Nava
Sıçan	30	1990 Gray
Zararlı etki gösteren çalışmalar		
Köpek	30	1991 Klabunde
Sıçan	50	1990 Hutcheson
Fare	> 125	1990 Billiar
Sıçan	300	1991 Nava
Tavşan	300	1992 Wright

mını sağlamada etkili olmaktadır.

Nitrik oksidin şokta gözlenen başka bir etkisi, antioksidan etkinliği sayesinde, inflamatuvar yanıt sırasında ortaya çıkan süperoksidlere karşı karaciğeri (KC) korumasıdır. Eğer *Corynebacterium parvum* ve LPS birlikte sıçanlar verilirse önemli ölçüde endojen nitrik oksidin ortaya çıktığı gözlenir. Bu deney modelinde L-NMMA infüzyonu da yapılsa ciddi hepatotoksisite görülür. Ancak, süperoksit ve hidroksil radikalleri temizleyicilerin de ortamda bulunması sağlanırsa KC hasarı önemli oranda daha düşük olur. Yani, nitrik oksidin süperoksidlere karşı bir hepatoprotektif etkisi de vardır. Bunların dışında, septik şokta nitrik oksidin hepatosit protein sentezini arttırdığı saptanmıştır. Bu temel (ve hatta klinik) çalışmalar gözönüne alınıp sepsis ve hatta genel anlamda inflamatuvar yanıtta nitrik oksidin koruyucu ya da zararlı etkisinde (vasküler tonusun korunması, antioksidan etkinlik, dissemine intravasküler koagülasyon ve trombozların önlenmesi amacıyla) yararlanma yoluna gidilebilmesi için uyarılabilir nitrik oksit sentazı selektif olarak inhibe eden, güvenilir L-arginin türevleri geliştirilmesi gerekecektir.

KAYNAKLAR

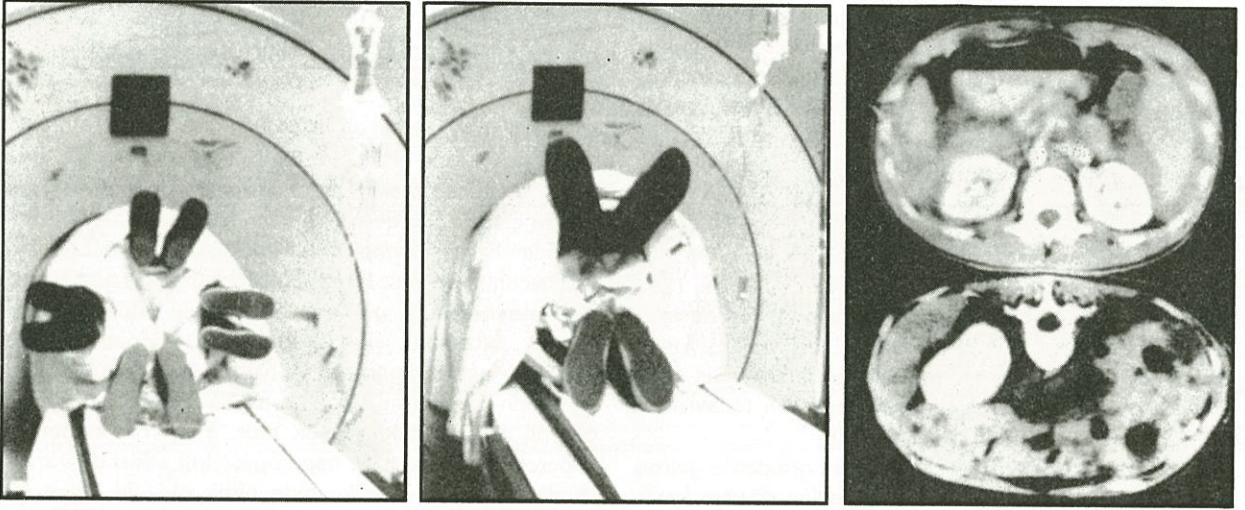
1. Anggard E. Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. *Lancet* 1994; 343: 1199-206.
2. Davies MG, Fulton GJ, Hagen PO. Clinical biology of nitric oxide. *Br J Surg* 1995; 82:1598-1610.
3. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of the endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288:33-6.
4. Geroulanos S, Schilling J, Çakmakçı M, et al. Inhibition of NO synthesis in septic shock. *Lancet* 1992; 339: 435.
5. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, et al. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1987; 84:9265-9.

6. Koshland DE. Nitric oxide: The molecule of the year. Science 1992; 258:1861.
7. Moncada S, Higgs EA. Endogenous nitric oxide: physiology, pathology and clinical relevance. Eur J Clin Invest 1991; 21:361-71.
8. Palmer RMJ, Ashton D, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. Nature 1988; 333:664-6.
9. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature 1987; 327:524-6.
10. Rodenberg DA, Chaet MS, Bass RC, et al. Nitric oxide: an overview. Am J Surg 1995; 170:292-303.
11. Schilling J, Çakmakçı M, Battig U, et al. A new approach in the treatment of hypotension in human septic shock by NG-monomethyl-L-arginine, an inhibitor of the nitric oxide synthetase. Intensive Care Med 1993; 19:227-31.
12. Vallance P, Collier J. Biology and clinical relevance of nitric oxide. Br Med J 1994; 309:453-7.

TIP ve MİZAH

Dr. İbrahim H. Güllü

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi; İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Ünitesi Doçenti



Figür 1. MSPE-QUAC (Multiple simultaneous patients examination - quantity uniaxial compositotomography) tekniği. A: Dört pediatrik hasta B: İki yetişkin hasta C: Bu teknikle elde edilmiş iki yetişkinin abdominal CT görüntüleri (altta karaciğer kistleri, üstte dalak rüptürü (cihazdaki sıkışıklıkla ilgili yok)

Not 1 : Bu teknik, tıpta en büyük devrimdir. Bu sayede hastalar sıra beklemeyecek, zamandan ve filmden büyük tasarruf sağlanacaktır.

Not 2 : Bu teknikte, kadın-erkek ayırımına ve çekilen CT'lerin ayrı bölgelerden olmamasına dikkat edilecektir. (Örnek : Kranial ve pelvik CT)

FIKRA

♣ Cerrah ameliyattan önce elini yıkamaktaydı.

Hemşireye seslendi:

- Alkol

Hemen arkasından hastanın titrek sesi duyuldu:

- Ah, çok merisi, biraz da buz lütfen.

LATİNCE ATASÖZLERİ

- Gouttes gouttes lacunes
(Damlaya damlaya göl olur)

- Uno manum nonçe, due manum şakada şukada
(Bir elin sesi var, iki elin sesi var)

- Monitor your pedis, corresponding yorganum
(Ayağını yorganına göre uzat)

DUNYA TIP ve MİZAH LİTERATÜRÜNDEN

Multiple Authorship On the NEJM COVER

The outer front cover
May soon not provide
Enough space to list
All the authors inside.

Original articles
Should not as a rule,
Be authored by half
Of a medical schol.

It is nice to give credit,
Where credit is due,
But on the front cover
Restrict it to two.

N Engl J Med 1980; 302:1925

LESCOL®

FLUVASTATIN

YÜKSEK KOLESTEROL TEDAVİSİNDE

Yaşam yollarını
açık tutun..

LESCOL®
FLUVASTATIN
YÜKSEK KOLESTEROL TEDAVİSİNDE

Yüksek kolesterol tedavisinde etkindir.

LESCOL®
FLUVASTATIN
YÜKSEK KOLESTEROL TEDAVİSİNDE

Yüksek kolesterol tedavisinde güvenle kullanılır.

LESCOL®
FLUVASTATIN
YÜKSEK KOLESTEROL TEDAVİSİNDE

Uzun süreli tedaviye uygundur.

LESCOL®
FLUVASTATIN
YÜKSEK KOLESTEROL TEDAVİSİNDE

Bir SANDOZ ürünüdür.



LESCOL, Kolesterol düşürücü Bileşimi: Fluvastatin 40 mg, kapsül formunda. **Endikasyonu:** Diyete yeterli cevap vermeyen hiperkolesterolemi. **Kullanım şekli ve dozu:** LESCOL tedavisi öncesinde hasta kolesterol düşürücü diyete alınmalı ve tedavi süresince diyet sürdürülmelidir. Yüksek düzeyde kolesterolü olan hastalar için önerilen doz, günde bir kez 40 mg'dir. Çok yüksek kolesterol düzeylerinde günde iki kez 40 mg'a çıkarılabilir. **Kontrendikasyonları:** Ilaca aşırı duyarlılık, aktif karaciğer hastalığı veya serum transaminazında tanınamayan daimi yükselmeler, gebelik, emzirme, doğurganlık çağında uygun kontraseptif yöntemleri uygulamayanlar. **Etkileşimleri:** Safra asidi tutucu ajanlar, simetidin, ranitidin, omeprazol, rifampisin. Yan etkileri: Dispepsi, bulantı, karın ağrısı, baş ağrısı, hafif gastrointestinal semptomlar, transaminaz düzeylerinde yükselme ender olarak görülebilir. Ticari şekli: 40 mg, 28 kapsül.

Bilgi çağında bilimsel yayın takibi

Dr. Oğuz Güç¹, Mustafa İlhan²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı Doçenti¹, Profesörü²

Bilgi patlaması

İçinde bulunduğumuz çağ "bilgi ve iletişim" çağı olarak adlandırılmaktadır. Bu çağın en belirgin özelliklerinden birisi ise her alanda görülmekte olan "bilgi patlaması"dır. Dolayısıyla herhangi bir ilgi alanında bilimsel literatürü hakkıyla takip etmek, yayınlanan makale sayısının üstel olarak artması sonucu giderek imkansızlaşmaktadır. Somut bir örnek vermek gerekirse, çok değil, sadece 15 yıl önce biyomedikal alanda bir yılda yayınlanan bilimsel yazı sayısının 15 milyon civarında olduğu ve bu alanda literatüre gerçekten hakim olmak isteyen bir kişinin günde 5500 bilimsel yazıyı okuması gerektiği söylenmekteydi. Günümüzde ise sadece bazı spesifik alanlarda çıkan yayınların yıllık sayıları on milyonlarla ifade edilmektedir. Bundan dolayı bilimsel yayınları takip edebilmek ancak ve ancak teknolojinin sunduğu güçlü iletişim araçlarının kullanımı ile mümkün olabilmektedir. Öte yandan yapılan araştırmalar eğer bazı kritik bilimsel mecmualar düzenli olarak takip edilecek olursa bilimsel gündemin oldukça önemli bir bölümüne vakıf olunabileceğini de göstermektedir. Şöyle ki;

Konsantrasyon etkisi

Science Citation Index ® (SCI) bir yılda 3400 adet bilimsel dergiyi taramaktadır. Bu dergilerden 100 tanesi SCI veri tabanında taranan makalelerin % 22'sini ve başkaları tarafından atıfta bulunulan makalelerin ise % 44'ünü içermektedir. Dolayısıyla bu dergilerin dökümantasyon merkezlerinde bulunması gereken kaynakların başında yer almaları beklenmelidir.

Öte yandan 1994 yılında yayınlanan bilimsel makalelerin yaklaşık % 50'si 500 adet dergide, % 85'i ise 2000 adet dergide yayılanmıştır. Bu 2000 mecmua bütün dünyadaki atıfların % 95'ini içermektedir. İşin ilginç yanı "konsantrasyon etkisi" olarak tanımlanan bu fenomeni oluşturan bu oranlar zaman içinde oldukça stabil seyretmektedir. Yani 1969 yılı ile 1994 yılı oranları hemen hemen aynıdır.

Yıllar boyunca bilimsel dergiler

Bir yılda aldıkları toplam atıf sayısına göre bilimsel dergilerin kendi aralarındaki sıralamasının verildiği liste ilginç özelliklere sahiptir. Tablo 1'de bu sıralamada yer alan ilk 50 dergi gösterilmektedir. Bazı mecmualar vardır ki sıralamadaki yerleri yıllar içerisinde pek fazla değişme göstermemiştir. Bunun en iyi örneği Nature dergisidir. 1969'da 4. sırada iken 1989 ve 1994'de 3.sıralarda yer almıştır. Keza Lancet te 1969 yılında 11. sırada iken 1994 yılında 11. sıradadır.

Öte yandan özellikle immünoloji ve kanser gibi konulara özgü makalelerin yayınlandığı dergilerin sıralamadaki yerleri bu konuları zaman içerisinde artan popüleritelerine paralel olarak yükselmektedir. Örneğin, 1969'da ilk 50 dergi arasında yer almayan "Cell" 1989'da 10. sırada 1994'de 6. sırada yer almıştır. Benzer şekilde 1989'da 42. sırada bulunan "Blood" 1994'de 29. sıraya yerleşmiştir. dikkati çeken diğer iki dergi ise "Molecular and Cellular Biology" ve "Journal of Virology"dir. Bu dergiler 1989'da ilk 50 mecmua arasına olmadıkları halde 1994 yılında sırası ile 27. ve 37. sıralara sıralara yükselmişlerdir. Buna bakarak önümüzdeki yıllarda bu dergilerin içerdiği konuların bilimsel gündemin üst sıralarını işgal edeceğini tahmin etmek zor değildir.

Bir de sıralamada giderek aşağılara doğru giden dergiler vardır. Bunların başında çok prestijli bir dergi olduğu Temel Bilim camialarında yaygın kabul gören "Journal of Physiology (London" yer almaktadır. Bu dergi 1969 yılında 19. sırada iken 1989'da 37., 1994 yılında ise 49. sıraya düşmüştür.

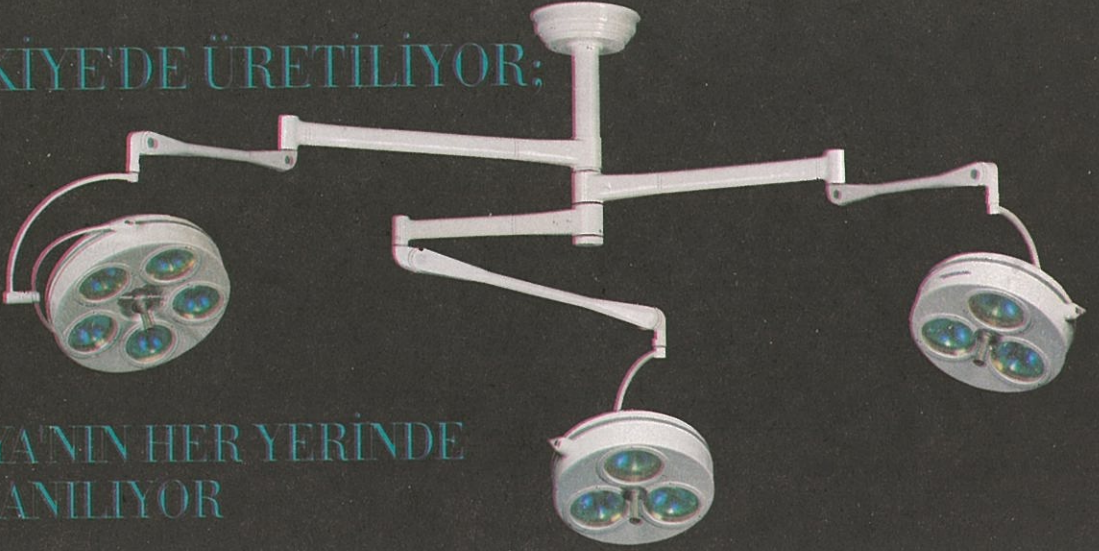
Tabi bu listenin en ilginç dergisi ise Lowry'nin meşhur protein tayin makalesinin yayınlandığı (O.H. Lowry ve diğ., 193, 265-75,1951) Journal of Biochemistry dergisidir. 1969'da 68400 atıf alarak 3. sırada yer alan bur dergi 1989 ve 1994 yıllarında sırası ile yılda 185000 ve 265000 atıf alarak 1. sıraya yerleşmiştir. Bu 265000 adet atıfın 7000 tanesi (% 3) Lowry'nin bahsedilen makelesine yapılmıştır.

Tablo 1. 1994 yılında en çok atıf alan ilk 50 derginin 1989 ve 1969 yıllarındaki atıf sayıları

Derginin adı	1994	1989	1969
Journal of Biological Chemistry	1	1	3
Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)	2	2	9
Nature	3	3	4
Science	4	5	7
Journal of the American Chemical Society	5	4	1
Cell	6	10	-
Physical Review B	7	8	-
Physical Review Letters	8	7	12
Journal of Chemical Physics	9	6	6
New England Journal of Medicine	10	9	25
Lancet	11	12	11
Biochemistry-US	12	14	-
Journal of Immunology	13	11	49
American Journal of Physiology	14	15	14
Biochimica et Biophysica Acta	15	13	8
Cancer Research	16	19	-
Brain Research	17	16	-
Journal of Clinical Investigation	18	18	22
Astrophysical Journal	19	17	29
Journal of Cell Biology	20	20	21
Journal of Physical Chemistry-US	21	24	23
Biochemical and Biophysical Research Communications	22	22	41
EMBO Journal	23	26	-
Nucleic Acid Research	24	27	-
Biochemistry Journal	25	21	10?
Journal of Experimental Medicine	26	23	36
Molecular and Cellular Biology	27	54	-
Journal of Geophysical Research	28	44	39
Blood	29	42	-
Circulation	30	28	-
Journal of Applied Physics	31	26	16
Journal of Organic Chemistry	32	25	15
Applied Physics Letters	33	33	-
Tetrahedron Letters	34	32	35
Journal of Molecular Biology	35	35	18
Journal of Bacteriology	36	39	31
Journal of Virology	37	59	-
FEBS Letters	38	41	-
Analytical Biochemistry	39	29	-
Endocrinology	40	31	-
JAMA-Journal of the American Medical Association	41	40	26
Cancer	42	30	-
Physics Letter B	43	38	-
Physical Review A	44	46	-
British Medical Journal	45	34	27
Inorganic Chemistry	46	47	50
European Journal of Biochemistry	47	43	-
Analytical Chemistry	48	45	30
Journal of Physiology-London	49	37	19
Gastroenterology	50	50	-

TÜRKİYE'DE ÜRETİLİYOR;

DÜNYA'NIN HER YERİNDE
KULLANILIYOR

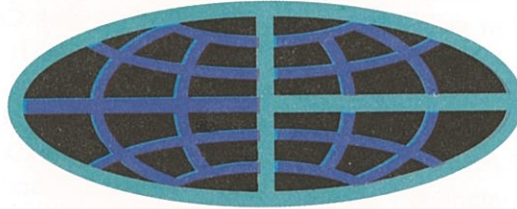


Tıp teknoloji sinde, artık Türkiye'nin de söyleyecek sözü var.. Hastane, klinik, vb. tıp merkezlerinin donanımında gerekli tıbbi ünitelerin ve tek kullanımlık (disposable) tıbbi gereçlerin üretiminde Türkiye'nin

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

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

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



BIÇAKÇILAR

"Önce İnsan Sağlığı"



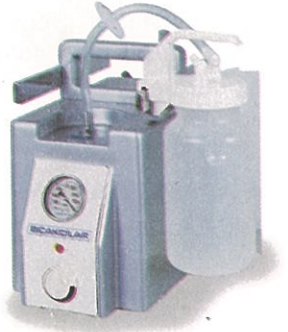
öncü firması Bıçakçılar, şimdi dünya pazarında yarışıyor. İhtiyaç duyulan ürünleri uygun fiyatlarla ve en kısa sürede tüketici birimlere ulaştıran Bıçakçılar, dünya standartlarındaki üstün kalitesiyle Ortadoğu'dan Güney

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

akciğer makinelerinde kullanılan "Tubing Set"e;



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



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



BIÇAKÇILAR

TIBBİ CİHAZLAR SANAYİ VE TİCARET A.Ş.

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

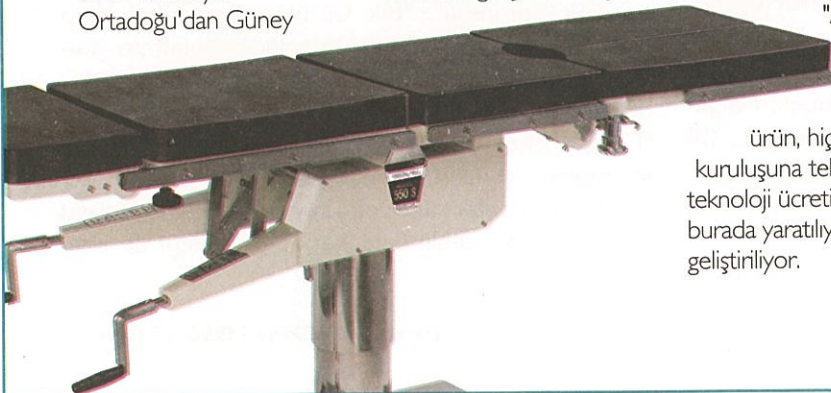
Ankara Bürosu:
Sağlık Sokak 31/4 Sıhhiye 06410 Ankara
Tel: (312) 435 83 32 •Faks: (312) 435 83 39

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

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

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

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



HACETTEPE'DEN HABERLER

➔ RESİM SERGİSİ

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

➔ 10 KASIM ANMA TÖRENİ

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

➔ ARAMIZDAN AYRILANLAR

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

➔ YURTDIŞI TIP STAJI SINAVI BİRİNCİSİ HACETTEPE

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

Sınav sonuçlarına göre ilk üç sırayı fakültemiz

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

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

➔ PEDIATRİK KARDİYOLOJİ

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

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

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

Endotelinlerin kardiyovasküler hastalıklardaki rolü

Dr. Meral Tuncer

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı Profesörü

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

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

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

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

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

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

folipaz C yolağını aktive ederek inositol trifosfat (IP₃) ve diacilgliserol meydana getirir. IP₃ intraselüler kalsiyum mobilizasyonuna neden olur, diacilgliserol ise protein kinaz C'yi aktive eder.

Endotelinin hem bazal hem de stimüle edilen NO saliverilmesini artırdığı bildirilmiştir (13,14). Kan basıncında veya izole perfüze damar yataklarında endotelinin yapmış olduğu başlangıçtaki geçici düşme NO ve prostasiklin (PGI₂) meydana getirmesine bağlanmıştır (13,14). Bu geçici düşmenin ATP'ye duyarlı K⁺ kanallarının aktivasyonuna ve membran hiperpolarizasyonuna bağlı olabileceği de bildirilmiştir (15).

Vazokonstriktör peptid ailesi keşfedildikten kısa bir süre sonra iki endotelin reseptör subtipi klonlanmıştır (16). ET_A ve ET_B olarak isimlendirilen endotelin reseptörleri için agonist etkinliklerinin sırasıyla ET-1 > ET-2 > ET-3 ve ET-1=ET-2=ET-3 şeklinde olduğu gösterilmiştir. Vazokonstriksiyonda aracı olan reseptörler vasküler düz kasta bulunan ET_A reseptörleridir (17), halbuki peptidin NO ve PGI₂ açığa çıkarmasında aktive edilen, endoteldeki ET_B reseptörleridir (18).

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

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

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

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

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

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

Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalığın birçok

şekilleri (angina pectoris, miyokard infarktüsü, periferik vasküler hastalık, transiskemik nöbetler ve stroke gibi) ile biraradadır. Bu durumların çoğunda, hayati organlardaki iskemi gözlenen klinik semptomlardan sorumludur. İskeminin altındaki nedenler genellikle damar duvarının proliferatif değişiklikleri, trombosit dispoziyonu, koagülasyon kaskadının aktivasyonu ve vazokonstriktör cevapların artmasıdır. Endotelin bir vazokonstriktör olarak iskekiye katkıda bulunabilir ve proliferatif etkileri aracılığıyla aterosklerotik plakların oluşumuna ve renal yetmezliğin gelişmesine katkıda bulunabilir veya onu kolaylaştırabilir. Diğer taraftan, peptid trombosit fonksiyonunu direkt olarak etkilemez ancak indirekt olarak (PGI_2 ve NO oluşumunu stimüle ederek) etkileyebilir. İskemik sendromların vazospastik komponentleri, en azından, kısmen endotelin aracılığı ile olabilir. Akut miyokard infarktüsünde endotelin ve big-endotelin'in plazma konsantrasyonlarının arttığı saptanmıştır (32). Aterosklerozlu hastalarda da dolaşımdaki endotelin düzeylerinin arttığı saptanmıştır (33). Bu hastalarda salıverilen endotelin miktarı, hastalığın şiddeti ve derecesi ile doğru orantılıdır. Aterosklerozda, iskemi endotelin salıverilmesini ve endotelin bağlanma noktalarının eksternalizasyonunu daha da artırır (34,35). Bu indirekt delil hipertansif olgunun komplikasyonlarında endotelinin rolünü göstermektedir.

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

KAYNAKLAR

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

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

DÜZELTME

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

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

Dr. Gül Kısacık¹, Doç. Dr. A. Fuat Kalyoncu²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi¹,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Allerji Ünitesi Doçenti²

VAKA SUNUSU

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

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

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

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

BRONKODİLATASYON

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

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

YORUM

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

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



Resim 1. Huş Ağacı

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

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

KAYNAKLAR

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