

ORTADOĞU TIP DERGİSİ



3 Ayda Bir Yayınlanan
Bilimsel Tıp Dergisi
Aralık 2009, Yıl:1 Sayı:1
5 TL
ISSN NO : 1309-3630

**Tetrasikline Bağlı Gelişen
Őzofagus Őlserinde Displazi**

**Kanserde Psikososyal
Destek**

**Parkinson Hastalığında
Non-Motor Semptomlar**





ORTADOĞU TIP DERGİSİ

ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL

ORTADOĞU TIP DERGİSİ - ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL

ARALIK 2009 YIL:1 SAYI:1

ÜÇ AYDA BİR YAYINLANIR

ONURSAL EDITÖR : Op. Dr. Sadi KAYA
HONORARY EDITOR

EDITÖR : Prof. Dr. Mustafa ALTINBAŞ
EDITOR IN-CHIEF

EDITÖR YARDIMCILARI
CO-EDITORS

Prof. Dr. Mehmet KAYA – Doç. Dr. Mehmet İLERİ- Op. Dr. Süleyman GÖKDUMAN
Dr. Eyüp ÖZEREN – Uz. Dr. Metin ÖZSOY – Prof. Dr. Mustafa ÖZTÜRK

YAYIN YÜRÜTME KURULU

Prof. Dr. Levent ARAL
Prof. Dr. Akın KAYA
Prof. Dr. Metin ORHAN
Prof. Dr. Mustafa PAÇ
Prof. Dr. Remzi SAĞLAM
Prof. Dr. Derviş YILMAZ
Doç. Dr. Hatice BODUR
Doç. Dr. Mitat KOZ
Prof. Dr. Metin GÖRGÜ

İmtiyaz Sahibi : DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş. adına Dr. Eyüp ÖZEREN
Genel Koordinatör : Uğur C. SEVİM
Genel Müdür : Aslı ÇALIŞKAN

Grafik Tasarım : DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

Ergin Sokak No: 7/1 Tandoğan / ANKARA Tel: (0312) 213 86 66 • Faks: (0312) 213 86 26
www.dntortadoguyayincilik.com.tr • e-posta: bilgi@ dntortadoguyayincilik.com.tr

Baskı : Ateş Matbaası Tel: 341 42 88

Ortadoğu Tıp Dergisi Basın ve Meslek İlkelerine Uyar.

Kaynak gösterilerek alıntı yapılabilir. Dergimizdeki yazı ve reklam içeriğinin sorumluluğu sahibine aittir.

Gönderilen yazılar iade edilemez.

ORTADOĞU TIP DERGİSİ

DANIŞMA KURULU

EDITORIAL BOARD

Enfeksiyon Hastalıkları	: Prof. Dr. Ali Pekcan DEMİRÖZ
Enfeksiyon Hastalıkları	: Doç. Dr. İrfan ŞENCAN
Nöroloji	: Prof. Dr. Ömer ANLAR
Nöroloji	: Doç. Dr. Levent İNAN
Nöroloji	: Doç. Dr. S. Selçuk ÇOMOĞLU
Ortopedi	: Prof. Dr. Sefa KAPICIOĞLU
Tıbbi Onkoloji	: Prof. Dr. Hakan AKBULUT
Tıbbi Onkoloji	: Prof. Dr. Mustafa Kadri ALTUNDAĞ
Tıbbi Onkoloji	: Doç. Dr. Bülent YALÇIN
Tıbbi Onkoloji	: Doç. Dr. Nurullah ZENGİN
Hematoloji	: Prof. Dr. Mustafa ÇETİN
Hematoloji	: Prof. Dr. Harika ÇELEBİ
Hematoloji	: Prof. Dr. Şamil ECİRLİ
Genel Cerrahi	: Prof. Dr. Ertuğrul ERTAŞ
Genel Cerrahi	: Prof. Dr. Metin AYDIN
Genel Cerrahi	: Doç. Dr. Aydın BİLGİN
Genel Cerrahi	: Doç. Dr. Hakan KULAÇOĞLU
Endokronoloji	: Prof. Dr. Fahri BAYRAM
Endokronoloji	: Doç. Dr. Tuncay DELİBAŞI
Endokronoloji	: Prof. Dr. Fahrettin KELEŞTEMUR
Kardiyoloji	: Prof. Dr. Adnan ABACI
Kardiyoloji	: Prof. Dr. Abdurrahman OĞUZHAN
Kardiyoloji	: Doç. Dr. Ramazan AKDEMİR
Romatoloji	: Prof. Dr. Yaşar KARAASLAN
Romatoloji	: Doç. Dr. Kemal ÜRETN
Çocuk Kardiyoloji	: Prof. Dr. Ayşenur PAÇ
Radyasyon Onkoloji	: Doç. Dr. Mustafa CENGİZ
Radyasyon Onkoloji	: Prof. Dr. Ferah YILDIZ
Dermatoloji	: Doç. Dr. Ülker GÜL
KBB	: Doç. Dr. Kürşat Murat ÖZCAN
KBB	: Doç. Dr. Hakan KORKMAZ
KBB	: Doç. Dr. Ali ÖZDEK
Patoloji	: Doç. Dr. Murat ALPER
Patoloji	: Prof. Dr. Figen ÖZTÜRK
Gastroenteroloji Cerrahisi	: Doç. Dr. Sinan YOL
Gastroenteroloji	: Doç. Dr. Osman YÜKSEL
Gastroenteroloji	: Doç. Dr. Ömer BAŞAR
Plastik Cerrahi	: Doç. Dr. Ali Teoman TELLİOĞLU
Kadın Doğum Hastalıkları	: Doç. Dr. Faruk KÖSE
Kadın Doğum Hastalıkları	: Doç. Dr. Salim ERKAYA
Üroloji	: Doç. Dr. Öner ODABAŞI
Üroloji	: Doç. Dr. Abdurrahim İMAMOĞLU
Göğüs Cerrahisi	: Prof. Dr. İlker ÖKTEN
Çocuk Hastalıkları	: Prof. Dr. Adnan ÖZTÜRK

İÇİNDEKİLER INDEX

EDİTÖRYAL	5
GÖĞÜS CERRAHİ (Olgu)	6
FOLİKÜLER TİROİD KARSİNOMUNUN NADİR ENDOBRONŞİAL METASTAZI; SENKRONİZE STERNUM VE VERTEBRA METASTAZI: BİR ÖLĞÜ SUNUMU	
GASTROENTEROLOJİ (Olgu)	10
TETRASİKLİNE BAĞLI GELİŞEN ÖZEFAGUS ÜLSERİNDE DİSPLAZİ BULGUSU: VAKA SUNUMU	
NÖROLOJİ (Derleme)	12
PARKİNSON HASTALIĞINDA NON-MOTOR SEMPTOMLAR	
KARDİYOLOJİ (Makale)	18
AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ SONRASINDA ATRİYAL FİBRİLASYON/FLUTTER GELİŞİMİ VE PROGNOSTİK ÖNEMİ	
MEDİKAL ONKOLOJİ (Derleme)	22
KANSERDE PSİKOSOSYAL DESTEK – ONKOLOĞUN ROLÜ	
MEDİKAL ONKOLOJİ (Olgu)	28
AKCİĞER SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM VE RENAL HÜCRELİ KARSİNOM BİRLİKTELİĞİ - ÖLĞÜ SUNUMU	
KARDİYOLOJİ (Makale)	32
HİPERTANSİF HASTALARDA PLAZMA FİBRİNOJEN DÜZEYLERİ İLE KARDİYOVASKÜLAR RİSK FAKTÖRLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ	
DAHİLİYE (Olgu)	38
GASTREKTOMİ SONRASI ERKEKLERDE KEMİK KAYBI; 4 ÖLĞÜYLA BİRLİKTE LİTERATÜR DERLEMESİ	
ÜROLOJİ (Derleme)	46
BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİNDE MEDİKAL TEDAVİ SEÇENEKLERİ	
İNTANIYE (Derleme)	52
İNFLUENZA A (H1N1) PANDEMİSİ	
DERGİ YAZIM KURALLARI	56

EDİTÖRYAL

Ortadoğu Tıp Dergisi'nin bu ilk sayısında okuyucu ile buluşmaktan dolayı çok mutluyuz ve gururluyuz. Tıp Dünyasında bilimsel bir dergi ile yer almak doğal olarak Ortadoğu bünyesinde yer alan bizleri heyecanlandırmaktadır. Amacımız, bilime katkı sağlayan tıbbi çalışmalarını Dergimiz aracılığı ile kamuoyuna duyurmak ve bu yöndeki çalışmalarını teşvik etmektir.

Başlangıçlar hep zorluklar içerir, her şeyin ilki zordur. Bunun bilincinde olarak ilk sayımızda azami özen göstermeye çalıştık. Ulaşabildiğimiz meslektaşlarımızın desteği ile Yayın Yürütme Kurulunu ve Danışma Kurulunu teşkil ettik. Bundan sonraki çalışmalarımızda bu desteğin artarak devam edeceğinden eminiz. Katkısı olan bütün arkadaşlarıma camiamız ve Yayın Yürütme Kurulu adına teşekkür ediyorum.

Ortadoğu Tıp Dergisi ilk etapta bütün tıbbi branşları kapsayan bir çalışma içinde olacaktır. Tıbbın her dalından akademik çalışmayı yayınlamaya devam edeceğiz. Yayıncılıkta daha sonraki hedefimiz branşlara göre bilimsel dergi çıkarmak, bu dergilerin istikrarlı ve kaliteli olmasını sağlamak, Türk Dizinine girmesini temin etmek, ardından index medicusta yer almaya çalışmak olacaktır.

Yayın hayatımızda her zaman haklı eleştiriye açık olacağız, olumlu katkınızı teşekkürle değerlendireceğiz. Güzel işlerin elbirliği ve dayanışma ile gerçekleşeceğinin bilincindeyiz. Ekip çalışma ruhunu daima etkin tutmaya kararlıyız. **Ortadoğu Tıp Dergisi**, "işte bu bizim dergimiz" diyebileceğiniz bir vasıfta olacaktır. Bu dergide insan kendisine uygun bir yer bulacaktır. Hedefimiz, çalışma disiplini bozmadan, bilimsel kaygılara özen göstererek Türk Hekimine ve Türk Tıbbına hizmet etmektir.

Başarılı bir yayın hayatı dileyerek bütün okuyucuları saygı ve sevgi ile selamlıyorum.

Prof. Dr. Mustafa ALTINBAŞ

Editör

FOLİKÜLER TİROİD KARSİNOMUNUN NADİR ENDOBRONŞİAL METASTAZI; SENKRONİZE STERNUM VE VERTEBRA METASTAZI: BİR OLGU SUNUMU

ARARE ENDOBRONCHIAL METASTASES OF FOLLICULAR THYROID CARCINOMA: SYNCHRONOUSLY WITH STERNAL AND VERTEBRAL METASTASES: A CASE REPORT

*Koray Aydoğdu, *Göktürk Fındık, **Yetkin Ağaçoğlu, * Sadi Kaya

*Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye

**Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji bölümü, Ankara, Türkiye

Özet

27 yaşında bayan hastada 1999 yılında yapılan bilateral total tiroidektomiden 8 yıl sonra ortaya çıkan ve çok nadir görülen endobronşial metastaz ve eşzamanlı olarak sternum ile vertebra metastazını sunduk. Foliküler tiroid karsinomunun akciğer ve kemiğe olan uzak metastazları tiroidin diğer kanserlerine göre daha sıktır. Foliküler tiroid karsinomu en sık 45-49 yaşları ile 60-70 yaşlarında görülmektedir. Foliküler tiroid karsinomunun endobronşial metastazı ve eşzamanlı sternum ile vertebra metastazı literatürde oldukça nadir bildirilmiştir.

Anahtar Kelimeler

Tiroid foliküler kanseri, endobronşial, sternum ve vertebra metastazı

Abstract

We described an endobronchial metastases of thyroid follicular carcinoma synchronously with sternum and vertebra metastases in a 27 years old women, 8 years after bilateral total thyroidectomy. Distant metastases of thyroid follicular carcinoma such as lung and bone are more often compared with the other types. Follicular thyroid carcinoma occurs most often in patients between the ages 45-49 years and 60 -70 years. An endobronchial metastases synchronously sternum and vertebra metastases is not reported in the literature so far.

Key Words

Thyroid follicular carcinoma, endobronşial, sternum and vertebra metastases

Olgu Sunumu

27 yaşındaki bayan hasta, 1999 yılında multinodüler guatr nedeniyle bilateral total tiroidektomi operasyonu geçirmiş, patolojik olarak foliküler tiroid karsinomu tanısı almış. Postoperatif komplikasyon gelişmeyen hasta takibe alınmış. Hastamız, 5 yıl gibi uzun bir süre hiçbir şikayetin olmaması gerekçesiyle kontrollerine gelmemiş. Hasta 2004 yılında boyun sağ yanında şişlik gelişmesi üzerine hastaneye başvurmuş. Yapılan boyun ultrasonografisinde, tiroid sağ lob lojuna uyan bölgede 29 ve 28 mm çaplarında, 2 adet nodül tesbit edilmiş. Tiroid sintigrafisinde, tiroid bezi dışında aktivite tutulumu saptanmamış. Ocak 2004'de kalan tiroid dokusu ekstirpasyonu ve juguler lenf nodlarına pick up operasyonu yapılmış. Ameliyat sonrası patoloji sonucu foliküler tiroid karsinomu ve metastatik juguler lenf nodlarında olarak raporlanmış. Ameliyattan iki hafta sonra yapılan iyot-131 ile tüm vücut taramasında herhangi bir aktivite tutulumu izlenmemiş ve takibe alınmış.

İkinci ameliyattan 1 ay sonraki boyun ultrasonografisinde, sağ servikal üst anteriorda yaklaşık 11 mm çapında lenfadenopati ile uyumlu alan saptanmış ve yapılan Tc-99 vücut sintigrafisinde metastaz düşündürülen tutulumlar izlenmemiş. Altı ay sonra, yapılan iyot-131 ile tüm vücut taramasında boyunda tiroid lojunda her iki lob lokalizasyonunda, sağda submandibuler bölgeye uzanan multipl odakta fokal aktivite tutulumları izlenmesi üzerine, 75 mci iyot-131 tedavisi verilmiş. Tedaviden 6 ay sonra yapılan kontrol iyot-131 ile tüm vücut taramasında herhangi bir patolojik tutulum izlenmemiş. İkibinaltı yılında, sorunsuz bir gebelik dönemi geçiren ve normal doğum yapan hastamız, doğumdan 8 ay sonra öksürük, nefes darlığı ve ateş şikayetleriyle başvurduğu başka bir klinikte pnömoni tedavisi almış. Fakat tedavi ile kliniği düzelmeyince, akciğer bilgisayarlı tomografisi çekilmiş ve akciğer sağ alt lob bronşunu çevreleyen kitle imajı izlenmiş (Figür 1-1A). Hasta, göğüs cerrahisi kliniğimize refere edilmiş.

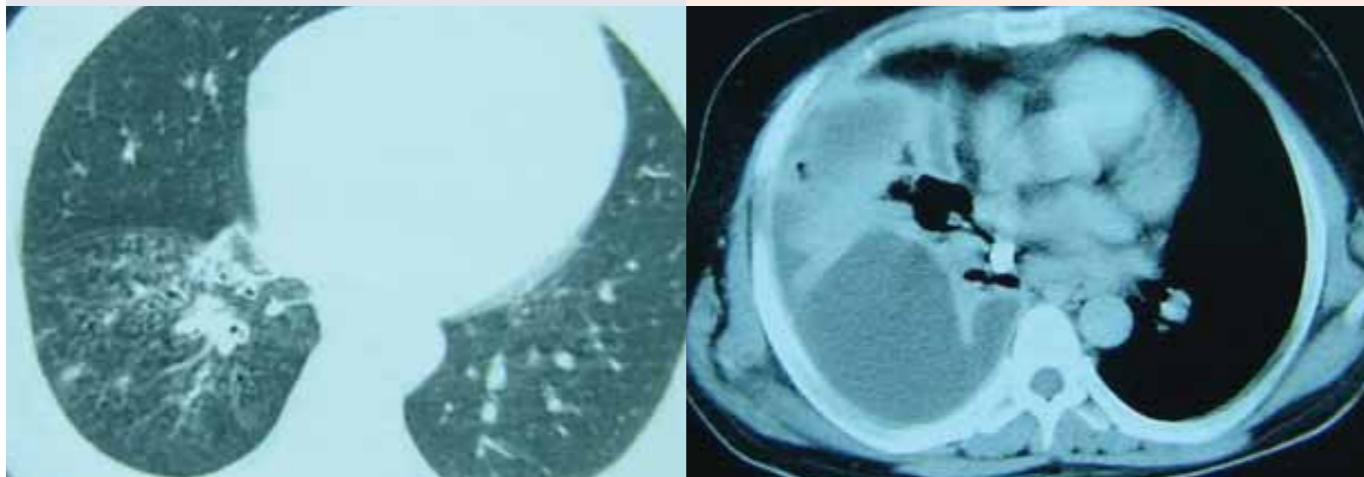
Kliniğimize başvurusunda, fizik muayenesinde sağ akciğerde dinlemekle ronküs almıyordu. Labaratuvar test sonuçları normaldi. Hastaya öncelikle bronkoskopi uygulandı. Bronkoskopide sağ alt lob bronşunda yerleşmiş endobronşial lezyon izlendi. Bu lezyondan alınan biyopsinin patolojik değerlendirme sonucu folliküler tiroid karsinomu metastazı olarak raporlandı. Bunun üzerine hastamıza olası uzak metastazları tespit etmek amacıyla pozitron emisyon tomografi (PET-CT) çekildi. PET-CT'de boyun sağ yanında tiroid dokusuyla uyumlu olabilecek aktivite tutulumu (SUV-max değeri 2.32), sağ akciğer alt lob posterior bazal kesimde artmış tutulum (SUV-max değeri 5.43), korpus sternumda, L2 ver-

tebrada ve T5 vertebrada artmış tutulumlar olarak raporlandı (Figür 2-2A). Endokrinolojik konsültasyon sonrasında yeniden iyot ablasyon tedavisi uygulandı. Tedavi sonrasında, hastaya yapılan PET-CT'de, önceden saptanmış olan vertebra ve sternum metastazlarının kaybolmasına rağmen, akciğerdeki lezyonda aktivite artışının devam ettiği izlendi. Endobronşial lezyonu değerlendirilmesi için yapılan bronkoskopide, endobronşial lezyonun sebat ettiği gözlemlendi (Figür 3). Endobronşial lezyon nedeniyle konsolide olan alt lobu ve mevcut tümörü çıkarma amaçlı cerrahi rezeksiyon planlandı. Ancak, preoperatif hazırlık aşamasındaki serum tiroid hormon seviyelerinin çok yüksek olması nedeniyle henüz ameliyat edilemedi.

Tartışma

Foliküler tiroid karsinomu (FTC), papiller tiroid karsinomundan (PTC) sonra ikinci sıklıkta görülen tiroid kanseridir [1]. FTC'nin kadın ve erkekte görülme oranı 3.3\1.0 şeklinde olup sıklıkla 45-49 ve 60-70 yaş aralığındaki insanlarda görülür [1]. Hastalar sıklıkla ileri yaş grubundan olup genellikle non toksik multinodüler guatr, soliter tiroid nodül ve endemik guatr öyküleri vardır [1].

FTC'nin uzak metastaz yapma insidansı diğer diferansiyel tiplere göre oldukça yüksektir [2]. Ayrıca tümörün histolojik tipi, invazyon derecesi ve tümör rekürrensini sağ kalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Literatürde minimal invazyon gösteren (sadece kapsül invazyonu) FTC'nin damar invazyonu ve kapsül invazyonu gösteren FTC ile 10 yıllık sağ kalım oranları karşılaştırıldığında, %97.8 e karşılık %80 oranında olduğu bildirilmiştir. Fakat bu iki grubun 10 yıllık sağ kalım ise daha geniş invazyon gösteren FTC'lerin 10 yıllık sağ kalım oranlarının %37.5 olması nedeniyle çok daha iyidir [1]. Uzak metastazların ortaya çıkma insidansı 45 yaş üzeri hastalarda artmaktadır. Fakat bizim hastamız 27 yaşında idi. FTC'ler genellikle PTC'ye göre daha agresif tümörlerdir. PTC'ler daha sık lenf nodu metastazı yaparken beyin, akciğer, sürrenal ve kemik gibi uzak organ metastazları FTC'de çok daha sık görülür. Uzak metastazlar genellikle hematojen yayılımla olmaktadır. Kemik metastazları genellikle vertebra, sternum, pelvis, uzun kemikler ve kostalara olur [3, 4]. Literatürde, FTC'nin endobronşial metastazı ise oldukça nadir bildirilmiştir [5]. FTC'nin uzak metastazlarına uygulanacak tedavi yaklaşımı belirgin değilken, lokalize tümörde öncelikle en blok lenf nodu diseksiyonunu da içeren tiroidektomi seçilecek tedavi yaklaşımıdır. Cerrahi sonrasında, iyot-131 tüm vücut sintigrafisi ile aylık, altı aylık ve yıllık takiplerin yapılması önerilmektedir. Eğer rezidü tiroid dokusu veya metastaz bulguları tespit edilmesi durumunda,





iyot-131 ablasyon tedavisi verilebilir. Ayrıca süpresif dozda tiroksin tedavisi de önerilmektedir. Uzak metastazların ve rekürrenslerin takibinde serum tiroglobulin değerleri, bir marker olarak kullanılmaktadır. Ayrıca tedavinin etkinliği iyot-131 ile yapılan vücut sintigrafileri ve standart grafiplerle değerlendirilebilir [1, 6].

Sunduğumuz olgu, 27 yaşında genç bir hasta olması ve çok nadir görülen endobronşiyal metastazına, sternum ve vertebra metastazlarının eşlik etmesi özelliklerinden dolayı oldukça ilginçtir. Hastamızda görüldüğü üzere, postoperatif 7 yıl sonra uzak metastazların ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Diğer metastatik lezyonların aksine, endobronşiyal metastatik lezyonun iyot ablasyon tedavisine dirençli olması da ilginç ve önemli bir bulgudur. Bu şekilde, radyoaktif iyot tedavisine dirençli lezyonlarda olduğu gibi, endobronşiyal lezyon varlığında cerrahi rezeksiyon tek tedavi seçeneği gibi görünmektedir. Hastamıza endobronşiyal metastatik lezyon ve bu lezyona sekonder sağ alt lobdaki irreversibl değişiklikler nedeniyle sağ torakotomi ve alt lobektomi planlanmış olmasına rağmen preoperatif değerlendirmede hipertiroidizm olması nedeniyle, cerrahinin bir süre sonra yapılması planlandı. Literatürde nadir ve ilginç bir metastatik davranış / görüntü olması nedeniyle, cerrahi rezeksiyon ve postoperatif patolojik değerlendirmeyi yapmadan, olguyu öncelikle yayınlamak istedik. Cerrahi sonrası hastamız okuyuculara tekrar takdim edilecektir.

Legends

FIGURE 1-1A: Sağ alt lob bronşunu çevreleyen kitle imajı

FIGURE 2-2A: sağ akciğer alt lob posterior bazal kesimde artmış tutulum ,korpus sternumda, L2 vertebrada ve T5 vertebrada artmış tutulumlar.

FIGURE 3: Sağ alt lob bronşunda endobronşiyal lezyon.



Mutluluk Sağlıkla Başlar...

Tüm Branşlarda
Uzman Hekim Muayenesi
Ameliyathane
Tüm Radyolojik Tetkikler

İletişim
478 28 28

Kaynaklar

1. D'Avanzo A, Treseler P, Ituarte PH, et al. Follicular thyroid carcinoma: histology and prognosis. *Cancer*. 2004 Mar 15;100(6):1123-9.
2. Lin JD, Chao TC, Hsueh C. Follicular thyroid carcinomas with lung metastases: a 23-year retrospective study. *Endocr J*. 2004 Apr;51(2):219-25.
3. Chakroborty DK, Bhattacharjee PK, Ray D, et al. Follicular carcinoma of thyroid with synchronous bony and soft tissue metastases. *J Indian Med Assoc*. 2003 May;101(5):316-7
4. Eroglu A, Karaoglanoglu N, Bilen H et al. Follicular thyroid carcinoma: metastasis to the sternum, 13 years after total thyroidectomy. *Int J Clin Pract*. 2006 Nov;60(11):1506-8.
5. Ulger Z, Karaman N, Piskinpaşa SV, et al. Endobronchial metastasis of thyroid follicular carcinoma. *J Natl Med Assoc*. 2006 May;98(5):803-6.
6. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Aug;91(8):2892-9. Epub 2006 May 9

TETRASİKLİNE BAĞLI GELİŞEN ÖZEFAGUS ÜLSERİNDE DİSPLAZİ BULGUSU: VAKA SUNUMU

Akif ALTINBAŞ*, İlhami YÜKSEL*, Fuat EKİZ*, Murat DEVECİ*, Ömer BAŞAR*, Oğuz ÜSKÜDAR*, Zahide ŞİMŞEK*, Osman YÜKSEL*

* Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği

Özet

İlaç kullanımına bağlı gelişen özefagus hasarları nadir değildir. Ancak, tetrasikline bağlı gelişen ve ilacın kesilmesi ile düzelen, histopatolojik incelemesinde hafif displazi odağı tariflenen özefagus ülseri oldukça ender görülür. Bu vaka ile ilaç kullanım öyküsü olan hastada tespit edilen özefagus ülserine yaklaşım, yapılan biyopsi örneklemesinin de her zaman tanı ve tedavide yol gösterici olmayabileceği tartışıldı.

Anahtar Kelimeler

Displazi, Özefagus ülseri, Tetrasiklin.

Abstract

Drug induced oesophageal injury is not a rare entity. However, an oesophageal ulceration with a low grade displasia related with tetracyclin use, and the total recovery after a cessation of the drug is uncommon. We try to discuss the management of the patient with oesophageal ulceration whom have a history of a drug use, and the histopathological examination could not be always a guide in the diagnosis and the treatment.



Giriş

Tetrasiklin, jinekoloji, dermatoloji ve gastroenteroloji pratiğinde tercih edilen bir antibiyotik olma özelliğini korumaktadır. Özellikle tetrasikline bağlı olmak üzere ilaçlara bağlı gelişen özefajit vakaları ve nadiren de ilaçların yol açtığı özefagus ülserleri bildirilmektedir (1). Ancak ilaç nedeni gelişen bu ülserlerin histopatolojik değerlendirmesinde displazi bulgusu bildirilmemiştir. Biz, tetrasikline bağlı gelişen özefagus ülserinden alınan biyopsi sonucunda displazi görülen bir vaka sunacağız.

Vaka Sunumu

Hastanemize yutma güçlüğü şikayeti ile 45 yaşında bir bayan hasta başvurdu. Anamnezinde kilo kaybı, sigara içimi, kostik madde maruziyeti olmayan hastamızın pelvik inflamatuvar hastalık tanısıyla tetrasiklin tedavisi aldığı ve şikayetlerinin bu tedavinin ikinci gününde başladığı öğrenildi. Hastaya yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisinde (ÖGD) özefagus 33. cm'de lümenin ¾'ünü saran, mukozadan kabarık, üzeri ülser 2 cm boyutunda bir lezyon izlendi. Alınan biyopsi sonucunda fokal bir alanda hafif bir displazi odağı tespit edildi. Anemi veya sedimentasyon yüksekliği olmayan hastaya yoğun proton pompa inhibitörü ve alginik asit tedavisi başlandı. 15 günlük tedavi sonrasında yapılan kontrol ÖGD'de özefagustaki tariflenen ülserin olduğu bölgede sadece milimetrik bir erozyone alan dikkati çekti. Bu bölgeden alınan biyopsi örneğinde ise displazi tespit edilemedi. Medikal tedavisine devam edilen hastanın 3. Ayda yapılan ikinci kontrol ÖGD'de özefagus mukazasının tamamen normal olduğu görüldü.

Tartışma

Kesin bir epidemiyolojik veri elimizde olmamasına rağmen özellikle anti-inflamatuvar (ör. aspirin) ve antibiyotikler üzere (ör. tetrasiklin, doksisisiklin, klindamisin, telitromisin) 80'den fazla ilacın özefagusta hasara yol açtığı bildirilmekle birlikte ilaçlara bağlı gelişen özefajite veya özefagus ülserlerine yol açan etmenler tam olarak aydınlatılmamıştır (2). İlaçların bol su ile ve oturur pozisyonda içilmesi tavsiye edilmektedir. Hatta özefagus hasarına yol açma riski yüksek olan alendronat gibi ilaçların alımı sonrası 30 dakika oturur pozisyonda kalmak önerilmektedir (4).

İlaçlara bağlı gelişen özefagus hasarları, sıklıkla son 1

hafta içinde ilaç kullanım öyküsü olan hastalarda disfaji, retrosternal yanma / ağrı ile kendini göstermektedir (1). ÖGD, bu hastalarda özefagus hasarını gösterecek en duyarlı tetkiktir. Dıştan fizyolojik basılar nedeniyle (arkus aorta ve sol atrium basısı) akımın en yavaş olduğu orta özefagus bölgesi ilaçlara bağlı özefagus hasarı açısından en riskli alan olarak değerlendirilmektedir (5).

Tedavide hastalığa sebep olan ilaç kesilip yüksek doz proton pompa inhibitörü kullanılan hastalarda 2-7. günlerde şikayetlerin azaldığı, 2-4 hafta içinde ise endoskopik bulguların tamamen kaybolduğu gözlemlenmiştir (3).

İlaç kullanımına bağlı (ör. alendronat) özefagus malign ülserini taklit eden, ancak histopatolojik incelemede displaziye rastlanmayan olgu da bildirilmiştir (4). Sıklıkla bu tür özefagus ülseri ve / veya özefajitlerinden alınan biyopsilerde orta- şiddetli akut inflamatuvar değişiklikler tespit edilmektedir (3). Histopatolojik değerlendirmede yoğun inflamasyonun olduğu alanlarda aşırı mitoz ve atipik hücre formasyonları görülmesi nedeniyle sonucun yanlışlıkla hafif bir displazi odağı olarak değerlendirilebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu vakada, özefagus ülserine yol açabilecek bir ilaç kullanılan hastalarda histopatolojik incelemede displazi tespit edilse bile tanıya çekinceli yaklaşımın uygun olacağını, maligniteyi düşündürecek başka ek bir bulgu yok ise medikal tedavi ile birlikte 10-15 gün sonra ÖGD kontrolü yapmak uygun bir yaklaşım olabilir.

Kaynaklar

- Morris TJ, Davis TP. Doxycycline-induced esophageal ulceration in the U.S. Military service. Mil Med. 2000 Apr;165(4):316-9.
- Büyükerberber M, Demirci F, Savaş MC, Kis C, Gülşen MT, Koruk M. Pill esophagitis caused by telithromycin: A case report. Turk J Gastroenterol 2006; 17 (2): 113-115.
- Kadayıfci A, Gulsen MT, Koruk M, Savas MC. Doxycycline-induced pill esophagitis. Diseases of the Esophagus (2004) 17, 168-171.
- de Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. N Engl J Med. 1996 Oct 3;335(14):1016-21.
- Bozmyski E M, Isacs K L. Miscellaneous Diseases of the Esophagus. In: Yamada, T, (ed.) Textbook of Gastroenterology, 2nd edn. Philadelphia: Lippincott, 1995; 1283-302.

PARKİNSON HASTALIĞINDA NON-MOTOR SEMPTOMLAR

Bilge KOÇER*, Selçuk ÇOMOĞLU**

* Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Nöroloji Kliniği, Uzman Doktor

** Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Nöroloji Kliniği Şefi, Doçent Doktor

Özet

Parkinson hastalığının motor semptomlarının iyi bilinmesine karşılık, non motor semptomları klinisyenler tarafından farkedilmeyebilir ve sıklıkla tedavisiz kalabilmektedir. Parkinson hastalığının non motor semptomları sadece hastalığın ilerlemiş evrelerinde ortaya çıkmaz aynı zamanda hastalığın erken evrelerinde de görülebilir ve motor semptomların ortaya çıkışına öncülük edebilir. Bu gözden geçirme yazısında Parkinson hastalığının non motor semptomlarını, bu semptomların dopaminerjik temelini ve tedavi stratejilerini inceledik.

Anahtar kelimeler

Non motor semptomlar, Parkinson hastalığı, tedavi



Abstract

Although the motor symptoms of Parkinson's disease are well known, the non motor symptoms of this disorder are under-recognised by clinicians and frequently they remain undertreated. Non motor symptoms of Parkinson's disease occur not only in advanced disease but also in early stages and some symptoms might precede the expression of motor symptoms. In this review we investigated that non motor symptoms of Parkinson's disease, their dopaminergic basis and also treatment strategies of these problems.

Key words

Non motor symptoms, Parkinson's disease, treatment



Giriş

Parkinson hastalığının (PH) motor bulguları geçmişten günümüze kadar oldukça iyi tanımlanmıştır, buna karşılık, non motor semptomlar (NMS) üzerinde daha az durulmuş ve hastaların yaşam kalitesi üzerindeki etkileri maalesef ihmal edilmiştir. PH'nda NMS'lar %62 sıklıktadır ve hasta yaşam kalitesinde önemli rolü vardır. Çoğu hasta bu semptomların PH ile ilişkili olabileceğinden habersiz olduğundan bu şikayetlerini sağlık çalışanlarına her zaman bildirmeyebilir. Klinisyenler tarafından da yeterli sorgulanmadığında NMS'lar tedavisiz kalabilir ve sonuçta yaşam kalitesi olumsuz etkilenir (1-5).

PH'nda NMS'lar sadece ilerlemiş hastalıkta görülmez, PH'nın premotor fazında, erken evrelerde, kısacası herhangi bir evrede ortaya çıkabilir. Özellikle olfaktor defisit, REM uyku davranış bozukluğu, konstipasyon ve depresyon gibi bulgular bazen hastalar PH tanısı almadan da ortaya çıkabilir ve bu nedenle hastalık açısından risk altındaki popülasyonu tespit etmede belirleyici olabilir (1,2,4,5,6).

NMS'ların ortaya çıkışı PH'ndaki Lewy cisim patolojisinin progresyonu ile koreledir, ancak bazıları antiparkinson tedavinin yan etkisi olarak da ortaya çıkabilir. Motor etkilenme ancak substansiya nigra pars kompaktadaki dopaminerjik nöronların ağır kaybı gelişince ortaya çıkarken, NMS'lar olfaktor bulbus ve alt medullada Lewy cisim birikimi ve hücre ölümü olmaksızın nöronal disfonksiyon ile koreledir. Substansiya nigra pars kompaktada, ventral tegmental alan ve hipotalamus beyinde anahtar dopaminerjik alanlardır. Bu bölgelerden çıkan aksyonlar mezokortikal, mezolimbik, nigrostriatal ve tüberoinfundübül dört ana yola projekte olurlar. Bu yollar kognisyon, uyku ve ağrı gibi NMS'ların ortaya çıkışı da önemlidir (1,3,6).

Bu makalede PH'ndaki bazı NMS'ları, bunların dopaminerjik temelini, bu semptomların dopaminerjik tedavi yanıtlarını ve diğer tedavi stratejilerinin etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

1) PSİKİYATRİK SEMPTOMLAR

Depresyon, PH'nda en sık rastlanan psikiyatrik bozukluktur, hastaların %10-45'ini etkiler, erken kognitif değişikliklere işaret edebilir. Limbik sistemde dopaminerjik, serotoninergic ve norepinefrinerjik yolların kombine disfonksiyonu sonucudur. PH'ndaki depresyonun tedavisinde levodopa ve dopamin agonistlerini içeren tedavi-

lerin kullanılması girişimleri mevcuttur. Pramipeksolün PH depresyonunda, limbik dopamin D3 reseptör agonizması üzerinden antidepresan etkinliği gösterilmiştir. Dopamin D3 reseptör agonisti olan pergolidin de benzer antidepresan etkisi mevcuttur. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) PH depresyonunu tedavi etmede yan etkilerinin azlığı dolayısı ile sık kullanılır, ancak MAO-B inhibitörleri ile kullanımında fatal serotonin sendromuna yol açabileceği akılda tutulmalıdır. Trisiklik antidepresanlar (amitriptilin, desipramin ve nortriptilin) da PH depresyonu tedavisinde etkilidir ancak ortostatik hipotansiyon, kognitif kötüleşme gibi antikolinergic yan etkileri kullanımlarını sınırlandırmaktadır (1,2,3,5,6).

Anksiyete bozuklukları, jeneralize anksiyete, panik atak ve sosyal fobiyi kapsar, hastalığın prelinik bulgusu olabilir ve hastaları %60'a varan oranlarda etkileyebilmektedir. PH ile ilişkili spesifik nörobiyolojik veya nöropeptid anormalliklerin bir sonucudur. Sıklıkla depresyon ve motor dalgalanmalarla beraber bulunur, 'wearing off' un bir parçası olarak dopamin bağımlı bir olay olarak ortaya çıkabilir ve dopaminerjik tedaviden fayda görebilir. Bazı hastalarda ise ciddi anksiyete dopaminerjik durumdan bağımsız olarak altta yatan sabit bir problem olarak kalabilir ve tedaviden fayda görmeyebilir (1,5,6).

Apati çevreye karşı ilgisizlik, uyarılara kayıtsız kalma ve duygulanım azalması durumudur. PH'nda depresyonla beraber veya depresyon olmaksızın görülebilen spesifik bir semptomdur. Dopaminerjik bir temel muhtemeldir ancak dopaminerjik tedaviden fayda görmeyebilir. Bazı yazarlar limbik bölgede dopamin defektine, frontal subkortikal bağlantıların disfonksiyonuna dikkat çekmektedir. Dopaminerjik tedaviye yanıt verebilir (1,5).

Uzun dönem antiparkinson tedavi alan hastaların %20-30'unda hallüsinasyonlar ortaya çıkabilir. Demans, ileri yaş, hastalık süresi, hastalığın şiddeti, depresyon ve uyku bozuklukları hallüsinasyon gelişimi için risk faktörleridir. Görsel hallüsinasyonlar ön planda görülmekle beraber işitsel, taktil, olfaktor ve gustatuar hallüsinasyonlar da görülebilir. Çoğu antiparkinson ajan hallüsinasyonları kötüleştirir, ancak psikoz hastalığın nörodejeneratif prosesinin bir parçası gibi görünmektedir. Psikozlu Parkinson hastalarında nöropatolojik incelemelerde parahippokampus, amigdala, frontal, temporal ve parietal loblarda yüksek konsantrasyonlarda Lewy cisimcikleri gösterilmiştir. Tedavide ilk planda dopaminerjik tedavinin



azaltılması önerilir. Sırası ile antikolinergikler, amantadin, MAO-B inhibitörleri kesilir, yeterli etki sağlanamazsa dopamin agonistleri ve levodopanın da kesilmesi gerekebilir. Bazı olgularda PH'daki antipsikotik etkinliği dolayısıyla klozapin ilk seçenektir, ancak fatal agranulositoz potansiyeli nedeni ile düzenli nötrofil sayımı yapılmalıdır. Ketiapin, PH'ndaki hallüsinasyonlar için güvenli ve etkili bir ajandır, yaygın kullanımına rağmen placebo kontrollü çalışmalarda etkinliği gösterilememiştir. Olanzapin ve risperidon, PH'nda motor fonksiyonu kötüleştirdiğinden dolayı antipsikotik tedavide kullanılmamalıdır (3,5,6,7).

II) KOGNİTİF DİSFONKSİYON VE DEMANS

İlerlemiş PH'nın sık görülen bulgusudur (%40), normal populasyona göre PH'nda demans sıklığı altı kat artmıştır. İleri yaş ve ciddi motor semptomların olması, akinetik rijid form, aksiyal tutulum, hallüsinasyon varlığı, psikoz, demans gelişiminde risk faktörleridir. Frontal diseksekütif sendrom olarak prezente olabilir, hastaların vizüospasial defisitleri olabilir. Ayrıca apati, bradifreni, problem çözme güçlüğü ve dikkat dalgalanmaları da görülmektedir (1,3,5,6).

PH'da erken evre kognitif değişiklikler kaudat ve kortikostriyatal yolların etkilenmesi sonucu olur. Dopaminerjik tedavinin PH ile ilişkili kognitif disfonksiyonu düzelttiğine dair veriler olmakla beraber, ilerlemiş PH olan hastalarda kognitif fonksiyonunu kötüleştirebilir. PH demansı tedavisinde kolinesteraz inhibitörlerinin rivastigmin ve donepezilin kognitif fonksiyon ve davranışsal semptomları düzeltici etkilerinin olduğu gösterilmiştir (1,3,5,6).

III) UYKU BOZUKLUKLARI

Dopaminin uyku-uyanıklık döngüsünde rolü vardır. Uyku bozuklukları PH olan hastaların üçte ikisinde görülebilir, yaşam kalitesini olumsuz etkiler. PH'ndaki uyku problemleri dopamine duyarlı olabilir, dopaminerjik ilaçlar düşük dozlarda yavaş dalga REM uykusunu başlatabilir, yüksek dozlarda ise yavaş dalga ve REM uykusunu azaltabilir, uyanıklığı indükler (1,3,5,6).

PH'nda uykuya dalma ve uykuyu sürdürme güçlüğü sıkıdır. Uykuya dalma güçlüğü PH'nın kendisine bağlı olmasına karşılık, uykuyu sürdürme güçlüğü nokturnal akineziler, off durumu ile ilişkili motor ve NMS'lara (nokturi,

restless legs sendromu, periyodik ayak hareketleri) bağlı olabilir (1).

Uykuda periyodik ayak hareketleri ve restless legs sendromu (RLS) birbirleri ile sıkıca ilişkili ve her ikisi de dopamine duyarlıdır. RLS başlangıç tedavisinde dopamin agonistleri ilk seçenektir. Akatizi, akinetik rijid fenotipteki ileri evre PH'da siktir. Mezokortikal dopamin yollarındaki değişiklikler üzerinde durulmaktadır. Akatizi dopaminerjik tedaviye yanıt verebilir ancak bazen klozapin gibi spesifik tedaviler gerekebilir (1,3,5,8).

REM uyku davranış bozukluğu, tipik olarak canlı ve çoğunlukla korkutucu rüyalar ve kabuslarla karakterize parasomnilerdir. Bunlar paradoksik olarak REM uykusu sırasında basit veya kompleks hareketlerle birlikte PH olanlarda REM uyku davranış bozukluğu %40'a varan oranlarda motor semptomlara öncülük edebilir. Bu bozukluk alt beyin sapı nükleuslarının dejenerasyonu ile ilişkilidir. Kontrollü çalışmalarla doğrulanmış olmasa da bir çalışmada pramipeksolün faydalı etkilerinden bahsedilmiştir. Levodopa da açık etiketli çalışmalarda etkili gibi görünmektedir. Klonazepam muhtemelen en etkili tedavidir. Gabapentin ve melatoninin kullanıldığı vaka bildirimleri de mevcuttur (1,2,3,5,6).

Artmış gündüz uykululuğu, PH'nda %15-50'ye varan oranlarda görülebilir ve PH'nın prelinik markeri olabilir. Ayrıca PH olan hastalar ani uyku ataklarından yakınıdır, klinik takipte sorgulanması güvenlik açısından önemlidir. Dopaminerjik tedavi ile ilgili olduğu düşünüldüğünden mümkünse dopaminerjik tedavinin azaltılması önerilir. Modafinilin de artmış gündüz uykululuğunda etkili olabileceği gösterilmiştir (2,3,5,6).

IV) OTONOM SEMPTOMLAR

PH'nda mesane detrusör kas aşırı aktivitesi siktir ve klinikte urgency şeklinde görülür. Dopaminerjik tedavi sonuçları kafa karıştırıcıdır, detrusör kas aşırı aktivitesini kötüleştirebilir veya iyileştirebilir. Detrusör hiperrefleksi, antikolinergiklerden oksibütinin ile tedavi edilebilir ancak kognitif kötüleşme, hallüsinasyonlar ve ortostatik hipotansiyona yol açabilir. Mesaneye Botulinum Toksin uygulamaları da mesane kapasitesi ve kontrolünü iyileştirir (1,3,5,6).

PH olan hastalarda nokturi %62 oranında bildirilmiştir. Açık etiketli çok merkezli bir çalışmada PH'nda nokturi

ride transdermal rotigotinin faydalı etkileri bildirilmiştir. Nokturi de dopaminerjik tedavinin kontrollü çalışması yoktur (1).

Eretil disfonksiyon, libido kaybı veya hiperseksüalite şeklinde bozukluklar PH'nda sık görülür. Santral sempatik nöronların ve postgangliyonik liflerin nöronal dejenerasyonu ile ilgili olabilir. PH'nda erektil disfonksiyon ve libido kaybı üzerine dopaminerjik ilaçların etkisi ile ilgili klinik çalışma yoktur. Dopamin agonistlerinin yan etkisi olarak libido artışının farkına varılmıştır. Levodopa tedavisi sırasında da hiperseksüalite gelişebilir. Apomorfın penil ereksiyona neden olur, PH'na bağlı erektil disfonksiyonda çalışılmıştır. Sildenafil sitrat, PH ile ilişkili erektil disfonksiyonda etkili ve güvenilir ancak ortostatik hipotansiyonu ortaya çıkarabilir (1,5,6).

Ortostatik hipotansiyon, erken evrede enderdir, ileri evrelerde görülür. Dopaminerjik tedaviler ile daha komplike olabilir. Tuz alımı, elastik çoraplar, fludrokortizon, midodrin ve droksidopa ile tedavi edilebilir (5,6,7).

Terleme artışı, plazma levodopa dalgalanmalarının sonucu olarak ortaya çıkar, örneğin tepe dozu diskinezileri artmış terleme ile birlikte olabilir. Tedavisinde sabit plazma levodopa seviyelerini sağlamak gerekir (6).

Gastrointestinal semptomlar, özellikle de konstipasyon



PH'nda sık rastlanan bir özelliktir ve motor semptomlardan önce ortaya çıkabilir. Hastaların %80'inden fazlasında gastrointestinal transit zamanı uzar. Kolonik sempatik denervasyon ve myenterik plexusun Lewy cisim patolojisine bağlıdır. Apomorfın anorektal disfonksiyonu düzeltir bu da PH'na sekonder defekasyon anormalliklerinin bir parça dopamin defektine bağlı olduğunu düşündürür. İntrajejunal levodopa infüzyonunun ileri evre PH'nda konstipasyonda düzeltici etkileri bildirilmiştir. Klasik laksatifler kullanılabilir ama uzun süreli tedavi önerilmez (1,2,3,5,6).

Bulantı, genellikle dopaminerjik tedavinin yan etkisidir, PH olan hastalarda area postrema'nın stimülasyonu sonucu ortaya çıktığına inanılır (6).

Disfaji, hastalığın ilerlemiş aşamalarında daha sık ortaya çıkmaktadır, aspirasyona neden olabileceğinden önemlidir. Çok ağır hastalarda gastrotomi ile beslenme gerekebilmektedir (9).

Siyalore, saliva artışının sonucu değildir, yetersiz ve azalmış yutmaya bağlıdır. Botulinum toksin uygulamaları etkilidir (3,5).

V) DUYUSAL SEMPTOMLAR

PH'nda %90'a varan oranlarda olfaktor disfonksiyon bildirilmiştir, PH'nda prelinik belirleyicidir, hastalığın motor semptomlarından önce ortaya çıkabilir. Hipoosmi, genetik PH'nda siktir ve LRRK2 mutasyonu ile ilişkilidir. Ayrıca hipoosminin tespit edilmesi PH ile, vasküler parkinsonizm, progresif supranükleer palsi ve kortikobazal dejenerasyon gibi parkinsonizm durumlarını ayırt etmede faydalı olabilmektedir (2,3,5,6,10,11,12).

Dopamin, spinal kord, talamus, periaquaduktal gri cevher, bazal ganglionlar ve singulat korteksi içeren sinir sisteminin çeşitli seviyelerinde ağrıyı kontrol eder. PH'nda açıklanamayan ağrılar NMS kompleksinin majör componentidir. Bir çalışmada PH olan hastalarda %29 ağrı bildirilmiştir. Son bir çalışmada %62 en az bir form kronik ağrı bildirilmiştir. PH'nda ağrıyı kategorize eden çeşitli sınıflamalar vardır. Ağrının distonik ve non distonik olduğunun ayırt edilmesi önemlidir, distonik ağrı subterapodik levodopa seviyeleri ile ilişkilidir. Ayrıca santal ağrı, sekonder kas iskelet kaynaklı ağrılar olabilir (1,3,5,6).



PH'nda renk ve kontrast ayırımı etkileyen görsel etkilim, olası premotor belirtidir. Foveanın innervasyonu büyük oranda dopaminerjiktir ve tedavisiz PH'nda otoposilerde retinal dopamin konsantrasyonu, tedavi alanlara göre azalmıştır (1,6).

Non Motor Dalgalanmalar

PH'nda siktir ve bazı olgularda motor dalgalanmalardan daha rahatsız edicidir. Uzun dönem pulsatil dopaminerjik tedaviye sekonder ortaya çıktığı düşünülür ve patogenezi motor dalgalanmalara benzemektedir (1,6).

Sonuç

NMS'lar PH olan hastaların hastalık seyri sırasında büyük kısmını etkilemekte ve yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri olmaktadır. NMS'lar geniş bir dizi bozuklukları kapsar ve sıklıkla hasta tarafından bildirilmez, spesifik sorularla bazen de tetkiklerle ortaya konmaları gerekebilir. Bundan dolayı hekimler PH olan hastaları NMS'lar yönünden ayrıca değerlendirmelidir, NMS değerlendirmesi rutin yapılmalıdır ve gerekirse antiparkinson tedaviler yeniden gözden geçirilerek mümkünse semptomatik tedavi başlanmalıdır. Gelecekteki yaklaşımlar NMS için hem etkili hem de iyi tolere edilebilen semptomatik tedaviyi hedeflemektedir.



- Borreguero DG, Odin P, Serrano C. Restless legs syndrome and PD. Neurology 2003;61(suppl 3):49-55
- Adler CH. Nonmotor complications in Parkinson's disease. Mov Disord. 2005; 20(11):23-29
- Haehner A, Hummel T, Hummel C et al. Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's Disease. Mov Disord. 2007 Apr 30;22(6):839-42
- Katzenschlager R, Zijlmans J, Evans A et al. Olfactory function distinguishes vascular parkinsonism from Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75:1749-1752
- Katzenschlager R, Lees AJ. Olfaction and Parkinson's syndromes: its role in differential diagnosis. Curr Opin Neurol. 2004;17:417-423

Kaynaklar

- Chaudhuri KR, Schapira AHV. Non motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. Lancet Neurol 2009;8:464-474
- Chaudhuri KR, Naidu Y. Early Parkinson's disease and non motor issues. J Neurol 2008;255 Suppl 5:33-38
- Löhle M, Storch A, Reichmann H. Beyond tremor and rigidity: non-motor features of Parkinson's disease. J Neural Transm 2009 Aug 14.
- Kim HJ, Park SY, Cho YJ et al. Nonmotor symptoms inde novo Parkinson's disease before and after dopaminergic treatment. J Neurol Sci. 2009 Aug 21
- Muzerengi S, Contrafatto D, Chaudhuri KR. Non-motor symptoms: Identification and management. Parkinsonism Relat Disord. 2007;13 Suppl 3:S450-6
- Park A, Stacy M. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. J Neurol. 2009 Aug;256 Suppl 3:293-8
- Fujimoto K. Management of non-motor complications in Parkinson's disease. J Neurol. 2009 Aug;256 Suppl 3:299-305

ALIMTA®
Malign Plevral Mezotelyoma
tedavisinde onaylanmış
ilk ve tek kemoterapi ajanıdır.¹⁻²



Referanslar: 1. Vogelzang NJ et al, J Clin Oncol 2003;21: 2636-2644 2. Alimta ürün bilgisi

ALIMTA® 500 mg İnfüzyon Çözeltisi İçin Toz İçeren Flakon

FORMÜLÜ: Her bir flakon 500 mg pemetrekset baza eşdeğer pemetrekset disodyum heptahidrat içerir. Her bir flakon 20 ml %0.9'luk sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi ile sulandırılarak 25 mg/ml konsantrasyonda bir çözelti elde edilir. Gerekli dozun uygun hacmi flakondan alınır ve 100 ml %0.9'luk sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi ile seyreltilir. **Endikasyonlar** ALIMTA, daha önce kemoterapi almamış, malign plevral mezotelyoma hastalarının tedavisinde platin ile kombine olarak endikedir. **Pozoloji ve Uygulama Şekli** ALIMTA sadece, anti-kanser kemoterapi uygulamasında ehil bir hekimin denetiminde uygulanmalıdır. **Malign plevral mezotelyoma:** Malign plevral mezotelyoma için tedavi edilen hastalarda önerilen ALIMTA dozu, her 21 günlük kürün ilk gününde 10 dakikalık intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmak üzere, 500 mg/m² vücut yüzey alanıdır. Önerilen sisleptin dozu, her 21 günlük kürün ilk gününde pemetrekset infüzyonunun tamamlanmasından yaklaşık 30 dakika sonra, iki saatlik bir süreyle infüzyon ile uygulanmak üzere, 75 mg/m² vücut yüzey alanıdır. Hastalara sisleptin verilmeden önce ve/veya sonra yeterli anti-emetik tedavi ve uygun hidrasyon uygulanmalıdır (Özel dozlama için ayrıca sisleptin ürün özellikleri özetine bakınız). **Premedikasyon rejimi:** Cilt reaksiyonlarının sıklık ve şiddetini azaltmak için, pemetrekset uygulamasından 1 gün önce, uygulama gününde ve uygulamadan sonraki günde kortikosteroid verilmelidir. Verilen kortikosteroid oral olarak günde iki kez uygulanan 4 mg dexametazona eşdeğer olmalıdır. Toksikiteyi azaltmak için pemetrekset ile tedavi edilen hastalara vitamin desteği de verilmelidir (bkz. bölüm 4.4). Hastalar günlük olarak, oral folik asit veya folik asit içeren (350 - 1000 mikrogram) multivitamin kullanılmamalıdır. İlk pemetrekset dozundan önceki yedi günde en az beş doz folik asit alınmalı ve bu doz uygulaması tüm tedavi kuru boyunca ve son pemetrekset dozundan sonra da 21 gün daha devam ettirilmelidir. Hastalara ilk pemetrekset dozundan önceki haftada ve bunun ardından her üç kürde intramusküler B12 vitamini (1000 mikrogram) enjeksiyonu yapılmalıdır. Pemetrekset uygulaması ile aynı günde B12 vitamini enjeksiyonları da uygulanabilir. **Monitörizasyon:** Pemetrekset uygulanan hastalar, her dozdan önce diferansiyel lökosit ve trombosit sayımını da içeren, tam kan sayımı ile izlenmelidir. Her kemoterapi uygulamasından önce, renal ve hepatik fonksiyonları değerlendirilmelidir. Herhangi bir kemoterapi kürüne başlamadan önce hastanın aşağıdaki değerlere sahip olması gereklidir. Mutlak nötrofil sayısı (MNS) e 1500 hücre/mm³ ve trombosit sayısı e 100,000 hücre/mm³ olmalıdır. Kreatinin klerensi e 45 ml/dak olmalıdır. Toplam bilirubin, normal değer üst limitinin ≤ 1.5 katı olmalıdır. Alkalen fosfatöz (AP), aspartat transaminaz (AST veya SGOT) normal değer üst limitinin ≤ 3 katı olmalıdır. Eğer karaciğerde tümör metastazı varsa, alkanin fosfatöz, AST veya ALT'nin normal değer üst limitinin ≤ 5 katı olması kabul edilebilir. **Doz Ayarlaması:** Bir sonraki kürün başlangıcındaki doz ayarlaması, bir önceki tedavi küründeki en düşük hematolojik sayımlara veya azami hematolojik olmayan toksisiteye dayanarak yapılmalıdır. Laboratuvar bulguları düzeline kadar tedavi ertelenebilir. Eğer hastalarda (nörotoksisite hariç) e Grad 3 hematolojik olmayan toksisite gelişirse, hastanın tedavi öncesi değerlerinden daha düşük veya eşit değerlere geri dönülünceye dek ALIMTA uygulaması durdurulmalıdır. ALIMTA tedavisi, hastanın iki doz azaltılması sonrasında herhangi bir hematolojik veya hematolojik olmayan Grad 3 veya 4 toksisite görülmesi halinde bırakılmalı veya Grad 3 veya 4 nörotoksisite görülmesi halinde ise derhal kesilmelidir. **Yaşlılar:** Klinik çalışmalarda, 65 yaş veya daha üstündeki hastaların 65 yaşın altındaki hastalarla karşılaştırıldığında artmış bir advers etki riski altında bulduklarına dair bir bulgu saptanmamıştır. Önerilen dışında, genel olarak tüm hastalar için, doz azaltılması gerekli değildir. **Çocuklar ve genç yetişkinler:** Bu hasta grubunda güvenilirlik ve etkinliği araştırılmamış olduğundan ALIMTA'nın 18 yaşın altındaki hastalarda kullanılması önerilmemektedir. **Böbrek Yetmezliği bulunan hastalar (Standard Cockcroft ve Gault formülü veya Tc99m - DPTA serum klerens metodu ile ölçülen Glomerüler Filtrasyon Oranı):** Pemetrekset esas olarak değişmemiş halde böbrek yoluyla atılır. Klinik çalışmalarda, kreatinin klerensi e 45 ml/dak olan hastalar, tüm hastalar için önerilenler dışında bir doz ayarlamasına gereksinim duymamışlardır. Kreatinin klerensi 45 ml/dak'ın altında olan hastalarda pemetrekset kullanımı ile ilgili yeterli veri mevcut değildir; bu nedenle bu hastalarda pemetrekset kullanılması önerilmemektedir. **Karaciğer yetmezliği bulunan hastalar:** AST (SGOT), ALT (SGPT) veya total bilirubin ve pemetrekset farmakokinetiği arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bununla beraber, bilirubin değeri normal değer üst limitinin > 1.5 katı ve/veya transaminazları normal değer üst limitinin > 3.0 katı (hepatik metastazın olmadığı) veya normal değer üst limitinin > 5.0 katı (hepatik metastazın olduğu) olan karaciğer yetmezliği bulunan hastalar spesifik olarak araştırılmamıştır. **Kontrendikasyonlar** Pemetrekset veya ilacın içerdiği maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı bulunan hastalarda kontrendikedir. Pemetrekset ile tedavi sırasında emzirme kesilmelidir. Sarıhumma aşısı ile birlikte kullanımı kontrendikedir. **Özel Kullanım Uyarıları ve Onlemleri** Pemetrekset, nötropeni, trombositopeni ve anemi (veya pansitopeni) ile olduğu gibi, kemik iliği fonksiyonlarını baskılayabilir (bkz. bölüm 4.8). Miyelosupresyon genellikle doz kısıtlayıcı toksisitedir. Hastalar tedavi süresince miyelosupresyon açısından izlenmeli ve hastalara, mutlak nötrofil sayıları (MNS) e 1500 hücre/mm³ ve trombosit sayısı e 100,000 hücre/mm³ düzeyine dönünceye kadar pemetrekset uygulanmamalıdır. Bir sonraki kürler için doz azaltılması bir önceki kürde gözlenen en düşük MNS, trombosit sayısı ve azami hematolojik olmayan toksisiteye dayanarak ayarlanmalıdır. **Gebelik ve Laktasyon (Gebelik kategorisi: D)** Pemetreksetin gebe kadınlarda kullanımı ile ilgili veri mevcut değildir; diğer anti-metabolitlerde olduğu gibi, gebelik sırasında kullanıldığında ciddi doğum defektlerine sebep olacağından şüphelenilmektedir. Doğum yapma potansiyeli olan kadınlarda pemetrekset ile tedavi sırasında etkin kontraseptif yöntemler kullanılmalıdır. Pemetreksetin, genetik olarak zarar verici etkileri olabilir. Cinsel olgunlukta erkekler, tedavi sırasında ve sonraki 6 aya kadar çocuk sahibi olmamaları önerilir. Pemetreksetin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir ve meme emen çocuk üzerindeki advers etkiler yok sayılamaz. Pemetrekset tedavisinde emzirmenin kesilmesi gereklidir. **Yan Etkiler:** Nötrofil / Granülösit azalması, Lökosit azalması, Hemoglobin azalması, Trombosit azalması, Konjunktivit, Bulantı, Kusma, Şlomajit / Farenjit, Anoreksi, Diyare, Konstipasyon, Dispepsi, Yorgunluk, Döküntü, Alopesi. **TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ VE FİYATI:** Alimta 500 mg Flakon 2,929,73 TL (Nisan 2009). DAHA GENİŞ BİLGİ İÇİN FIRMAMIZA BAŞVURUNUZ. **PROSPEKTUSUN SON GÜNCELLEME TARİHİ:** 22.05.2007 **RUHSAT SAHİBİ** Lilly İlaç Ticaret, Limited Şirketi Kısıklı Cad. Kuşbaşı Sok. No:6 Kat:3 34662 Altunizade-İstanbul Tel: 0 216 554 00 00 • Faks: 0 216 474 7199 **RUHSAT NUMARASI** 122/54 İLK • **RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ** 22.Mayıs.2007



AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ SONRASINDA ATRİYAL FİBRİLASYON/FLUTTER GELİŞİMİ VE PROGNOSTİK ÖNEMİ

Doç.Dr. Mehmet İLERİ *

* Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara

Özet

Giriş

Akut miyokard infarktüsü (AMİ) sonrasında atriyal fibrilasyon (AF) gelişiminin potansiyel olarak morbidite ve mortaliteyi arttırabileceği öne sürülmesine rağmen bu konu henüz tartışmalıdır. Bu çalışmanın hedefi AMİ sonrası AF gelişme sıklığını ve bunu etkileyen faktörleri incelemek ve AF'nin hastane içi mortalite üzerine etkisini araştırmaktır.

Yöntem

İlk defa AMİ geçirmekte olan ve kliniğimize başvuran ardışık 636 hasta (370 erkek, 266 kadın, ortalama yaş=64.2±8.3) çalışmaya dahil edildi. Ortalama hastanede yatış süresi 9.2±2.1 gündü. Hastalara birinci hafta sonunda transtorasik ekokardiyografi uygulandı. İlk 10 gün içinde Judkins tekniği kullanılarak selektif koroner anjiyografi ve sol ventrikulografi yapıldı.

Bulgular

AF(+) hastalarda hipertansiyona (%26 vs %17, p=0.03) ve kronik obstrüktif akciğer hastalığına (%18 vs %5, p<0.001), anterior lokalizasyonda infarkt gelişimine (%62 vs %48, p<0.001) ve sol anterior inen arter lezyonuna (%79 vs %56, p<0.001) daha sık rastlanırken trombolitik tedavinin daha seyrek uygulanmış olduğu (%24 vs %42, p=0.004) saptandı. AF(+) hastalarda ortalama yaş (69.4±8.3 vs 63.5±7.2, p=0.02) ve sol ventrikül

Abstract

Introduction

Although atrial fibrillation (AF) following acute myocardial infarction (AMI) is suggested to potentially increase the morbidity and mortality, this subjects is still controversial. The aim of this study is to investigate the incidence of AF after AMI, clinical factors effecting its occurrence and influence of AF on the in-hospital mortality rates.

Method

Accordingly, 636 consecutive patients (370 men, 266 women, mean age=64.2±8.3) admitted to our clinics with AMI were included in the study. The mean hospitalization period was 9.2±2.1 days. Transthoracic echocardiography was performed to the patients at the end of the first week. Selective coronary angiography and left ventriculography were done by the Judkins technique during the first 10 days.

Results

The systemic hypertension (%26 vs %17, p=0.03), chronic obstructive lung disease (%18 vs %5, p<0.001), anterior myocardial infarction (%62 vs %48, p<0.001) and left anterior descending artery lesion (%79 vs %56, p<0.001) were more frequently seen in AF (+) patients whereas the thrombolytic therapy was less often given (%24 vs %42, p=0.004). The AF(+) patients had

duvar hareket indeksi (1.92±0.21 vs 1.54±0.16, p<0.001) daha yüksekti. Mutivariyet regresyon analizinde, sol anterior inen arter lezyonu (p=0.0001, Odds Ratio=9.589, 95%CI=3.143-29.251), sol ventrikül duvar hareket indeksi (p=0.001, Odds Ratio=6.354, 95%CI=2.156-13.287) ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (p=0.001, Odds Ratio=4.537, 95%CI=1.768-9.546) AMI sonrası AF gelişimini predikte eden bağımsız değişkenler olarak bulundu. AF(+) hastalarda kardiyojenik şok (%5 vs %3, p=0.02), konjestif kalp yetmezliği (%28 vs %20, p<0.001), malign ventriküler aritmiler (%18 vs %13, p<0.001) ve tromboembolik olaylar (%11 vs %5, p<0.001) daha sık gelişti. Hastane içi mortalite, AF gelişen hastalarda gelişmeyenlere oranla daha yüksek olarak saptandı (%8 vs %4, p<0.001). Multiple lineer regresyon analizinde, AMİ sonrası AF gelişiminin bu hastalarda hastane içinde ölüm riskini anlamlı bir şekilde arttırdığı bulundu (Odds ratio=1.8, %95 CI: 1.1-2.0, p<0.001).

Sonuç

Sonuç olarak AMİ sonrasında AF gelişiminin önlenmesi hastane içi morbidite ve mortalitenin azaltılmasında önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler

Akut miyokard infarktüsü, atriyal fibrilasyon, mortalite oranı

increased mean age (69.4±8.3 vs 63.5±7.2, p=0.02) and left ventricular wall motion index (1.92±0.21 vs 1.54±0.16, p<0.001 compared to AF(-) patients. On multivariate regression analysis, the presence of left anterior descending artery lesion (p=0.0001, Odds Ratio=9.589, 95%CI=3.143-29.251), left ventricular wall motion index (p=0.001, Odds Ratio=6.354, 95%CI=2.156-13.287) and chronic obstructive lung disease (p=0.001, Odds Ratio=4.537, 95%CI=1.768-9.546) LASEC (p=0.0001, Odds Ratio=9.589, 95%CI=3.143-29.251) achieved statistical significance as an independent risk factors for development of AF. Cardiogenic shock (%5 vs %3, p=0.02), congestive heart failure (%28 vs %20, p<0.001), malignant ventricular arrhythmias (%18 vs %13, p<0.001) and thromboembolic events (%11 vs %5, p<0.001) were observed more often in AF(+) patients. The in-hospital mortality rate was higher in AF(+) patients than that of AF(-) ones (%8 vs %4, p<0.001). Multiple linear regression analysis showed that development of AF following AMI increased the in hospital mortality rates significantly (Odds ratio=1.8, %95 CI: 1.1-2.0, p<0.001).

Conclusion

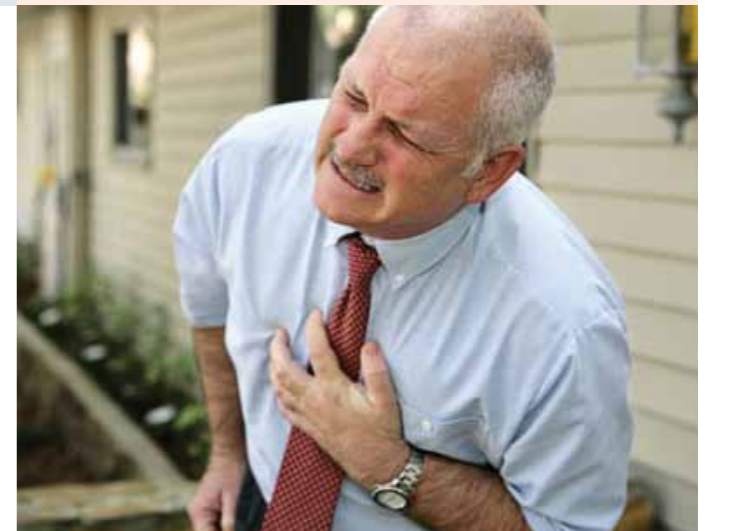
In conclusion, prevention of AF following AMI is important to decrease in hospital morbidity and mortality rates.

Key Words

Acute myocardial infarction, atrial fibrillation, mortality rate

Giriş

Daha önceki çalışmalarda akut miyokard infarktüsü (AMİ) sonrasında %5-%23 sıklıkla atriyal fibrilasyon (AF) geliştiği bildirilmiştir (1-4). Atriyal fibrilasyon gelişiminin potansiyel olarak AMİ sonrasında morbidite ve mortaliteyi arttırabileceği öne sürülmüştür, ancak bu konu henüz tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar AMİ sonrası gelişen AF'nin hastane içi mortaliteyi yükselttiğini söylerken (5,6) bazıları ise buna katılmamaktadır (7,8). Atriyal fibrilasyonun uzun dönemde mortalite oranlarına etkisi üzerine de çelişkili sonuçlar mevcuttur (1,6,9). Önceki çalışmaların çoğu trombolitik tedavinin, antitrom-





botik ilaçların ve invazif işlemlerin günümüzdeki kadar sık uygulanmadığı dönemlerde yapılmıştır. Bu çalışmanın amacı AMİ sonrası AF/flutter gelişme sıklığını ve bunu etkileyen faktörleri incelemek ve AF'nin hastane içi mortalite üzerine etkisini araştırmaktır.

Metod

İlk defa AMİ geçirmekte olan ve kliniğimize başvuran ardışık 636 hasta (370 erkek, 266 kadın, ortalama yaş=64.2±8.3) çalışmaya dahil edildi. Akut miyokard infarktüsü tanısı şu kriterlere sahip hastalarda kondu: (1) otuz dakikadan uzun süren ve nitrogliserine cevap vermeyen göğüs ağrısı; (2) EKG'de ard arda iki derivasyonda en az 2 mm'den fazla yeni gelişen ST segment elevasyonu; (3) serum CK-MB düzeyinde öncekinin iki katından fazla yükselme saptanması. Daha önce miyokard infarktüsü geçirmiş, kapak hastalığı veya kardiyomiopatisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Göğüs ağrısının başlangıcından itibaren ilk 12 saatte koroner bakım ünitesine ulaşan ve kontraindikasyon olmayan hastalarda intravenöz yoldan streptokinaz veya TPA verilerek trombolitik tedavi uygulandı. İlk 24 saatte 4 saatte bir, ikinci 24 saatte 8 saatte bir ve daha sonra 1 hafta boyunca her gün CK-MB düzeyleri ölçüldü. Zamana karşı CK-MB düzeyleri işaretlenerek oluşturulan grafiklerde CK-MB düzeylerinin pik yaptığı zaman hesaplandı. Tüm hastalarda başvuru sırasında 16 derivasyonlu EKG (standard prekordiyal, ekstremit derivasyonları ve V7, V8, V3R, V4R) çekildi ve bu işlem ilk 24 saatte her 4 saatte bir ve birinci haftanın sonuna kadar 12 saatte bir tekrarlandı. Hastalar AMİ sonrası ilk 3 gün boyunca monitörize edildiler. Ortalama hastanede yatış süresi 9.2±2.1 gündü. Atriyal fibrilasyon veya flutter tanısı aşağıdaki kriterlere göre kondu: atriyal fibrilasyon= p dalgasının yokluğu, ince veya kaba fibrilasyon dalgalarının gözlenmesi ve RR-intervallerinin tamamen düzensiz olması; atriyal flutter= 250-300/dakika hızında düzenli p dalgalarının varlığı ve düzenli veya düzensiz RR-intervallerinin saptanması. Bütün hastalara birinci hafta sonunda transtorasik ekokardiyografi uygulandı. Sol ventrikül duvar hareket indeksinin hesaplanması amacıyla sol ventrikül 16 segmente bölündü ve her segment şu şekilde skorlandı: 1=normokinetik, 2=hipokinetik, 3=akinetik ve 4=diskinetik. On altı segmentin skorunun toplamı sol ventrikül duvar hareket skorunu oluşturdu. Hesaplanan bu skorun 16'ya bölünmesiyle o hastanın sol ventrikül duvar hareket indeksi hesaplandı. İlk 10 gün

içinde hastaların tümüne Judkins tekniği kullanılarak selektif koroner anjiyografi ve sol ventrikülografi yapıldı. Çalışmaya katılan tüm hastaların bu konuda izinleri alındı ve çalışma protokolü hastanemiz etik komitesi tarafından onaylandı.

Farklı gruplardaki klinik ve ekokardiyografik bulguların karşılaştırılmasında kategorik ve devamlı değişkenler için sırasıyla Mann-Whitney testi ve ki-kare testi kullanıldı. Kategorik değişkenler yüzdeler şeklinde, devamlı değişkenler ise mean±SD olarak verildi. P değerlerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Koroner bakım ünitesine AMİ tanısı ile yatırılan 648 hastanın 78'inde (%12) hospitalizasyon süresi içinde en az bir defa AF/flutter (bir ya da daha fazla) saptandı. Bunlardan 26 (% 4) hastada sustained AF gözlenirken, 52'sinde (% 8) intermitant AF (bir ya da daha fazla sayıda) bulundu. Tablo 1'de AF gelişen ve gelişmeyen hastalarda klinik ve ekokardiyografik bulgular karşılaştırılmaktadır. AF(+) hastalarda hipertansiyon (%26 vs %17, p=0.03) ve kronik obstrüktif akciğer hastalığına (%18 vs %5, p<0.001), anterior lokalizasyonda infarkt gelişimine (%62 vs %48, p<0.001) ve infarktüstün sorumlu damar olarak sol anterior inen arter lezyonuna (%79 vs %56, p<0.001) daha sık rastlanırken trombolitik tedavinin daha seyrek uygulanmış olduğu (%24 vs %42, p=0.004) saptandı. AF(+) hastalarda ortalama yaş (69.4±8.3 vs 63.5±7.2, p=0.02) ve sol ventrikül duvar hareket indeksi (1.92±0.21 vs 1.54±0.16, p<0.001) daha yüksek bulundu. Ayrıca sol ventrikül duvar hareket indeksi 1.8'in üzerinde olan hastalarda AF gelişme riski diğerlerine göre daha yüksek olarak tesbit edildi (32/172 % 18.6 vs 46/476, % 9.6, p<0.001). Mutivariyet regresyon analizinde, sol anterior inen arter lezyonu saptanması (p=0.0001, Odds Ratio=9.589, 95%CI=3.143-29.251), sol ventrikül duvar hareket indeksi (p=0.001, Odds Ratio=6.354, 95%CI=2.156-13.287) ve KOAH varlığı (p=0.001, Odds Ratio=4.537, 95%CI=1.768-9.546) AMİ sonrası AF gelişimini predikte eden bağımsız değişkenler olarak bulundu.

AF(+) hastalarda kardiyojenik şok (%5 vs %3, p=0.02), konjestif kalp yetmezliği (%28 vs %20, p<0.001), malign ventriküler aritmiler (%18 vs %13, p<0.001) ve tromboembolik olaylar (%11 vs %5, p<0.001) daha sık gelişti. Hastane içi mortalite, AF gelişen hastalarda ge-

lişmeyenlere oranla daha yüksek olarak saptandı (% 8 vs % 4, p<0.001). Multiple lineer regresyon analizinde, AMİ sonrası AF gelişiminin bu hastalarda hastane içinde ölüm riskini anlamlı bir şekilde arttırdığı bulundu (odds ratio=1.8, %95 CI: 1.1-2.0, p<0.001). Tablo 2'de değişik klinik faktörlerin AMİ sonrası hastane içi ölüm gelişme riskine olan relatif katkıları verilmektedir.

Tartışma

Bu çalışmanın sonuçlarına göre AMİ sonrası AF gelişen hastalarda daha ciddi hastane içi komplikasyonların geliştiği ve hastane içi mortalitenin belirgin olarak arttığı saptandı. Hastaların % 12'sinde AF gelişti ve bu oran % 6 ile % 23 arasında sıklıkla AF gözlenen önceki çalışmaların sonuçlarıyla uyumluydu (1-4).

Bulgularımıza göre AMİ sonrası AF gelişen hastalar bir çok klinik özellik açısından gelişmeyenlere göre farklılık arz etmektedir. Diğer çalışmalarla uyumlu olarak ileri yaş, hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı varlığı ve infarktüstün anterior lokalizasyonda olması AF gelişimini kolaylaştırmaktadır (1-4). Yapılan mutivariyet regresyon analizinde AMİ sonrası AF gelişimini belirleyen bağımsız değişkenlerin sol anterior inen arter lezyonu varlığı, sol ventrikül duvar hareket indeksi ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olduğu ortaya çıktı. Daha önceki raporların pek azında sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının AF gelişimine etkisi araştırılmıştır. Çalışmamızda ekokardiyografik olarak sol ventrikül sistolik disfonksiyonun bozulduğu hastalarda AF gelişme riskinin arttığını saptadık. Şöyleki AF gelişen hastalarda sol ventrikül duvar hareket indeksi belirgin olarak yüksek bulundu. Bu hastalarda anterior miyokard infarktüstünün daha sık olması ve trombolitik tedavinin daha seyrek uygulanmış olması sistolik kardiyak fonksiyonların daha çok bozulmasına yol açmış olabilir. Atriyal fibrilasyon gelişen hastalarda konjestif kalp yetmezliği, kardiyojenik şok ve malign ventriküler aritmiler gibi ciddi hastane içi kardiyak komplikasyonlar da daha sık olarak gözlenmiştir. Bu hastalarda bozuk sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının yanı sıra; atriyal kontraksiyonun eksikliği ve düzensiz ve çoğu zaman hızlı bir kalp atım ritminin neden olduğu yetersiz ventriküler diyastolik doluşu yol açtığı durum komplikasyon hızının artışına yol açmaktadır (1,10,11).

Çalışmanın sonuçlarına göre AMİ sonrası AF gelişmesi hastane içi mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olmaktadır. Bu bulgu yakın zamanda yayınlanmış üç araştır-

manın sonuçlarını desteklemektedir (2-4). Aksine Goldberg ve arkadaşlarının raporunda ise AF, AMİ sonrası mortalitenin bağımsız bir prediktörü olmaktan uzaktır (1). Farklı sonuçlar çalışma grubu olarak farklı klinik özelliklere sahip hasta popülasyonlarının kullanılması ile açıklanabilir. Bu çalışmanın klinik uygulamalardaki yararı ise AMİ sonrasında AF gelişiminin önlenmesinin morbidite ve mortalite riskini azaltmada önem taşıdığı ortaya koymasıdır.

Referanslar

- Goldberg RJ, seeley D, Becker RC et al. Impact of atrial fibrillation on the in-hospital and long-term survival of patients with acute myocardial infarction. A community-wide perspective. *Am Heart J* 1990; 119: 996-1001.
- Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, Stebbins AL, Topol EJ, Califf RM for the GUSTO-1 trial investigators. Risk factors and outcomes in patients with atrial fibrillation following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30 406-13.
- Eldar M, Canetti M, Rotstein Z et al. Significance of paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *Circulation* 1998; 97: 965-70.
- Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Pedersen CT on the behalf of the TRACE Study group. The occurrence and prognostic significance of atrial fibrillation/flutter following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999; 20: 748-754.
- Cristal N, Szwaberg J, Gueron M. Supraventricular arrhythmias in acute myocardial infarction. Prognostic importance of clinical setting; mechanism of production. *Ann Intern Med* 1975; 82: 35-9.
- Luria MH, Knoke JD, Wachs JS, Luria MA. Survival after recovery from acute myocardial infarction. Two and five year prognostic indices. *Am J Med* 1979; 67: 7-14.
- Fluck DC, Olsen E, Pentecost BL et al. Natural history and clinical significance of arrhythmias after acute cardiac infarction. *Br Heart J* 1967; 29: 170-89.
- Stock E, Goble A, Sloman G. assessment of arrhythmias in myocardial infarction. *Br Heart J* 1967; 2: 719-23.
- Pardaens J, Lesaffre E, Willems JL, de Geest H. Multivariate survival analysis for the assessment of prognostic factors and risk categories after recovery from acute myocardial infarction. The Belgian situation. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 805-19.
- Pritchett ELC. Management of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992; 326: 1264-71.
- Tanne D, Reicher-Reiss H, Boyko V, Behar S for the SPRINT study group. Stroke risk after anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995; 76: 825-26.

KANSERDE PSİKOSOSYAL DESTEK – ONKOLOĞUN ROLÜ

Uz.Dr. Arzu AKŞAHİN*, Uz.Dr. Dilşen ÇOLAK*, Prof.Dr. Mustafa ALTINBAŞ*

* Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

Özet

Kanser tanı ve tedavisi aile hayatı, iş ya da sosyal hayat gibi günlük yaşamın pek çok yönünü etkilemektedir. Hastaların önemli bir kısmı ileri evrede tanı aldığından, bu grupta asıl amaç hayat kalitesini arttırmak olmalıdır. Psikososyal destek, kişinin iyilik halini korumaya yardımcı olması itibarı ile hayat kalitesi kavramının merkezinde yer almaktadır. Çalışmalar kanser hastalarına yeterince destek sağlanmadığını ve halen pek çok ihtiyaçlarının karşılanmadığını göstermektedir. Bu nedenle hasta ve yakınlarının ihtiyaçları konusunda başta onkologlar olmak üzere bütün sağlık çalışanlarının farkındalıkları ve gereklilik halinde hasta ve yakınlarının daha ileri inceleme ve değerlendirmelere yönlendirilmeleri önemlidir. Hasta ve yakınlarının psikososyal iyilik hali, yaşam kaliteleri yanında, tedaviye uyum-morbidite ve sağ kalım üzerinde olumlu etkiye sahip olup, bu konu tedavi edici hekimin birincil görevlerindedir.

Summary

Cancer diagnosis and treatment affects almost all aspects of daily life as family, work and social aspect. Since an important percentage of patients can be diagnosed at advanced stages, the aim of treatment in this group should be to improve their quality of life. There is growing recognition that psychosocial care is an important part of the comprehensive care of cancer patients. Studies show that patients with a diagnosis of cancer, still have many unmet needs. So, all clinicians but especially oncologists ought be aware of the patients' and caregivers' needs and be an integral part of cancer care. Psychosocial well-being of patients and their caregivers is not only an important responsibility of the clinician, but also an important aspect of life quality, treatment adherence, morbidity and survival of the patients



Giriş

Kanser, hasta ve yakınları için tanı, tedavi ve takip süreçlerinin tamamında fiziksel, psikolojik ve sosyal pek çok sorunu içinde bulunduran sancılı bir süreçtir. Sağlık, Dünya Sağlık Örgütü tarafınca kişinin fiziksel, psikolojik ve sosyal anlamda tam iyilik hali olarak tanımlanmaktadır (1). Mevcut tanım dahilinde, fiziksel iyi olumla birlikte psikolojik ve sosyal iyi olum hali de klinisyenin ilgi alanına girmektedir (2,3).

Kanser, hastaların %50'sinden fazlasında küratif tedavi yaklaşımlarının mümkün olmadığı ileri evrede tanı almakta (4), özellikle bu grupta hayat kalitesinin artırılması temel amaçlardan biri olmaktadır (5,6). Cameron'un 1952'de Amerika Kanser Topluluğunun desteklediği Sosyal Çalışma Konferansında 'Kanserle Yaşamak' başlığı altındaki sunumu bu konudaki önemli kaldırım taşlarından biridir. Bu sunumda Cameron, özellikle de terminal dönem kanser hastalarının ihtiyaçlarını anlamamanın ve desteklemenin klinisyenlerin ve diğer destek verenlerin önemli bir görevi olduğunu belirtmiştir. Yine aynı sunumda Cameron'un da vurguladığı gibi, kanser tanı-tedavi-takip sürecinin tamamında ve küratif umutların tükendiği terminal dönemde, hasta ve yakınları için yapılabilecek bir şeyler mutlaka vardır ve bu her zaman akılda tutulmalıdır (7).

Amerika Sağlık Enstitüsünün 2007'de yayınlanan raporunda psikososyal açıdan kanser hastaları ve bakım verenlerin ciddi destek ihtiyacı içinde oldukları, tıbbi bakımlarını üstlenen klinisyen ve diğer sağlık çalışanlarının ise, bu konuda yeterince bilgili olmadığı ve kaynakları uygun biçimde kullanamadıkları belirtilmiş, başta onkologlar olmak üzere bütün sağlık çalışanlarının psikososyal ihtiyaçlar konusunda ilgili olmaları, hasta ve yakınlarını psikososyal bakım konusunda uygun desteklere yönlendirmeleri gerekliliği vurgulanmıştır (2).

Psikososyal destek, kişinin iyilik halini korumaya yardımcı olması itibarı ile hayat kalitesi kavramının merkezinde yer almaktadır (8). Öyle ki Kanada psikososyal durumu, nabız, solunum sayısı, arteriyel kan basıncı, ateş ve ağrı ile birlikte altıncı vital bulgu olarak kabul etmektedir (9). Son dönemde kanser tedavisinde önemli gelişmeler kaydedilmiş olup, bazı kanser türleri kronik bir süreç kazanmıştır. Bu açıdan fiziksel ve psikolojik destek daha da önem kazanmaktadır. Bu önem pek çok kuruluş tarafınca da benimsenmiş olup, Amerika Sağlık Enstitüsü, Ulusal Konsensus Projesi ve diğer bazı profesyonel onkoloji kuruluşları, palyatif desteğin antikanser tedaviye eklenmesi gerektiği konusunda görüş belirtmişlerdir. Bu destek has-

ta ve yakınlarının fiziksel, psikososyal ve ruhani durumunu iyileştirmeyi esas almaktadır (10). Küratif tedavilere yanıtız hastalarda uygulanan aktif bakım palyatif bakım olarak tanımlanmakta (11) ve önemi son zamanda yapılan çalışmalarla daha da belirginleşmektedir. Amerika'da Palyatif Bakım Ulusal Konsensus Projesi Klinik Uygulamalar Kılavuzunda, tanıdan itibaren ölüme kadar geçen sürede hastalara palyatif destek verilmesi gerekliliği vurgulanmaktadır (12).

Bu konuda yapılmış olan çalışmalar, kanser hastalarının ihtiyaçlarının yeterince karşılanmadığını göstermektedir (13,14). Hastaların psikolojik, tıbbi iletişim, günlük yaşam, semptomlar, sosyal ihtiyaçlar, ruhani ihtiyaçlar ve maddi konular hakkında 132 soruyla değerlendirildiği ölçekte, vakaların ancak %5'inin ihtiyaçlarının karşılanmış olduğu, %89'unun en az bir konuda orta-ileri derecede destek ihtiyacı içinde olduğu ortaya konmuştur. Orta-ileri derecede destek gerektiren konuların %50'sinin psikolojik konular olduğu anlaşılmıştır (15).

Kanser hastası tek başına bir organizma değil; aksine geçmişi, gelecek beklentisi ve sevdikleriyle beraber bir bütündür. Kanser, hastalar kadar hasta yakınları açısından da pek çok zorluğu içinde bulunduran bir süreçtir. Kanserlin hasta yakınları üzerindeki psikososyal etkileri değerlendirildiğinde, hasta yakınlarının kendine yetme ve sosyal destek anlamında büyük eksiklik hissettikleri ortaya konmuştur. Bu, bir bakıma ilginin doğrudan hasta üzerinde olmasından dolayı, hasta yakınlarının bir anlamda gözardı edilmeleri ve gereken profesyonel desteği alamamış olmalarına bağlanmıştır (16). Stresli hasta yakınlarının hasta uyumunu negatif yönde etkilediği de (17,18) düşünülürse, hasta yakınlarının da psikososyal desteğe dahil edilmesi hem kendi iyilik halleri hem de hasta uyumunun artırılması açısından oldukça önemlidir. Kanser hastasını tedavi eden doktorun sadece hastanın değil hasta yakınlarının da psikososyal ihtiyaçları konusunda ilgilenmesi kaçınılmazdır.

Sağlık Çalışanlarının Farkındalığı

Fallowfield ve ark. 2001 yılında yürüttüğü bir çalışmada, 34 merkezde toplam 143 doktorun 2297 ayaktan kanser hastasının psikososyal durumunu değerlendirme dereceleri incelenmiştir. Psikolojik problemlerin tespitinde doktorların doğru pozitiflik oranı %28,8; spesifitesi %84,7; yanlış sınıflandırma oranları ise %34,7 olarak tespit edilmiştir (19). Klinisyenlerin hastaların psikososyal problemlerinden haberdar olmadığını iddia eden çalışmaların yanı sıra (20,21) 2007'de Trivedi ve ark. kli-



nisyenin bakış açısından yaptıkları çalışmalarında psikososyal desteğin giderek daha önemli bir yere sahip olduğunu belirtmişlerdir. Klinisyenlere ve diğer sağlık çalışanlarına iletişim kurma konusunda eğitim verilmesi yolu ile hem kötü haber paylaşımı hem de psikososyal destek sağlayabilme açısından daha başarılı sonuçlar elde edilebileceği düşünülmüştür (22,23).

Psikososyal Risk Faktörleri

Kanser tanı ve tedavisi aile hayatı, iş ya da sosyal hayat gibi günlük yaşamın pek çok yönünü etkilemektedir (24,25). Hastalar mevcut tanıyı kabul edip, bu konuda alması gereken kararları oluşturmaya çalışırken; kızgınlık, anksiyete, üzüntü ya da depresyon gibi çeşitli duyu durumlarına girebilmektedir (26). Hastaların kanser tanısına adaptasyonları daha önceden mevcut psikososyal durumlarıyla oldukça ilişkilidir. Weismann ve ark. kanserde psikososyal iyilik halini etkileyen faktörlerin, kişinin geçmişindeki hastalıkları, madde bağımlılığının olup olmaması, tanı öncesi psikolojik durumu, aile ve iş hayatı, maddi durumu, dini inanışları, eğitim durumu ve geleceğe ait planları olduğunu tespit etmişlerdir (27). Yapılan çalışmalar, kanser tanısı almış hastalarda; %5-50 arasında değişen oranlarda psikiyatrik problemler gözlemlendiğini ortaya koymuş, hastaların %0-46'sında depresif bozukluklar, %1-49'unda ise anksiyete problemleri tespit edilmiştir (28,29).

Kanser hastalarında psikososyal problem oluşumu ile ilişkili potansiyel risk faktörleri açısından literatürde değişik çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda cinsiyet, yaş, metastaz varlığı ve kanser tipinin önemli olabileceğine ait veriler olmakla birlikte sonuçlar çelişkilidir. Cinsiyetin kadınlarda, erkeklere oranla anlamlı ölçüde daha fazla psikososyal sorun saptayan çalışmaların (30,31) yanı sıra, fark oluşturmadığına dair sonuçlar da mevcuttur (26). Herschbach ve Grubunun çalışmasında kadınlarda erkeklere göre anlamlı derecede yüksek psikolojik problem gözlenmişken; Goldzweig ve Grubunun çalışmasında erkeklerde anlamlı derecede daha fazla psikolojik problem tespit edilmiştir. Goldzweig ve Grubunun çalışmasında ayrıca, erkeklerin daha fazla psikolojik destek alıyor olmalarına karşın psikososyal problemlerinin daha çok olduğu; kadınların ise daha az destek almakla birlikte destekten daha çok yararlandıkları ve daha az ihtiyaç içinde oldukları da gözlemlenmiştir (31). Genelde literatürde genç yaşta kanser hastalarında yaşlılara oranla daha fazla psikolojik problem ortaya konmuştur (26,28,30). Değişik yaş gruplarından oluşan 1930

takipli meme kanserli hastada yürütülen, hasta yaşı ve psikososyal uyum ilişkisinin incelendiği bir araştırmada, yaşlı grupta daha fazla medikal problem varlığına rağmen, kanser tanısının genel yaşantılarını daha az etkilediği ortaya konmuştur (32). Yaşlı hastaların mevcut yaşam tecrübelerinin, onları kanserin oluşturduğu psikososyal yükü başa çıkma konusunda donanımlı kıldığı ve bu nedenle de kanser tanı ve tedavisiyle daha rahat başa çıkabildikleri düşünülmüştür (33).

Herschbach ve ark. psikososyal problem oranının metastaz olan grupta %69; olmayan grupta ise %44,4 olup aradaki farkın istatistiki anlamlı (p:0,002) olduğunu ortaya koymuşlardır (30). Harter ve Grubu ise metastaz varlığının psikososyal problemler açısından anlamlı farklılık yaratmadığını göstermişlerdir (28). Çalışmalarda bu farklılıkların kullanılan farklı ölçüm yöntemlerine bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Kanser tipinin psikososyal duruma etkisine ait veriler de çelişkilidir. Zabora ve ark., akciğer kanseri olgularının %43,4'ünde, jinekolojik kanserlerin %29,6'sında psikiyatrik sorunlar tespit etmişlerdir (26). Herschbach ve ark. ise, en sık yumuşak doku ve meme kanserli vakalarda (QRS-R23 skorları sırasıyla 1,4;1,4) psikososyal sorun saptamıştır (30).

Psikososyal Durumun Sağ Kalıma Etkisi

Psikososyal destek sadece yaşam kalitesi anlamında değil, tedaviye uyum, mortalite ve morbidite yönünden de çok önemlidir. Bir çalışmada, 227 opere meme kanseri vakası adjuvan tedavi öncesinde iki gruba randomize edilmiş, bir gruba yalnızca psikososyal değerlendirme yapılmış, diğer gruba ise değerlendirme sonrasında uygun psikolojik destek sağlanmıştır. Onbir yıllık takip sonunda psikolojik destek alan grupta meme kanseri rekürrensini ve meme kanserine bağlı ölümlerin daha az oranda olduğu görülmüştür. Aynı şekilde ortanca sağ kalım da psikolojik destek alan grupta (6,1 yıla karşın 4,8 yıl) daha iyi çıkmıştır (34).

Chida ve ark. yakın dönemde hazırlamış oldukları meta-analizde psikososyal problemlerin varlığının, sağlıklı bireylerde daha yüksek kanser insidansı ile, kanser tanısı olan vakalarda ise daha kötü klinik gidiş ve daha yüksek mortalite oranları ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (35).

Kanser hastalarının %85'i, onkologların %71,4'ü psikolojik değişkenlerin kanser progresyonunu etkilediğini düşünmektedirler (36). Depresyon, kanser hastalarında en sık tespit edilen ve tüm hastalık boyunca da sebat

etmesi en muhtemel psikolojik problem olarak karşımızda durmaktadır (37).

Shekelle ve ark.'nın çalışmasında, 17 yıllık takip sonucu, depresif semptomları olan kanser vakalarında 2 kat daha fazla mortalite oranları tespit edilmiştir (38). Dikkatleri psiko-onkoloji alanına çeviren Spiegel ve ark.'nın randomize kontrollü çalışmasında, destekleyici grup tedavisi ile metastatik meme kanserli vakalarda 18 aylık sağ kalım avantajı gösterilmiş (39), ancak daha sonra yürütülen çalışmalarda, aynı oranda yüksek sağ kalım avantajı gösterilememiştir (40).

Satin ve ark.'nın, prospektif çalışmaları dahil ettikleri meta-analizde, depresif semptomların veya minor-major depresyonun kanser progresyonu ve mortalitesi üzerine etkisi incelenmiştir. Her ne kadar hayvan modellerinde stresin tümör progresyonunda etkisi gösterilmişse de (41), bu çalışmada depresif semptomların varlığının kanser progresyonu üzerinde rolünün olmadığı, ancak %25 oranında daha fazla mortalite oranları (p<0,001 RR:1,25) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca major-minor depresyonu olan hastalarda %39 oranında daha fazla mortalite raporlanmıştır (p:0,03 RR:1,39). Sonuçta depresyon kanser mortalitesi açısından bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (42).

Depresyonun kanser progresyon ve mortalitesi ile ilişkisi, davranışsal ve biyolojik yollardan oluşan bir modelle açıklanmaktadır. Hipotalamopituitar-adrenal(HPA) aksın kronik aktivasyonu, depresyonun kanser progresyonu üzerine olan etkisini açıklamakta kullanılan yolaktır. Bu aktivasyon ile hücrel immünitinin işleyişi düzenlenir ve malign tümör progresyon ihtimali de artar (43). Bozulmuş HPA aktivitesine bağlı olarak sitokinlerin uygunsuz üretimi ve fonksiyonu gözlemlenir. Proinflamatuvar sitokinlerin (interlökin 1 ve 2, TNF-alfa) depresyonda arttığı ve kanser ile sonlanıma neden olduğu da gösterilmiştir (43).

Psikososyal Değerlendirme

Yukarıda da belirttiğimiz gibi, kanser hasta ve yakınlarının ihtiyaçları konusunda başta onkologlar olmak üzere bütün sağlık profesyonellerinin farkındalıkları önemlidir. Psikososyal durumun değerlendirilmesinde kullanılacak pek çok ölçek mevcuttur. Bu ölçeklerin bir kısmı genel, bir kısmı ise kanser hastalarına spesifik ölçeklerdir. Bunlardan birkaçı 'Kısa Semptom Envanteri' (Brief Symptom Inventory), 'Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği' (Hospital Anxiety and Depression Scale), 'Genel Sağlık Envanteri' (General Health Questionnaire),

'Profile of Mood Scales' ve 'Distress Thermometer' dir (44-46). Ayrıca Herschbach ve ark.'nın geliştirdiği, spesifik olarak kanser hastalarındaki psikososyal problemleri tespit etmeye yönelik anketlerinin revize hali olan 'Questionnaire on Stress in cancer patients' skalası da çalışmalarda kullanılmaktadır (47). Hastaların psikolojik destek ihtiyacını belirlemek oldukça önemlidir. Bu konuda hastalara en azından kısa skalaların uygulanması ve gereklilik halinde daha ileri inceleme ve değerlendirmelere yönlendirilmeleri uygun olacaktır (19).

Hasta ve yakınlarının psikososyal iyilik hali, yaşam kaliteleri yanında, tedaviye uyum-morbidite ve sağ kalım üzerinde olumlu etkiye sahip olup, bu konu doktorun birincil görevlerindedir.

Kaynaklar

1. World Health Organisation. WHO definition of Health as adopted by the International Health Conference, New York, 19-22 June, 1946. <http://www.who.int/about/definition/en/print.html>
2. Institute of Medicine. Cancer Care for the Whole Patient: Meeting Psychosocial Health Needs. Washington, DC: The National Academic Press; 2007.
3. Institute of Medicine. Meeting Psychosocial Needs of Women with Breast Cancer. Washington, DC: The National Academic Press; 2004.
4. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2007. Atlanta GA. American Cancer Society; 2007.
5. World Health Organisation. WHO definition of palliative care. <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>. Accessed July 20,2009.
6. Zimmermann C, Riechelmann R, Krzyzanowska M, Rodin G, Tannock I. Effectiveness of specialized palliative care: a systematic review. JAMA.2008;299(14):1698-709.
7. Charles S. Cameron MD. Psychosocial Aspects of Cancer. Professional Attitudes and Terminal Care. Public Health Reports. 1952;67(10):955-959.
8. Jacobsen PB, Jim HS. Psychosocial interventions for anxiety and depression in adult cancer patients: achievements and challenges. CA Cancer J Clin. 2008 Jul-Aug;58(4):214-30.
9. Bultz BD, Holland JC. Emotional distress in patients with cancer: the sixth vital sign. Commun Oncol. 2006; 3: 311-314.
10. Bakitas M, Lyons KD, Hegel MT, et al. Effects of a palliative care intervention on clinical outcomes in patients with advanced cancer: the Project ENABLE II randomized controlled trial. JAMA. 2009 Aug 19;302(7):741-9.
11. European Association for Palliative Care. Definition of pallia-



- tive care. <http://www.eapcnet.org/about/definition.html>.
12. National Consensus Project. Clinical Practice Guidelines for Quality Palliative Care. 2nd ed. Brooklyn, NY: National Consensus Project for Quality Palliative Care; 2009.
 13. Barg FK, Cronholm PF, Straton JB et al. Unmet psychosocial needs of Pennsylvanians with cancer: 1986-2005. *Cancer*. 2007 Aug 1;110(3):631-9.
 14. Janda M, Eakin EG, Bailey L, Walker D, Troy K. Supportive care needs of people with brain tumours and their carers. *Support Care Cancer*. 2006 Nov;14(11):1094-103.
 15. Rainbird K, Perkins J, Sanson-Fisher R, Rolfe I, Anseline P. The needs of patients with advanced, incurable cancer. *Br J Cancer*. 2009 Sep 1;101(5):759-64. Epub 2009 Aug 4.
 16. Northouse LL, Mood DW, Montie JE et al. Living with prostate cancer: patients' and spouses' psychosocial status and quality of life. *J Clin Oncol*. 2007 Sep 20; 25(27): 4171-7.
 17. Soloway CT, Soloway MS, Kim SS, Kava BR. Sexual, psychological and dyadic qualities of the prostate cancer 'couple'. *BJU Int*. 2005 Apr;95(6):780-5.
 18. Eton DT, Lepore SJ, Helgeson VS. Psychological distress in spouses of men treated for early-stage prostate carcinoma. *Cancer*. 2005 Jun 1;103(11):2412-8.
 19. Fallowfield L, Ratcliffe D, Jenkins V, Saul J. Psychiatric morbidity and its recognition by doctors in patients with cancer. *Br J Cancer*. 2001 Apr 20;84(8):1011-5.
 20. Newell S, Sanson-Fisher RW, Girgis A, Bonaventura A. How well do medical oncologists' perceptions reflect their patients' reported physical and psychosocial problems? *Cancer* 1998;83:1640-1651.
 21. Hagerty RG, Butow PN, Ellis PM, Dimitry S, Tattersall MHN. Communicating prognosis in cancer care: a systematic review of the literature. *Ann Oncol* 2005;16:1005-1053.
 22. Baile WF, Kudelka AP, Beale EA et al. Communication skills training in oncology: description and preliminary outcomes of work-shops on breaking bad news and managing patients reactions to illness. *Cancer* 1999;86:887-898.
 23. Fallowfield L, Jenkins V. Communicating sad, bad and difficult news in medicine. *Lancet* 2004;363:312-319.
 24. Cassileth BR, Lusk EJ, Brown LL, Cross PA, Walsh WP, Hurwitz S. Factors associated with psychological distress in cancer patients. *Med Pediatr Oncol*. 1986;14(5):251-4.
 25. Cassileth BR, Lusk EJ, Strouse TB, Miller DS, Brown LL, Cross PA. A psychological analysis of cancer patients and their next-of-kin. *Cancer*. 1985 Jan 1;55(1):72-6.
 26. Zabora J, BrintzenhofeSzoc K, Curbow B, Hooker C, Piantadosi S. The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psychooncology*. 2001 Jan-Feb;10(1):19-28.
 27. Weisman AD, Worden JW, Sobel HJ. Psychosocial screening and interventions with cancer patients: A research report. Harvard medical school. 1980.
 28. Härter M, Reuter K, Aschenbrenner A et al. Psychiatric disorders and associated factors in cancer: results of an interview study with patients in inpatient, rehabilitation and outpatient treatment. *Eur J Cancer*. 2001 Jul;37(11):1385-93.
 29. Derogatis LR, Morrow GR, Fetting J et al. The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. *JAMA*. 1983 Feb 11;249(6):751-7.
 30. Herschbach P, Keller M, Knight L et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer*. 2004 Aug 2;91(3):504-11.
 31. Goldzweig G, Hubert A, Walach N et al. Gender and psychological distress among middle- and older-aged colorectal cancer patients and their spouses: an unexpected outcome. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009 Apr;70(1):71-82. Epub 2008 Aug 30. Review.
 32. Stava CJ, Lopez A, Vassilopoulou-Sellin R. Health profiles of younger and older breast cancer survivors. *Cancer*. 2006 Oct 15;107(8):1752-9.
 33. Ballinger RS, Fallowfield LJ. Quality of life and patient-reported outcomes in the older breast cancer patient. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2009 Mar;21(2):140-55. Epub 2008 Dec 3.
 34. Andersen BL, Yang HC, Farrar WB et al. Psychologic intervention improves survival for breast cancer patients: a randomized clinical trial. *Cancer*. 2008 Dec 15;113(12):3450-8.
 35. Chida Y, Hamer M, Wardle J, Steptoe A. Do stress-related psychosocial factors contribute to cancer incidence and survival? *Nat Clin Pract Oncol*. 2008 Aug;5(8):466-75.
 36. Lemon J, Edelman S, Kidman AD. Perceptions of the 'Mind-Cancer' relationship by members of the public, cancer patients and oncologists. *J Psychosoc Oncol* 2004;21:43-58.
 37. Van't Spijker A, Trijsburg RW, Duivendoorn HJ. Psychological sequelae of cancer diagnosis: a meta-analytical review of 58 studies after 1980. *Psychosom Med*. 1996;59:280-293.
 38. Shekelle RB, Raynor WJ Jr, Ostfeld AM. Psychological depression and 17-year risk of death from cancer. *Psychosom Med* 1981;43:117-125.
 39. Spiegel D, Bloom JR, Kraemer HC, Gottheil E. Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet* 1989;2:888-891.
 40. Kissane DW, Love A, Hatton A et al. The effect of cognitive-existential group therapy on survival in early stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:4255-4260.
 41. Thaker PM, Han LY, Kamat AA et al. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nature Med* 2006;12:939-944.
 42. Satin JR, Linden W, Philips MJ. Depression as a Predictor of Disease Progression and Mortality in Cancer Patients. A meta-analysis. *Cancer* 2009;Nov15:5349-5361.
 43. Reiche EMV, Nunes SOV, Morimoto HK. Stress, depression, the immune system and cancer. *Lancet Oncol* 2004;5:617-625.
 44. Moorey S, Greer S, Watson M et al. The factor structure and factor stability of the hospital anxiety and depression scale in patients with cancer. *Br J Psychiatry*. 1991 Feb;158:255-9.
 45. Derogatis LR. The Brief Symptom Inventory (BSI): Administration, Scoring and Procedures Manual. Minneapolis, MN: National Computer Systems. 1993.
 46. Mc Nair DM, Lorr M, Droppleman LF. Manual for the Profile of Mood States. San Diego, California: Educational and Industrial Testing Service. 1992.
 47. Hershbach P, Marten-Mittag B, Henrich G. Revision und psychometrische Prüfung des Fragebogens zur Belastung von Krebs-kranken (FBK-R23). *Z Med Psychol* 2003;12:1-8.



AKCİĞER SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM VE RENAL HÜCRELİ KARSİNOM BİRLİKTELİĞİ - OLGU SUNUMU

Doğan YAZILITAŞ*, Arzu AKŞAHİN*, Mustafa ALTINBAŞ*, Dilşen ÇOLAK*, Uğur ERSOY*, Gökşen İ. İMAMOĞLU*, Ebru DEMİR*, Semiha URVAY*

* Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

Özet

Multiple primer kanserler nadir görülür. Senkron veya metakron görülen bu tümörlerin bir çoğu aynı organ- da olmaktadır (akciğer ve kolon kanserlerinde olduğu gibi). Biz, aynı anda her iki akciğerinde büyük tümöral kitle ve böbrekte dev kitle ile seyreden vakaya ileri tet- kik yaptık. Hastaya akciğer küçük hücreli dışı kanser ve böbrek hücreli kanser tanıları kondu. Çoklu tümör duru- munda tedavi yaklaşımları bundan etkileneceğinden bu konuyu sunarak gündeme taşımak istedik.

Summary

Multiple primary cancers are rarely observed. These usually occur as synchronous or metachronous pattern of the same organ cancer as observed in lung and colon cancers. We present a case with synconously occurring non-small cell lung cancer and renal cell cancer. We emphasize that, true diagnosis of synconous tumors with tissue biopsies is important. due to effect on treatment decisions.



Giriş

Multipl primer tümörler nadir görülür, literatürlerde in- sidansı yaklaşık % 1-2 olarak bildirilmektedir (1-2). Çok- lu primer malign tümörlerin etyolojisi ve patogenezi tam olarak bilinmemektedir, fakat bazı etkenler suçlanmakta- dır; çevresel faktörler, sigara, ultraviyole ışın maruziyeti, genetik faktörler, hormonal faktörler, tıbbi tedaviler (ke- moterapi, radyoterapi uygulamaları gibi). Çoklu tümör- ler senkron veya metakron olarak ortaya çıkabilir. Sen- kron tümörler, altı ayı geçmeyen süre içinde saptanan tümörlerdir. Metakron tümör, altı aydan daha uzun sürede saptanan tümör birlikteliğine denmektedir. Birçok kan- serde senkron veya metakron tümörler gözlenebilir. Ko- lon ve akciğer kanserlerinde çoklu tümör daha sık götü- lür. Bir çok araştırmada senkron tümör saptanmıştır: ko- lon, meme, akciğer kanserlerinde aynı anda farklı nokta- larında kanser odakları saptanabilir, fakat aynı anda, fark- lı iki organın kanseri çok daha nadir görülmektedir. Böb- rek hücreli kanserde (renal cell karsinom, RCC) çift pri- mer nadir gözlenmekte, senkron tümör ise daha da nadir görülmektedir. Christian Beistland ve ark. 'nın Norveç'te yaptıkları bir araştırmada 7 yıl boyunca başvuran 1425 RCC'li hastayı 10 yıl boyunca takip etmişler ve bunlar

arasında 228 vakada sekonder bir tümörün çıktığını göz- lemişlerdir (%16), fakat bunların sadece 53 tanesi sen- kron bulunmuştur (%3.7). Senkron tümörler içinde yal- nızca 8 tanesinde akciğer kanseri eş zamanlı olarak sap- tanmıştır (3). Bu çalışmada en çok meme, akciğer ve me- sane kanseri birlikte (senkron) ortaya çıkmıştır.

Hans-Stefan Hofman ve ark. 'nın Almanya'da yaptıkları çok merkezli bir çalışmada, retrospektif olarak akciğer kanseri tanısıyla tedavi gören hastalarda ikinci bir mal- ignite ortaya çıkma sıklığı araştırılmıştır. Bu çalışmada 1996-2005 yılları arasında 5284 akciğer kanseri vakası- nı incelemişler, bunlardan 163 tanesinde ikinci bir primer tümör saptamışlardır. Bunların 11 tanesi RCC olarak bu- lunmuş, en çok ise faringolarengeal ve GİS tümörleri eş zamanlı olarak saptanmıştır (4).

Bizim kendi Kliniğimizden yaptığımız bir çalışmada, Şubat 2008-Temmuz 2009 tarihleri arasında takibimiz- de olan ve patolojik olarak malign tanısı almış 558 va- kanın dosyasını retrospektif olarak taradık. Bunlardan 20 adedinde multipl primer tümör tespit ettik. Vakaların 11'inde senkron ve 9'unda metakron çoklu primer mev- cuttu (Tablo 1 ve 2) (5).

Tablo 1: Senkron multipl primerli hastalar

	YAŞ	CİNS	1.PRİMER	EVRE	TEDAVİ	2.PRİMER	EVRE	TEDAVİ
1	77	E	Mide	T4N1M0	adjKRT	GIST	1A	Op
2	57	E	Larinks	T3N1M0	İndüksiyon + KRT	KHDAK	T2N2-3M0	KT
3	53	E	Larinks	T1N0M0	Op	Dil	T3N2bM0	Op + KRT
4	70	E	KHAK	YH	KT	KHDAK	IV	KT
5	73	E	KHDAK	IV	Kabul etmedi	RCC	?	Kabul etmedi
6	73	K	Cilt (BCC)	?	Eksizyon	GIST	IV	KT
7	72	E	Kolon	T3N1M0	Op + adj KT	Prostat	II	Op + LHRH
8	52	E	Kolon	III	Op + adj KT	RCC	I	Op
9	59	E	Kolon	T3N1M0	Op + adj KT	GIST	IIIB	Op
10	77	E	Mide	T4N0Mx	KT	KHDAK	T4N2M1	KT
11	52	E	Mide	IIA	Op + adj KRT	Karsinoid Tümör	IA	Op

KHAK: küçük hücreli akciğer kanseri, **KHDAK:** küçük hücreli dışı akciğer kanseri, **YH:** yaygın hastalık evresi, **Op:** Operasyon, **KT:** kemoterapi, **KRT:** kemoradyoterapi, **RCC:** renal hücreli kanser, **GIST:** gastrointestinal stromal tümör, **LHRH:** luteinize hormon releasing hormon, **BCC:** bazal hücreli kanser, **adj:** adjuvan, **E:** erkek, **K:** kadın.

Tablo 2: Metakron çift primer saptanan hastaların özellikleri

	YAŞ	CİNS	1.PRİMER	EVRE	TEDAVİ	2.PRİMER	EVRE	TEDAVİ
1	47	K	Rektum	T2N2M0	Op +adjKRT	Kolon	T3NxM0	Op + KT
2	45	K	Over	?	Op + KT	Kolanjio-sellüler	?	KT
3	76	K	Rektum	T2N0M0	Op + KRT	Meme	T2N1M1	Op + KT
4	59	K	Adenoidkistik karsinom	?	Op	Meme	?	Neoadj. KT
5	64	K	Endometrium	IV	Op + KT	Kolon	İntramukozal	Takip
6	76	E	Mesane	?	Op + KT	MMT	IV	Op + KT
7	64	E	KHDAK	T1N0M0	Op	Rektum	T3N0M0	Op + KRT
8	61	E	Larinks	T3N0M0	İndüksiyon + KRT	KHDAK	T3N1M0	Op + KT
9	72	E	Kolon	T2N0M0	Op	Kolon	T3N0M0	Op + KT

KHAK: küçük hücreli dışı akciğer kanseri, **Op:** Operasyon, **KT:** kemoterapi, **KRT:** kemoradyoterapi, **MMT:** miksmüllerian tümör, **adj:** adjuvan, **E:** erkek, **K:** kadın.

Yine bize ait olarak 2001 yılında mide adenokanserli bir olgumuza 2. primer olarak dil epidermoid kanseri tanısı koyuldu ve tarafımızdan Ulusal Kanser Kongresinde sunuldu (6).

Biz, eş zamanlı semptomatik hale gelmiş ve tesadüfen saptanmış çoklu primer tümörü olan olguyu paylaşmak istedik.

Olgu

Yaklaşık bir yıldır nefes darlığı, halsizlik, öksürük şikayetleri olan ve bu şikayetleri iki aydır artan öksürükle beraber ara ara kanlı balgam çıkaran 73 yaşında erkek hasta. Fizik muayenesinde: her iki akciğer solunuma eşit katılıyor idi, ral ve ronküs yoktu, akciğer sesleri orta kısımlarda azalmış idi; diğer sistem muayenesi normaldi ve ek hastalık saptanmadı. Hastamız, çekilen akciğer grafisinde (Şekil 1) bilateral kitle görülmesi nedeniyle akciğer kanseri ön tanısıyla araştırılmak üzere yatırıldı. Hemogram: hemoglobin 12.8 gr/dl, hematokrit: %40.8, MCV:78.9 fL, PLT 176000/mm³, WBC: 6700/mm³ idi ve biyokimyası normal olarak değerlendirildi. Abdominal USG'sinde sol böbrek orta kesimde 6x5 cm boyutunda kitle görüldü. TORAKS BT'sinde sağ akciğer alt

lob posteriyorda 4x3 cm, sol hiler bölgede pulmoner arter dallarını sararak kraniale uzanan 6x5 cm lobule konturlu heterojen hipodens kitleler ve multiple akciğer parankimal metastatik noduller (en büyüğü 1 cm) saptandı. Pretrakeal ve subkarinal en büyüğü 1.5 cm olan multiple lenfadenopati mevcut (Şekil 1) idi. Hastaya fiber optik bronkoskopi yapıldı, bilateral endobronşial lezyon vardı, sağ taraf kanamalı olduğundan dokunulmadı, soldan biyopsi alındı: skuamöz hücreli karsinom olarak rapor edildi. Abdominal BT'sinde (Şekil 1) görülen renal kitleden USG eşliğinde perkütan biyopsi yapıldı ve renal hücreli karsinom olarak rapor edildi. Hastanın performans statusu ECOG 2 idi. Hastaya nefrektomi sonrasında akciğer tümörü için kemoterapi planlandı, fakat hasta ve yakınları tedaviyi kabul etmedi. Hastamız 8 aydır takipte, halen yaşıyor ve daha önce olmayan omuz ağrısı şikayeti ile aneljezik tedavi alıyor. Hastanın ileri tetkik ve takibi devam ediyor.

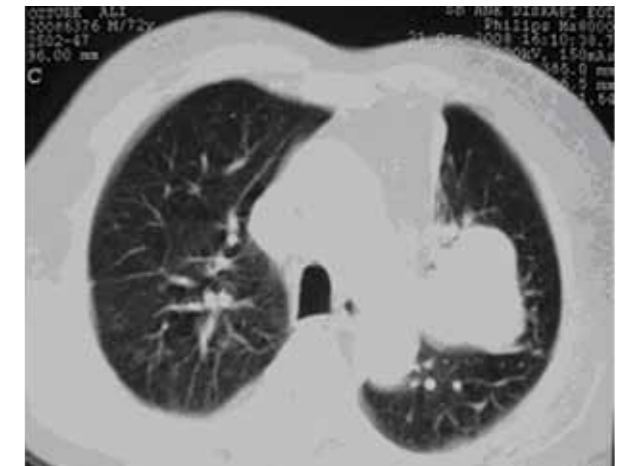
Tartışma

Onkoloji pratiğinde primer bir tümörün saptanması durumunda diğer organlarda görülen patolojik kitle ve tutulumlar, metastatik hastalık olarak değerlendirilmekte ve tedavisi ona göre planlanmaktadır. Oysa, özellikle

beklenmeyen ve atipik olan çoklu kitle varlığı durumunda ikinci bir primer olasılığını düşünerek tanıya yönelik girişimsel yöntemlerin zorlanması gerektiğini düşünüyoruz. Çünkü böyle durumlarda tedavinin şekli ve sonucu değişebilecektir, bu da hastanın prognozunu değiştirir. Örneğin bu hastamızda olduğu gibi 3 bölgede büyük kitle görülebilir. Metastaz biyolojisinde akciğer kansereleri için karında daha çok karaciğer metastazı ve srenal tutulum beklenir. Renal hücreli kanserin metastazı için akciğer tutulumu mutad olabilir ama vakaların her iki akciğerde ve böbrekte büyük kitlelerle seyretmesi nadirdir. Biz hastalarda ender görülen bu tutulumlar nedeniyle şüphelendik ve kitleleri ayrı ayrı inceledik ve ikincil primer olduğunu histopatolojik olarak saptadık. Eğer hastanın akciğerdeki lezyonu operabl evrede olsaydı, hastaya hem böbreğe hem de akciğere yönelik küratif cerrahi bir yaklaşım yapılabilirdi. Bu olgumuzda olduğu gibi klasik bir biyolojik seyir izlemeyen ve mutad olmayan tutulumlara karşı şüpheli yaklaşmak gerekmektedir. Daha detaylı incelemelerin kesin patolojik tanı koydurması mümkündür ve çoklu primer durumunda tedavi yaklaşımı daha özgül planlanabilir.

Kaynaklar

1. Levi F, Randimbison L, Te VC, Rolland-Portal I, Francheschi S, La Vecchia C. Multiple primary cancers in the vaud Vaud Registry, Switzerland, 1974-1989. Br J Cancer 1993;67(2): 391-5
2. Aydinler A, Kadeniz A, Uygun K, Tas F, Disci R, Topuz E. Multiple primary neoplasms at a single institution: differences between synchronous and metachronous neoplasms. Am J Clin Oncol 2000;23(4):364-70
3. Beisland C, Talleraas O, Bakke A, Norstein J. Multiple primary malignancies in patients with renal cell carcinoma. A national population-based cohort study BJU international 2006; 698-702
4. Hofman HS, Neef H, Schmidt P. Primary lung cancer and extrapulmonary malignancy. EJ of Cardio-thoracic surgery 2007;32: 653-658
5. Akşahin A, Çolak D, Altınbaş M, İmamoğlu Gİ, Ersoy U, Yazılıtaş D, Demir E. Multipl primer ile takip edilen hastalarımız, retrospektif değerlendirme. 6.Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi 24-28 Eylül 2009 Su Sesi Otel Belek- ANTALYA.
6. Altınbaş M, Coşkun HŞ, Er Ö, Tanrıverdi F, Eser B, Çetin M, Ünal A. Mide kanserli bir olguda eozinofilinin öncülük ettiği ikinci primer dil epidermoid karsinomu. XIV. Ulusal Kanser Kongresi İstanbul, 30 Nisan- 4 Mayıs 2001.



NOT: Vakamız, "Yazılıtaş D, Çolak D, Akşahin A, Ersoy U, İmamoğlu İ, Altınbaş M. Akciğer skuamöz hücreli karsinom ve renal hücreli karsinom birlikteliği: Olgu sunumu" olarak XVIII. Ulusal Kanser Kongresi, 21-26 Nisan 2009 Su Sesi Otel – ANTALYA'da poster şeklinde sunulmuştur.



HİPERTANSİF HASTALARDA PLAZMA FİBRİNOJEN DÜZEYLERİ İLE KARDİOVASKÜLAR RİSK FAKTÖRLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Doç.Dr. Mehmet İLERİ *

* Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara.

Özet

Hipertansif hastalarda fibrinojen düzeylerinin arttığı ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri ile yığılım gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışmada, esansiyel hipertansiyonlu hastalarda plazma fibrinojen düzeyleri ile diğer kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Yaşları 18-65 arasında değişen 118 esansiyel hipertansiyon hastası (60 erkek, 58 kadın) çalışmaya dahil edildi. Klinik değerlendirmede hastaların kan basıncı, plazma fibrinojen, LDL-kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit ve kan şekeri düzeyleri saptandı ve ayrıntılı tıbbi öyküleri alındı. Plazma fibrinojen düzeyi; sigara kullananlarda (3.54 ± 0.08 vs 2.78 ± 0.07 , $p=0.0001$), yüksek total kolesterol (3.47 ± 0.08 vs 2.87 ± 0.08 , $p=0.0001$) ve yüksek LDL-kolesterolü (3.74 ± 0.07 vs 2.57 ± 0.06 , $p=0.0001$) olanlarda belirgin olarak artmış bulundu. Sigara kullananlar arasında fibrinojen düzeyi, içilen sigaranın sayısı ile doğru orantılı olarak yükselmekteydi. Univariante regresyon analizinde fibrinojen düzeyi ile sigara kullanımı ($p=0.0001$), ailede hipertansiyon öyküsü ($p=0.0054$), total ($p=0.0001$) ve LDL kolesterol ($p=0.0001$) düzeyleri ve trigliserid düzeyleri ($p=0.0017$) arasında pozitif korelasyon saptandı. Multivariante regresyon analizinde ise fibrinojen düzeyi ile en güçlü korelasyon gösteren değişken sigara kullanımı olarak bulunurken ($r=0.68$, $p<0.0001$) total kolesterol düzeyleri de anlamlı ilişkisini korumaktaydı ($r=0.62$, $p<0.0001$). Fibrinojen düzeyi ile kan basıncı arasında bir ilişki saptanamadı. Sonuç olarak hipertansif hastalarda fibrinojen düzeyi diğer kardiyovasküler risk faktörleri ile yakından ilişkilidir ve fibrinojen düzeyi yüksek olan hastalar kardiyovasküler komplikasyonlar açısından daha yakından takip edilmelidir.

Abstract

Fibrinogen levels are reported to be elevated in hypertensive patients and tend to cluster with nearly all the other established cardiovascular risk factors. The aim of this study was to evaluate the relationship between plasma fibrinogen levels and a number of other cardiovascular risk factors in patients with essential hypertension. We studied 118 patients with essential hypertension (68 men, 50 women) aged 18-65 years old. The clinical evaluation included measurements of blood pressure, levels of plasma fibrinogen, total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides and blood glucose levels; a detailed medical history from each patient was also recorded. Plasma fibrinogen levels were significantly higher in smokers (3.54 ± 0.08 vs 2.78 ± 0.07 , $p=0.0001$), in patients with elevated total cholesterol (3.47 ± 0.08 vs 2.87 ± 0.08 , $p=0.0001$) and LDL cholesterol levels (3.74 ± 0.07 vs 2.57 ± 0.06 , $p=0.0001$). In univariate regression analysis, fibrinogen levels were positively correlated with smoking ($p=0.0001$), family history of hypertension ($p=0.0054$), total cholesterol ($p=0.0001$), LDL-cholesterol ($p=0.0001$) and triglyceride levels ($p=0.0017$). The fibrinogen levels in smokers were also positively correlated with the number of cigarettes smoked. There was no significant association between plasma fibrinogen and the blood pressure. On multivariate regression analysis the strongest correlation was noted for cigarette smoking ($r=0.68$, $p<0.0001$), while total cholesterol levels also had significant correlation ($r=0.62$, $p<0.0001$). In conclusion there is a close relationship between the fibrinogen levels and the other cardiovascular risk

Anahtar kelimeler

Fibrinojen, Hipertansiyon, Kardiyovasküler risk faktörleri

factors in hypertensive patients thus high fibrinogen concentrations deserve special attention in hypertensive patients. $r=0.62$, $p<0.0001$). In conclusion there is a close relationship between the fibrinogen levels and the other cardiovascular risk factors in hypertensive patients thus high fibrinogen concentrations deserve special attention in hypertensive patients.

Key Words

Fibrinogen, Hypertension, Cardiovascular risk factors

Giriş

Son yıllarda yapılan birçok epidemiyolojik çalışma, kabul edilen kardiyovasküler risk faktörleri yanında plazma fibrinojen düzeylerinin de koroner arter hastalığı (KAH) ve inme gelişimi ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir¹⁻⁷. Plazma fibrinojen düzeyinin esansiyel hipertansiyonda yüksek olduğu ve diğer kardiyovasküler risk faktörleriyle de ilişkili olabileceği bildirilmiştir^{1,2,4,5,10-13}. İki ya da daha fazla risk faktörünün birlikte görülmesi sinerjistik etkileri nedeniyle KAH riskini daha çok arttırmaktadır. Diğer risk faktörlerinin birlikte görüldüğü hastalarda hipertansiyonun kardiyovasküler komplikasyonlara yol açma olasılığı yükselmektedir¹⁴. Bu durum farklı koroner risk faktörleri arasındaki ilişkilerin araştırılmasının önemini göstermektedir. Bu çalışmada esansiyel hipertansiyonlu erkek hastalarda fibrinojen düzeyleri ile diğer kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçladık.

Metod

Çalışma grubu yaşları 18-65 (ortalama=50 yıl) arasında değişen esansiyel hipertansiyonlu (sistolik kan basıncı>140mmHg, diastolik kan basıncı>90mmHg) 118 hastadan (60 erkek, 58 kadın) oluştu. Belirgin kardiyovasküler hastalığı, hepatik veya renal yetmezliği olan ve halen lipid düşürücü ilaç almakta olanlar çalışma dışı bırakıldı. Kan basıncı 15 dakikalık istirahat sonrası hastalar oturur pozisyonda sağ koldan ölçüldü. Plazma fibrinojen, total kolesterol, düşük densiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, yüksek densiteli lipoprotein (HDL) kolesterol, trigliserit düzeyleri, kan şekeri, serum potasyum ve kreatinin ölçümleri için venöz kan örnekleri bir gecelik açlık sonrası sabah 8.00-10.00 arası alındı. Fibrinojen düzeylerinin ölçümünde sitratlı plazma örneklerinin kullanıldığı standart koagülasyon metodu kullanıldı.

Bütün hastalardan ayrıntılı tıbbi öykü alındı. Sigara içme alışkanlığı; içmeyenler, günde 1-10 adet içenler, 11-20 adet içenler ve 20'den fazla içenler olmak üzere 4 katagoriye ayrıldı. Yüksek total kolesterol (>250 mg/dl), yüksek LDL-kolesterol (>160 mg/dl), düşük HDL-kolesterolü (<35 mg/dl) ve yüksek trigliserit düzeyi (200 mg/dl) risk faktörü olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

Veriler ortalama±SD olarak sunuldu. Hasta gruplarının karşılaştırılmasında Student's t testi kullanıldı. Univariante korelasyon analizi Spearman's rank testi kullanılarak yapıldı. $P<0.005$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Plazma fibrinojen düzeyi; sigara kullananlarda (3.54 ± 0.08 vs 2.78 ± 0.07 , $p=0.0001$), yüksek total kolesterol (3.47 ± 0.08 vs 2.87 ± 0.08 , $p=0.0001$) ve yüksek LDL-kolesterolü (3.74 ± 0.07 vs 2.57 ± 0.06 , $p=0.0001$) olanlarda belirgin olarak artmış bulundu (tablo 1). Sigara kullananlar arasında fibrinojen düzeyi, içilen sigaranın sayısı ile doğru orantılı olarak yükselmekteydi (tablo 2). Univariante regresyon analizinde fibrinojen düzeyleri ile sigara kullanımı ($p=0.0001$), ailede hipertansiyon öyküsü ($p=0.0054$), total ($p=0.0001$) ve LDL kolesterol ($p=0.0001$) düzeyleri ve trigliserid düzeyleri ($p=0.0017$) arasında pozitif korelasyon saptandı (tablo 3). Multivariante regresyon analizinde ise fibrinojen düzeyi ile en güçlü korelasyon gösteren değişken sigara kullanımı olarak bulunurken ($r=0.68$, $p<0.0001$) total kolesterol düzeyleri de anlamlı ilişkisini korumaktaydı ($r=0.62$, $p<0.0001$). Fibrinojen düzeyi ile kan basıncı arasında bir ilişki saptanamadı.



Tartışma

Bu çalışmanın sonuçlarına göre esansiyel hipertansiyonlu hastaların sigara içenlerinde plazma fibrinojen düzeyleri içmeyenlere göre belirgin olarak yüksektir ve günde içilen sigara sayısı ile fibrinojen düzeyi arasında doza bağımlı bir ilişkiyi düşündürülen pozitif bir korelasyon vardır. Bu bulgu daha önceki çalışmanın sonuçları ile uyumludur^{2,4,5,10-13}. Sigara içenlerde fibrinojen düzeylerinin yüksek olduğunu bildiren bazı çalışmalar mevcuttur^{15,16}. Ayrıca oral kontraseptif kullanan ve sigara içen kadınlarda arteriyel trombotik hastalıkların gelişimi ile fibrinojen düzeyleri arasında ilişki olduğu bilinmektedir¹⁷. Sigaranın, fibrinojen düzeyini akciğer makrofajları ve hepatosit uyarıcı faktör üzerindeki etkisi aracılığıyla arttırdığı öne sürülmüştür¹⁸. Dolayısıyla sigara ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkinin bir kısmı fibrinojen üzerinden olabilir. Fibrinojen KAH gelişiminde üç şekilde rol oynayabilir: Birincisi, fibrinojen ve türevleri aterosklerotik lezyon gelişiminin başlaması ve büyümesi ile ilişkili bulunmuştur⁸. İkincisi, koagülasyon aktivasyonu ile üretilen trombin, trombosit agregasyonuna neden olabilir⁹. Üçüncüsü, fibrin, tıkaçıcı trombüslerin birçoğunun major komponentidir ve agregat olmuş trombosit kümelerine stabilite sağlamaktadır¹.

Çalışmanın diğer bir bulgusu fibrinojen düzeyleri ile artmış total kolesterol düzeyleri arasındaki korelasyondur. Bu korelasyon hem univariate hem de multivariate regresyon analizinde kendini göstermiştir. Bu ilişkinin mekanizması bilinmemektedir. Muhtemelen her iki faktör üzerine diyetin ortak etkisi rol oynamaktadır. Daha önceki bazı raporlarda ^{4,11,19} hipertansif hastalarda fibrinojen düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Aigbe ve arkadaşları hastalığın ilk 2 yılından sonra fibrinojen düzeylerinin kümülatif olarak yükseldiğini ve bu durumun bu hastalardaki fibrin temizleme mekanizmalarındaki bozukluğa bağlı olabileceğini ileri sürmektedir²⁰. Diğer bir makalede de lipid profiline olumsuz etkileri olan antihipertansif ilaçlarla tedavi edilmekte olan hipertansif hastalardaki fibrinojen düzeylerinin diğerlerine göre yükseldiği gözlenmiştir²¹. Bu bulguların aksine bizim çalışmamızda fibrinojen düzeyi ile gerek sistolik gerekse diyastolik kan basıncı arasında pozitif bir korelasyon saptanamamıştır. Framingham Çalışmasının bir alt popülasyonunda yakın zamanda yapılan bir incelemede de fibrinojen düzeyleri ile kan basıncı arasında bir ilişkiye rastlanamamıştır²².

Sigara içimi, hiperlipidemi ve yüksek fibrinojen düzeylerinin ateroskleroz gelişimine eğilimi arttırdığı bir ger-

çektir¹⁹. Hipertansiyon varlığının bu riski daha da arttırdığı bilindiğine göre bu risk faktörlerinin yüksek fibrinojen düzeyleri ile birlikte bulunduğu hipertansif hastalara daha dikkatli eğilmek gerekmektedir. Sonuç olarak hipertansif hastalarda fibrinojen düzeyi diğer kardiyovasküler risk faktörleri ile yakından ilişkilidir ve fibrinojen düzeyi yüksek olan hastalar kardiyovasküler komplikasyonların gelişimi açısından daha yakından takip edilmelidir.

Referanslar

1. Meade TW, Chakrabarti R, Haines AP, North WRS, Stirling Y, Thompson SG. Haemostatic function and cardiovascular deaths: early results of a prospective study. *Lancet* 1980; 1, 1050-1053.
2. Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengsten K, Larsson B, Tibbling G. Fibrinojen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 311, 501-505.
3. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostina RB. Fibrinojen and the risk of cardiovascular disease: the Framingham Study. *JAMA* 1987; 258, 1183-1186.
4. Lee AJ, Smith WCS, Lowe GDO, Tunstall-Pedoe H. Plazma fibrinojen and the coronary risk factors: the Scottish Heart Health Study. *J Clin Epidemiol* 1990; 43, 913-919.
5. Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM, Bainton DO, Brien JR, Whitehead PJ. Fibrinojen, viscosity and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies. *Circulation* 1991; 83, 836-844.
6. Folsom AR, Conlan MG. Fibrinojen and cardiovascular risk in the Atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. In *Fibrinojen. A new cardiovascular risk factor*. Edited by Ernst E, Koenig W, Lowe GDO, Meade TW. Vienna: Blackwell-MZV, 1992; 124-129.
7. Ernst E, Resch KL. Fibrinojen as a cardiovascular risk factor: a meta analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993; 118, 956-963.
8. Smith E, Crosbie L. Fibrinojen and fibrin in atherogenesis. In *Fibrinojen. A new cardiovascular risk factor*. Edited by Ernst E, Koenig W, Lowe GDO, Meade TW. Vienna: Blackwell-MZV, 1992, 4-10.
9. Landolfi R, De Cristoforo R, De Candia, Roca B, Bizzi B. Effect of fibrinojen concentration on the velocity of platelet aggregation. *Blood* 1991; 78, 377-382.
10. Meade TW, Imerson J, Stirling T. Effects of changes in smoking and other characteristics on clotting factors and the risk

of ischemic heart disease. *Lancet* 1987; 1, 986-988.

11. Kannel WB, D'Agostina RB, Belanger AJ. Fibrinojen, smoking and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113, 1006-1010.
12. Rasengren A, Wilhelmsen L, Welin L, Tsipogianni A, Teger-Nilson AC, Wedel H. Social influences and cardiovascular risk factors as determinants of plasma fibrinojen concentration in a general population sample of middle aged men. *BMJ* 1990; 300, 634-638.
13. Moller M, Kristensen TS, Jespersen J. Association between plasma fibrinojen and coronary heart disease risk factors in a Danish Cohort. In *Fibrinojen. A new cardiovascular risk factor*. Edited by Ernst E, Koenig W, Lowe GDO, Meade TW. Vienna: Blackwell-MZV, 1992; 134-140.
14. Stokes J, Kannel WB, Wolf PA, Kupples LA, D'Agostina RB. The relative importance of selected risk factors for various manifestations of cardiovascular disease among men and women from 35 to 64 years of follow-up in the Framingham Study. *Circulation* 1987; 75 (suppl 5), 65-73.
15. Hughes K, Choo M, Kuperan P, Ong CN, Aw TC. Cardiovascular risk factors in relation to cigarette smoking: a population-based survey among Asians in Singapore. *Atherosclerosis* 1998; 137 (2): 253-58.
16. Price JF, Mowbray PI, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburg Artery Study. *Eur Heart J* 1999; 20 (5): 344-53.
17. Scarabin PY, Vissac AM, Kirzin JM, Bourgeat P, Amiral J, Agher R, Guize L. Elevated plasma fibrinogen and increased fibrin turnover among healthy women who both smoke and use low-dose oral contraceptives-a preliminary report. *Thromb Haemost* 1999; 82 (3): 1112-16.
18. SAS Institute: SAS User's Guide: Statistics. Cary, North Carolina: SAS Institute; 1982.
- Anonymous: Haemostatic factors and coronary heart disease. *Lancet* 1981; 1, 22-23.
19. Letcher RL, Chien S, Pickering TG, Sealey J, Laragh JH. Direct relationship between blood pressure and blood viscosity in normal and hypertensive patients: role of fibrinojen concentration. *Am J Med* 1981; 70, 1195-1202.
20. Aigbe A, Famodu AA. Haemorheological and fibrinolytic activity in hypertensive Nigerians. *Clin Hemorheol Microcirc* 1999; 21 (3-4): 415-20.
21. Papadakis JA, Ganotakis ES, Jagroop IA, Mikhailidis DP, Winder AF. Effect of hypertension and its treatment on lipid, lipoprotein (a), fibrinogen and bilirubin levels in patients referred for dyslipidemia. *Am J Hypertens* 1999; 12 (7): 673-81.
22. Poli AK, Tofler GH, Larson MG, Evans JC, Sutherland PA, Lipinska I, Mittleman MA, Muller JE, D'Agostino RB, Wilson PW, Levy D. Association of blood pressure with fibrinolytic potential in the Framingham offspring population. *Circulation* 2000; 101 (3), 264-69.

Tablo 1. Bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığına göre fibrinojen düzeyleri

	N	Fibrinojen düzeyi (mg/dl)	P
Cinsiyet			
Erkek	60	3.12±0.07	0.56
Kadın	58	3.06±0.07	
Sigara içimi			
Evet	57	3.54±0.08	0.0001
Hayır	61	2.78±0.07	
Total Kolesterol			
<250 mg/dl	54	2.87±0.08	0.0001
>250 mg/dl	64	3.47±0.09	
LDL-Kolesterol			
<160 mg/dl	48	2.57±0.06	0.0001
>160 mg/dl	70	3.74±0.07	
HDL-Kolesterol			
<35 mg/dl	28	3.32±0.16	0.2810
>35 mg/dl	90	3.15±0.08	
Trigliserit			
<200 mg/dl	75	3.10±0.08	0.0777
>200 mg/dl	43	3.35±0.01	
Ailede Hipertansiyon Öyküsü			
Evet	58	3.29±0.09	0.0667
Hayır	54	3.04±0.10	



Tablo 2. Sigara tüketimine göre fibrinojen düzeyleri.

Sigara Tüketimi	N	Fibrinojen Düzeyi (mg/dl)
0	61	2.78±0.07
1-10 adet/gün	10	13.12±0.18
11-20 adet/gün	33	3.63±0.07
>20 adet/gün	14	4.05±0.15

Tablo 3. Klinik değişkenler ve plazma fibrinojen düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen univariate korelasyon analizi sonuçları

	N	Fibrinojen düzeyi (mg/dl)	P
Cinsiyet	0.52	0.62	
Sistolik kan basıncı	0.140	0.1293	
Diyastolik kan basıncı	0.056	0.5451	
Sigara içimi	0.632	0.0001	
Ailede hipertansiyon öyküsü	0.181	0.0054	
Total Kolesterol	0.510	0.0001	
LDL-kolesterol	0.612	0.0001	
HDL-kolesterol düzeyi	-0.009	0.3136	
Trigliserit düzeyi	0.286	0.0017	
Diyabetes mellitus	0.063	0.4947	
Serum potasyum düzeyi	-0.030	0.7490	
Kreatinemi	0.038	0.6799	
Cinsiyet (kadın/erkek)	0.142	0.632	

Kalbiniz değerlidir

onu riske atmayın...

KARDİYOSAN LTD. ŞTİ.

İvedik Cad. No: 338 / A- B 06200 Yenimahalle / ANKARA
Tel: (0312) 315 55 45 (Pbx) • Faks: (0312) 315 33 35

GASTREKTOMİ SONRASI ERKEKLERDE KEMİK KAYBI; 4 OLGUYLA BİRLİKTE LİTERATÜR DERLEMESİ

Dr. Cemil BİLİR*, Dr. Mustafa ÇALIŞKAN*, Dr. Selahattin YILDIZ*, Yrd. Doç. Dr. Hakan CİNEMRE*, Prof. Dr. Ö.Necip AYTUĞ*

* Düzce Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D

Özet

Osteoporoz kadınlarda olduğu gibi erkeklerde de mortalite ve morbidite nedenidir. Mortalitedeki artış kalça, vertebra ve diğer büyük kemiklerde oluşan kırıklara bağlıdır ve kırığa bağlı mortalite riski erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir. Erkeklerde osteoporoz kadınlardan 5-10 yıl daha geç ortaya çıkar, bu durumdan erkeklerdeki kemik kaybının daha geç başlaması ve yavaş seyretmesi sorumlu tutulabilir. Aslında erkek hastada osteoporoz saptanması altta yatan kolaylaştırıcı bir sebebin aranmasını gerektirir. Bu sebepler içinde gastrointestinal hastalıklar (inflamatuvar barsak hastalıkları, çölyak hastalığı ve gastrektomi), hipogonadizm, hipertiroidizm ve renal hastalıklar öncelikle düşünülmesi gerekenlerdir. Gastrektomi 1950'lerden sonra ülser tedavisi için çok sık kullanılan bir yöntem iken mide asidini basıkılayıcı ilaçların kullanıma girmesi sonrası gastrektomi operasyonu giderek azalmıştır. Ancak bu hastalar günümüzde operasyon sonrası uzun dönem komplikasyonlarla özellikle de gastrektomi sonrası kemik bozuklukları ile karşımıza gelmektedirler. Biz gastrektomi sonrası 4 erkek hastada saptanan osteoporoz ve osteopeni konusunu literatür eşliğinde tekrar irdelemek istedik.

Abstract

Osteoporosis is an important cause for morbidity and mortality in men as in women. The reason for the increased mortality is because of hip, vertebra and other large bone fractures. Moreover mortality risk due to fractures is more in men. As bone loss starts later and progress slower in men, male osteoporosis begins approximately 5-10 years later than women in men. If osteoporosis is diagnosed in a male patient, further investigation for a secondary reason causing propensity for osteoporosis is warranted. Among these causes, gastrointestinal diseases (inflammatory bowel disease, celiac sprue, gastrectomy), hypogonadism, hyperthyroidism and renal diseases should come to mind first. Although gastrectomy has been widely performed after 1950's for peptic ulcer disease, this mode of therapy declined significantly after the introduction of acid suppressing medications. Surgically treated these patients are now encountered in the clinical practice for long-term complications, especially post-gastrectomy osteoporosis. We report four patients who developed osteoporosis and osteopenia after gastrectomy together with the review of the literature.

Giriş

Osteoporoz yaşlı erkeklerde artmış mortalite ve morbiditeyle birlikte dir. Mortalitedeki artış özellikle artmış kırık riski nedeniyle dir (1). 60 yaş üzeri erkeklerde kırık riski %25 iken, 90 yaşında her 6 erkekten birinde kalça kırığı riski vardır (2-3). Özellikle kalça, femur başı ve diğer büyük kemik kırıklarında mortalite daha da yüksektir (4). Erkeklerde osteoporoz kadınlara göre daha az sıklıkta görülür ve ortalama 5-10 yıl daha geç başlar, bu nedenle erkek hastada osteoporoz tanısı konulduğunda sekonder nedenler mutlaka dışlanmalıdır. Erkekler de maksimal kemik yoğunluğuna ulaşma 20'li yaşlarda görülürken, hayat boyu trabeküler kemik yoğunluğunun %30'unu, kortikal kemik yoğunluğunun %20'sini kaybederler (5-6). Kemik kaybının nedenleri genetik faktörler, aşırı sigara ve alkol tüketimi (7), hipogonadizm, serum testesteron ve östrojen düşüklüğü (8) sayılabilir. Yukarıda belirtilen nedenler yine de erkek osteoporozunun etyopatogenezini yeterli düzeyde açıklamamaktadır ve sıklıkla ikinci bir hastalık bu gidişatı hızlandırmaktadır. Erkeklerde osteoporozun nedenleri Tablo-1'de verilmiştir.

Gastrointestinal hastalıklardan özellikle inflamatuvar barsak hastalığı (İBH), çölyak hastalığı ve gastrektomi hem kadın hem de erkekler de artmış osteoporoz sıklığıyla birlikte dir (9-11). Gastrektomi 1990'lardan önce ülser tedavisi için çok sık kullanılan bir yöntem iken mide asidini basıkılayıcı ilaçların (özellikle proton pompa inhibitörleri) kullanıma girmesi sonrası giderek azalmıştır. Ancak bu hastalar günümüzde operasyon sonrası uzun dönem komplikasyonlarıyla, özellikle de gastrektomi sonrası kemik bozuklukları ile karşımıza gelmektedirler. Örneğin Avrupa'da osteomalazinin en sık sebebi gastrektomidir (12). Giderek önem kazanan bir konu olan erkek osteoporozunu ve vakalarımızı güncel literatür eşliğinde sunmayı planladık.

Olgular

Olgu 1: 53 yaşında erkek hasta peptik ülser nedeniyle 18 yıl önce total gastrektomi operasyonu olmuş. Özgeçmişinde hipertansiyonu var ve 15 paket/yıl sigara kullanımı mevcut, alkol kullanımı yok. Vücut kitle indeksi (Vücut ağırlığı/ boyun metre cinsinden karesi=VKİ) 19 olup operasyondan sonra düzenli kalsiyum ve vit D kullanımı yok.

Olgu 2: 57 yaşında erkek hasta, mide adenokarsinomu nedeniyle 20 yıl önce total gastrektomi olmuş. Özgeçmişinde

şinde özellik yok, 20 paket /yıl sigara kullanımı mevcut, alkol kullanımı yok. Vücut kitle indeksi 17, düzenli diyet ve kalsiyum alımı yok.

Olgu 3: 60 yaşında erkek hasta, 8 yıl önce peptik ülser nedeniyle total gastrektomi yapılmış. Özgeçmişinde özellik yok. VKİ 17 olup 25 paket /yıl sigara kullanımı var, alkol kullanımı yok. Düzensiz kalsiyum alımı mevcut.

Olgu 4: 68 yaşında erkek hasta, 12 yıl önce peptik ülser nedeniyle total gastrektomi yapılmış. Özgeçmişinde özellik yok. Vücut kitle indeksi 18. 30 paket/yıl sigara kullanımı mevcut, alkol alımı yok.

Hastalarda böbrek yetmezliği, tiroid disfonksiyonu, karaciğer yetmezliği ekarte edildi. Periferik yaymalarında hafif hipokromi dışında atipik hücre saptanmadı. Bakılan serum testesteron, tiroid stimulan hormon, paratiroid hormon düzeyleri, kalsiyum ve alkalin fosfat, vitamin B12 ve folat düzeyleri normal değerler arasındaydı. Hastalarda osteoporoz tanısı; Kemik dansitometrisi ile Lomber Omurga ve Sol Femur boynu ölçümlerinin t skoruna bakılarak konuldu. Üç hastamızda olduğu gibi -2.5 ve daha düşük değerler osteoporoz kabul edildi, -1 ile -2.5 arası değerler ise osteopeni kabul edildi. İki vakamızda da bir yıl boyunca alendronat 70 mg/hf ile kalsiyum 1 gr / gün ve vitD 800 IU /gün kullanımı sonrası Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) sonuçlarında anlamlı düzelme sağlanamadı.

Hastaların özellikleri tablo 2'de verilmiştir.

Tartışma

Gastrektomi sonrası osteoporoz ve osteomalazi beklenen komplikasyonlardan olup bu hasta grubunda osteomalazi prevalansı %10-20, osteoporoz prevalansı tam bilinmemekle birlikte %32-42 arasında tahmin edilmektedir (13). Gastrektomi sonrası osteoporoz riskinin arttığını gösteren bir çok çalışma vardır. Bu konuyla ilgili literatürde yer alan 17 klinik çalışmanın onüçünde kemik yoğunluğu gastrektomili hastalarda daha küçük saptanmıştır. Dört çalışmada ise fark bulunamamıştır. DEXA ölçümünü kullanan sadece 6 çalışma mevcuttur ve bunların dört tanesinde spinal osteoporoz, diğer ikisinde femur boynu osteoporozu incelenmiştir. Bu altı çalışmada toplam gastrektomili hasta sayısı 132'di. T skoru <-2.5 olacak şekilde vertebral osteoporoz prevalansı %22-32, femur boynu osteoporoz prevalansı ise %10 -61 tespit



edilmiştir. Bu kadar yüksek osteoporoz oranları çalışmaya alınan hasta popülasyonunun zaten yaşlı ve osteoporoz için diğer risk faktörlerini de içermesi ile açıklanmıştır (14-17).

Gastrektomi sonrasında osteoporozun kesin etyopatogenezi bilinmemektedir. Gastrektomi sonrasında her hastada osteoporoz veya osteomalazi de oluşmamaktadır, bunu aydınlatmak amacıyla bir çok görüş ve bu bağlamda klinik çalışmalar yapılmıştır.

Ameliyat tekniği ile osteoporoz arasında ilişki ilk bakılan konulardan biri olmuştur. Billroth II' nin Billroth I' den daha fazla kemik kaybına yol açtığını gösteren 2 çalışma mevcut iken diğer çalışmalar ise bu fark gösterilmemiştir (18,19). Parsiyel veya total gastrektomi arasında da fark tespit edilmemiştir (20,21). Bizim dört vakamızda total gastrektomi olması nedeniyle bu farka bakılmadı ancak sonuç olarak yapılan çalışmalarda operasyon tekniği ile osteoporoz gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır. Kalsiyum emiliminin azalması diğer sorumlu tutulan mekanizmalardan biri olsa da gastrektomili hastaların çoğunda kalsiyum ve fosfor düzeyleri normal saptanmış, sadece 3 kontrollü ve 1 tane erkek popülasyonunu içeren çalışmada kalsiyum normalin alt sınırında saptanmıştır (22-25). Bizim vakalarımızda serum kalsiyum düzeyleri normal saptanmasına rağmen idrar kalsiyum bakılmadı. Ancak serum kalsiyum düzeyleriyle kemik yoğunluğu arasında ilişki saptanamadı.

Kanser evresi; Jung sub lim (26) ve ark yaptığı , toplam 133 mide adenokarsinom nedeniyle gastrektomi yapılan hastaların analizinde kalça osteoporozunun sıklığı erkeklerde %28.9, kadınlarda %54, femur boynu osteoporozu ise erkeklerde %10.8, kadınlarda %22 saptanmıştır. Osteoporoz riski açısından mide kanseri evresine bakılan bu çalışmada operasyon tekniği ve kanser evresi ile osteoporoz arasında ilişki saptanmamıştır. Gastrik adenokarsinomda osteoporoz açısından 3 risk faktörü anlamlı bulunmuştur. Bunlar yaş, VKİ ve hemoglobin (<13 gr/dl) düzeyleridir. Erkeklerde yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamışken, kadınlarda da hemoglobin düzeyleri ile anlamlı fark bulunamamış. Bu çalışmada gastrektomi sonrası geçen süre ortalama 2.64± 2.8 yıl olup çok değişkenli analizde erkekler için hemoglobin düzeyi, kadınlar için bel ağrısı osteoporoz için bağımsız bir risk faktörü kabul edilmiştir. Bizim vakalarımızın hepsi erkek olup anemisi mevcuttu. Hastalarımızın vücut kitle indeksleri <20 olup çalışmalarda saptanan

anemi ve düşük VKİ 'nin erkeklerde osteoporoz riskini artırma sonucuyla benzer sonuçlar verdi. Anemi ve osteoporoz arasında erkeklerde anlamlı ilişki muhtemelen kalsiyum ve demirin, duodenum ve proksimal jejunumdan emiliminin azalmasına bağlanmıştır. Yapılan çalışmalarda da gastrektomi sonrası en sık görülen metabolik sorun demir eksikliği anemisi (kadınlarda %92, erkeklerde %68) ve vitamin B 12 eksikliği (kadınlarda %83, erkeklerde %70) olduğu tespit edilmiştir (27).

Steatoreye bağlı D vitaminin emiliminde azalma gastrektomi sonrası osteoporozu açan mekanizmalardan biri olarak düşünülmüştür. Ancak bir çok çalışmada gastrektomili hastalarda vitamin D emilimi normal bulunmuştur. Steatore olan gastrektomililerde vitamin D düzeylerinde azalma olmakla birlikte, bu diyetdeki vitamin D 'nin artırılması ile düzeltilmektedir. Çünkü steatore olmayan gastrektomililerde vitamin D emilimi normal bulunmuş (11,28). Postgastrektomili hastalarda 25-OH vitD düzeyleri 5 çalışmada normal bulunmuş iken (14,17,23,29,30), 4 çalışmada düşük düzeylerde saptanmıştır (24,31,32). Bu farklılık hasta popülasyonu veya operasyon tekniğiyle açıklanamamış. Ancak vitamin düzeyi düşük bulunan çalışmalarda postoperatif geçen süre daha fazlaydı.

Operasyon sonrası geçen süreyle osteoporoz arası ilişki araştırılan diğer bir konudur. Operasyon sonrası sürenin VKİ ile doğru orantılı olduğunu gösteren 3 çalışma (21,22,34) mevcut iken iki çalışmada ise bu fark gösterilememiştir (16,20). Operasyon sonrası süreye göre çalışmalar incelendiğinde literatürdeki 8 çalışmada 10 yıldan az süreye sahip gastrektomili hastalarda istatistiksel anlamlı olarak kemik mineral yoğunluğunda azalma (16,20,21,22,29,30,31,34,35,36), 4 çalışmada ise bu süre zarfında fark gösterilmemiştir (18,30,37,38). 10-20 yıl süre sonrası izlenli çalışmaların hepsinde kemik mineral yoğunluğunda anlamlı azalma gösterilmiştir (16,18,19). Sonuç olarak osteopeni veya osteoporoz , gastrektomi sonrası herhangi bir dönemde görülebilse de 10 yıldan sonra görülme sıklığı artmaktadır. Bizim vakalarımızın üç tanesinde süre 10 yıldan uzun ve osteoporoz mevcutken bir vakamızda operasyon sonrası süre 8 yıl olup ileri yaşa rağmen osteopenikti. Melton LJ 3rd (39) ve ark.'nın yaptığı 438 hastadan oluşan (1956-1985 yılları arası), peptik ülser nedeniyle opere olan ve ortalama 15.6 yıl takip edilen hastaların analizinde 30 yıl sonunda kalça kırık riski %25, vertebral kırık riski %41 ve ön kol kırık riski %20 saptanmıştır. Herhangi bir kırık riski 30 yıl sonunda ka-

dınlarda %72, erkeklerde %48 saptanmıştır. Kırık riskiyle alkol alımı, sigara kullanımı ve VKİ ile arasında ilişki saptanmamıştır. Operasyon tekniğiyle osteoporoz arasında anlamlı ilişki yokken, yaşla vertebral kırık arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Diğer osteoporotik risk faktörleri olarak bu çalışmada kadın cinsiyet, steroid kullanımı ve antikoagulan kullanımı saptanmıştır. Vagotomi gibi operasyon esnasında yapılan gastrik asit salınımını azaltan ilave girişimlerin gastrektomi sonrası osteoporoz açısından ek bir risk artışına sebep olmadığı saptanmıştır. (19,31,38).

Protein metabolizmasının kollajen matriks oluşumuna etkisi aşıkardır, bu nedenle gastrektomili hastalarda diyetel değişim veya malnutrisyon osteoporozu hızlandırabilir (40).

Diğer gastrointestinal hastalıklardan inflamatuvar barsak hastalıkları ve çölyak hastalığı da osteoporozu açabilmektedirler. İntestinal villus atrofi ve kalsiyum emilimi çölyak hastalığında olduğu gibi osteoporozun ana nedeni (41).

Tedavi

Yaşam tarzı değişikliği, sigaranın bırakılması, aşırı alkol tüketiminden kaçınma, düzenli egzersiz ve kilo kaybının önlenmesi her hastaya önerilmelidir. Gastrointestinal hastalıklara bağlı osteoporoz tedavileri klinik çalışmaların etkinliğine göre tablo3 'te özetlenmiştir.

Gastrektomi sonrası erkeklerde 2 gr kalsiyum ve 1000 IU D vitaminin kemik dansitometrisi üzerine etkisi gösterilmiştir (42). Gastrektomili hastalarda tedavi yöntemleri ve etkinliği tablo 3'te verilmiştir.

Bifosfonatlar: Antiresorptif ilaçlardan olup postmenopozal kadınlarda oldukça etkin ve güvenli olan bu ilaçlar erkek osteoporozunda da etkinliğinin gösterildiği çalışmalar mevcuttur (43). Ancak etkisinin özellikle postgastrektomili hastalarda gösterilemediği çalışmalarda mevcuttur, örneğin Tovey (44) ve ark yaptığı çalışmada etidronatın kesin bir yararı gösterilememiştir.

Gastrektomili hastalara yaklaşımımız ve takibimiz ile ilgili algoritma tablo 4 'te verilmiştir.

Sonuç

Tüm hastalara yaşam tarzı değişikliği olarak kilo kaybından korunma, düzenli egzersiz, aşırı alkolden sakın-

ma, sigaranın bırakılması önerilmeli ve diyetlerinde yeterli kadar kalsiyum ve vitamin D desteği sağlanmalıdır. Kemik dansitometri taraması yüksek osteoporoz riski olan İBH'larına önerilmeli. Postgastrektomili hastalarda 10 yılı geçen özellikle postmenopozal kadınlarda ve 50 yaş üzeri erkeklerde, hafif travma ile kırık öyküsü olanlara DEXA ölçümü mutlaka yapılmalıdır.

İBH, çölyak hastalığı, postgastrektomi sonrası osteoporoz saptananlarda ve hafif travma ile kırık öyküsü olanlarda mutlaka diğer osteoporoz yapabilecek durumlar araştırılmalıdır. Bunlar: Tam kan sayımı, serum alkalin fosfat, serum kalsiyumu, kreatinin, 25-(OH) vitD, protein elektroforezi ve erkeklerde testosterondur.

Serum PTH düzeyine, idrar veya serum kalsiyumunda patolojik değerler varsa bakılmalıdır.

Genç erkek ve premenopozal kadınlarda 1000 mg elementer kalsiyum yeterli iken 50 yaş üzeri erkek ve postmenopozal kadınlarda 1500 mg/gün kalsiyum gerekmektedir. Vitamin D 400-800 IU/gün yeterli olmaktadır. Testosteron hipogonadik erkeklerde tedavide kullanılabilir. Bifosfonatlar osteoporozlu hastalarda kullanılan ilaçlardan olup, gastrointestinal hastalığı olan ve/veya 3 ayda steroid tedavisi kesilemeyecek hastalarda da kullanılabilir. Antiresorptif tedavileri tolere edemeyen veya kontrendike olanlarda nazal kalsitonin verilebilir. Gastrointestinal hastalığa bağlı osteoporozda sodyumflorür önerilmemektedir.

Gastrektomi sonrası süre 10 yıl ve daha fazla, anemisi olan, vücut kitle indeksleri 20 ve altı olan erkekler mutlaka osteoporoz ve osteopeni açısından değerlendirilerek tedavileri planlanmalıdır.

Referanslar

1. Farmer ME, White LR, Brody JA, Bailey KR. Race and sex differences in hip fracture incidence. Am J Public Health 1984; 74(12):1374-80.
2. Nguyen TV, Eisman JA, Kelly PJ, Sambrook PN. Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men. Am J Epidemiol 1996 ;144(3):255-63.
3. Melton LJ 3d, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. J Bone Miner Res Perspective How many women have osteoporosis? 1992 ;7(9):1005-10.
4. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. Lancet 1999; 353(9156):878-82.



5. Gilsanz V, Gibbens DT, Roe TF, Carlson M, Senac MO, Boechat MI et al. Vertebral bone density in children: effect of puberty. *Radiology* 1988 ;166(3):847-50.
6. Bonjour JP, Theintz G, Buchs B, Slosman D, Rizzoli R. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73(3):555-63.
7. Slemenda CW, Christian JC, Reed T, Reister TK, Williams CJ, Johnston CC Jr et al. Long-term bone loss in men: effects of genetic and environmental factors. *Ann Intern Med* 1992; 117:286.
8. Slemenda CW, Longcope C, Zhou L, Hui SL, Peacock M, Johnston CC. Sex steroids and bone mass in older men. Positive associations with serum estrogens and negative associations with androgens. *J Clin Invest* 1997; 100:1755.
9. Genant HK, Mall JC, Wagonfeld JB, Horst JV, Lanzi LH. Skeletal demineralization and growth retardation in inflammatory bowel disease. *Invest Radiol* 1976; 11(6):541-9.
10. Ciclitira PJ, King AL, Fraser JS. AGA technical review on Celiac Sprue. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2001; 120(6):1526-40.
11. Thompson GR. Vitamin D deficiency after gastrectomy. *Sci Basis Med Annu Rev* 1970; :260.
12. Thompson GR, Lewis B, Booth CC. Vitamin D absorption after partial gastrectomy. *Lancet* 1966; 1:457.
13. No authors listed. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2003;123(3):791-4.
14. Schmiedl A, Schuille PO, Stuhler C, Gohl J, Rumenapf G. Low bone mineral density after total gastrectomy in males: a preliminary report emphasizing the possible significance of urinary net acid excretion, serum gastrin and phosphorus. *Clin Chem Lab Med* 1999;37(7):739-44.
15. Adachi Y, Shiota E, Matsumata T, Iso Y, Yoh R, Kitano S. Osteoporosis after gastrectomy: bone mineral density of lumbar spine assessed by dual-energy X-ray absorptiometry. *Calcif Tissue Int* 2000;66(2):119-22.
16. Heiskanen JT, Kroger H, Paakkonen M, Parviainen MT, Lamberg-Allardt C, Alhava E. Bone mineral metabolism after total gastrectomy. *Bone* 2001;28(1):123-7.
17. Liedman B, Bosaeus I, Mellstrom D, Lundell L, Scand J. Osteoporosis after total gastrectomy. Results of a prospective, clinical study. *Gastroenterol* 1997;32(11):1090-5.
Filipponi P, Gregorio F, Cristallini S, Mannarelli C, Blass A, Scarponi AM et al.
18. Partial gastrectomy and mineral metabolism: effects on gastrin-calcitonin release. *Bone Miner* 1990;11(2):199-208.
19. Mellstrom D, Johansson C, Johnell O, Lindstedt G, Lundberg PA, Obrant K et al. Osteoporosis, metabolic aberrations, and increased risk for vertebral fractures after partial gastrectomy. *Calcif Tissue Int* 1993;53(6):370-7.
20. Inoue K, Shiomi K, Higashide S, Kan N, Nio Y, Tobe T et al. Metabolic bone disease following gastrectomy: assessment by dual energy X-ray absorptiometry. *Br J Surg* 1992;79(4):321-4.
21. Imamura M, Yamauchi H, Fukushima K, Sasaki I, Ouchi A. Bone metabolism following gastric surgery: microdensitometry and single-photon absorptiometry. *Tohoku J Exp Med* 1988;156(3):237-49.
22. Blichert-Toft M, Beck A, Christiansen C, Transbol I. Effects of gastric resection and vagotomy on blood and bone mineral content. *World J Surg* 1979; 3:99.
23. Tougaard L, Rickers H, Rodbro P, Thaysen EH, Christensen MS, Lund B et al. Bone composition and vitamin D after Polya gastrectomy. *Acta Med Scand* 1977;202 (1-2):47-50.
24. Bisballe S, Eriksen EF, Melsen F, Mosekilde L, Sorensen OH, Hessev I. Osteopenia and osteomalacia after gastrectomy: interrelations between biochemical markers of bone remodeling, vitamin D metabolites, and bone histomorphometry. *Gut* 1991; 32(11):1303-7.
25. Krogsgaard MR, Frolich A, Lund B, Lund B. Long-term changes in bone mass after partial gastrectomy in a well-defined population and its relation to tobacco and alcohol consumption. *World J Surg* 1995;19(6):867-71.
26. Jung Sub Lim, Sang Bum Kim, Ho-Yoon Bang, Gi Jeong Cheon, Jong-Inn LeHigh. Prevalence of osteoporosis in patients with gastric adenocarcinoma following gastrectomy. *World J Gastroenterol* 2007; 13(48): 6492-6497.
27. Tovey FI, Godfrey JE, Lewin MR. A gastrectomy population: 25-30 years on. *Postgrad Med J* 1990;66(776):450-6.
28. Gertner JM, Lilburn M, Domenech M. 25-hydroxycholecalciferol absorption in steatorrhoea and postgastrectomy osteomalacia. *BMJ* 1977; 1:1310.
29. Kwon SJ, Hahm JS, Cho YJ, Ahn Y, Shin DI. The influence of gastrectomy on the change of bone metabolism and bone density. *Korean J Intern Med* 2000; 15:25.
30. Hoikka V, Alhava EM, Savolainen K, Karjalainen P, Parviainen M. The effect of partial gastrectomy on bone mineral metabolism. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17:257.
31. Nilas L, Christiansen C. Influence of PTH and 1,25(OH)2D on calcium homeostasis and bone mineral content after gastric surgery. *Calcif Tissue Int* 1985; 37:461.
32. Resch H, Pietschmann P, Pernecker B, Krexner E, Willvonseder R. The influence of partial gastrectomy on biochemical parameters of bone metabolism and bone density. *Clin Invest* 1992; 70:426.
33. Alhava EM, Aukee S, Karjalainen P. Bone mineral after partial gastrectomy. I. *Scand J Gastroenterol* 1974; 9:463.
34. Klein KB, Orwoll ES, Lieberman DA, Meier DE, McClung MR, Parfitt AM. Metabolic bone disease in asymptomatic men after partial gastrectomy with Billroth II anastomosis. *Gastroenterology* 1987; 92:608.
35. Wetscher G, Redmond E, Wafah C, Perdakis G, Gadenstätter M, Pointner R. Bone disorders following total gastrectomy. *Dig Dis Sci* 1994; 39:2511.
36. Nihei Z, Kojima K, Ichikawa W, Hirayama R, Mishima Y. Chronological changes in bone mineral content following gastrectomy. *Surg Today* 1996; 26:95.
37. Paakkonen M, Alhava EM, Karjalainen P. Bone mineral and intestinal calcium absorption after partial gastrectomy. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17:369.
38. Marciniowska-Suchowierska EB, Talaaj MJ, Włodarczyk AW, Bielecki K, Zawadzki JJ, Brzozowski R. Calcium/phosphate/vitamin D homeostasis and bone mass in patients after gastrectomy, vagotomy, and cholecystectomy. *World journal of surgery* 1995; 19:597.
39. Melton LJ 3rd, Crowson CS, Khosla S, O'Fallon WM. Fracture risk after surgery for peptic ulcer disease: a population-based cohort study. *Bone* 1999; 25:61.
40. Tovey FI, Hall ML, Ell PJ, Hobsley M. A review of postgastrectomy bone disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1992; 7:639.
41. Nuti R, Martini G, Valenti R, Giovani S, Salvadori S, Avanzati A. Prevalence of undiagnosed coeliac syndrome in osteoporotic women. *J Intern Med* 2001; 250:361-366.
42. Alhava EM, Aukee S, Karjalainen P, Kettunen K, Juuti M. The influence of calcium and calcium + vitamin D2 treatment on bone mineral after partial gastrectomy. *Scand J Gastroenterol* 1975; 10:689-693.
43. Ringe JD, Faber H, Dorst A. Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: results of a 2-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5252-5255.
44. Tovey FI, Hall ML, Ell PJ, Hobsley M. Cyclical etidronate therapy and postgastrectomy osteoporosis. *Br J Surg* 1994; 81:1168-1169.



Tablo 1. Erkeklerde osteoporoz nedenleri

Endokrin H.	Bağ Doku H.	Hematolojik H.
- Hipogonadizm	- Osteogenezis imperfekta	- Multiple myeloma
- Hipertiroidizm	- Homosisteinüri	- Lösemi
- Östrojen eksikliği	- Marfan send	- Lenfoma
- Hiperparatiroidi		- Kronik hemolitik anemi
- VitD eksikliği	İlaçlar	
- Büyüme hormon eksikliği	- Alkol	Diğer
- Diabetes mellitus	- Steroid	- Anoreksia nervoza
	- Heparin	- Hiperkalsiüri
Gastrointestinal H.	- Tiroksin	- Romatoid artrit
- Gastrektomi	- Antikonvulzan	- İmmobilizasyon
- İnflamatuar barask H.	- Kemateropatikler	
- Çölyak H.		
- Malabsorbsiyon send.		

Tablo 2. Hastaların genel özellikleri

Cinsiyet	Yaş	Lomber T skoru	Sol Femur Boynu T skoru	Postop Süre Yıl	BMI	Hb (gr/dl)	Sigara (Paket/yıl)
Erkek	53	-2,2	-2,8	18	19	11	15
Erkek	57	-2,4	-2,7	20	17	13	20
Erkek	68	-1,9	-2,6	12	18	12	30
Erkek	60	-0,6	-1,2	8	17	10	25

Tablo 3. Gastrointestinal hastalıklara bağlı osteoporoz önlenmesi ve tedavisi

	Önleme		Tedavi			
	Hormon Replasmanı	Kalsiyum ve/veya Vitamin D	Bifosfonatlar	Florür sodyum	Kalsitonin	Diğer
Postmenopozal	***	**	***	**	**	Pankreatik enzim Glutensiz diyet K2 vitamini
Postgastrektomi	*a	**	**	-	-	
Kr. Pankreatit	*a	*	-	-	-	
Çölyak Hast.	*a	**	-	-	-	
Primer bilyer siroz	*a	***	**	-	-	
İnflamatuar barsak H.	*a	***	*	*	-	

a Postmenopozal

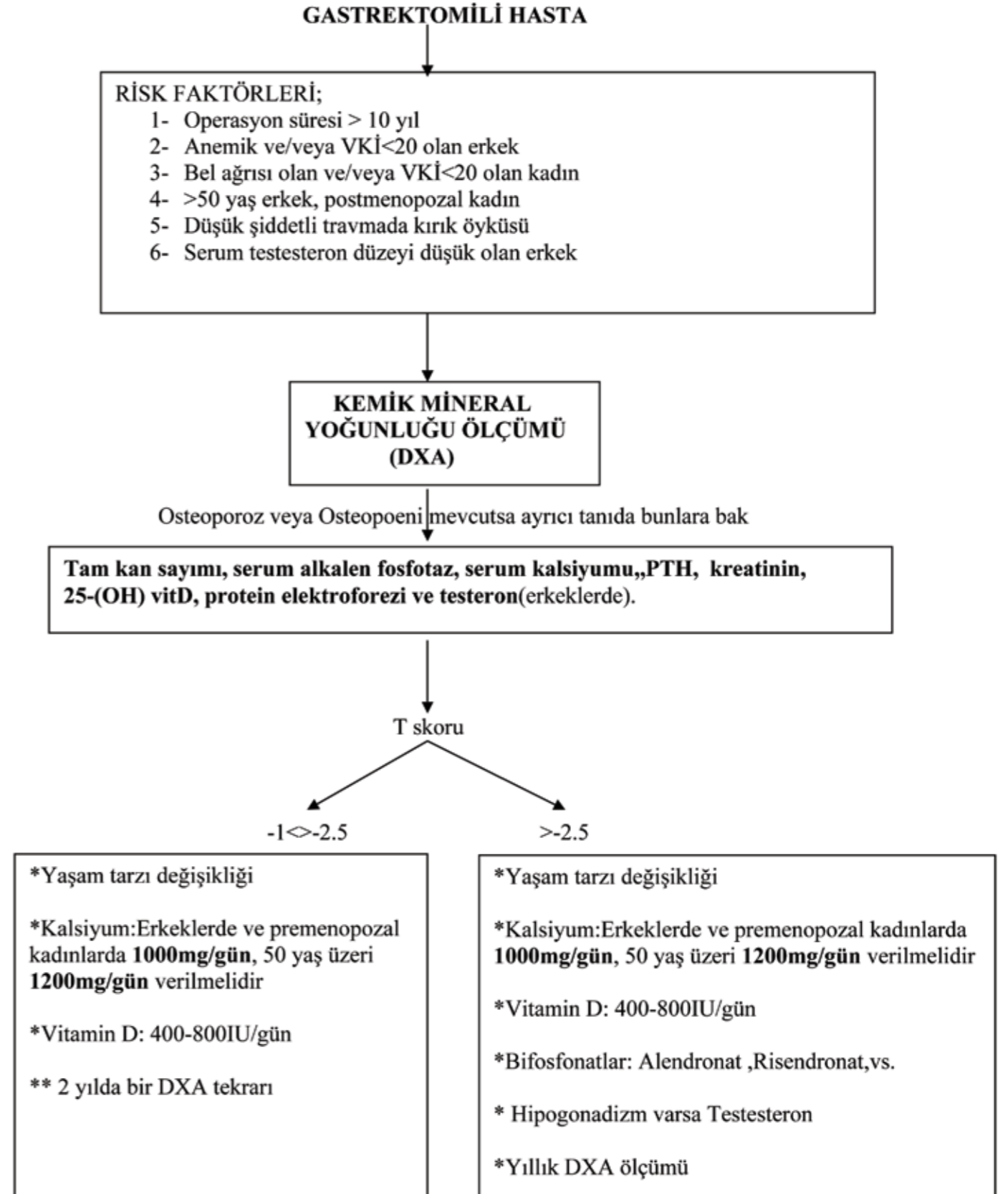
*** Birçok kontrollü çalışma ile ispatlanmış

** Sınırlı sayıda küçük çalışmalarla gösterilmiş

* Öneriliyor ancak çalışması yok

- Önerilmiyor

Tablo 4. Gastrektomili hastalara yaklaşım algoritması



BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİNDE MEDİKAL TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Doç. Dr. Abdurrahim İmamoğlu*, Uzm. Dr. Süleyman Yeşil**

* Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. Üroloji Kliniği

** Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

Özet

Benign prostat hiperplazisi yaşlı hastaların hayat kalitesini kısıtlayan en önemli hastalıklardan birisidir. Yaşlı hastalarda anestezi riski, eşlik eden hastalıkların varlığı ve hemodinamik değişiklikler nedeniyle yaklaşım daha konservatif olmalıdır. Semptomatik tedavinin yanında prostat boyutlarını azaltan ilaçlar cerrahi ihtiyacını ortadan kaldırarak medikal tedavinin başarı oranını artırır. Yaşlı hastaların hayat kalitesini arttırmak için alt üriner sistem semptomları, sertleşme sorunu, işeme sıklığının artışı gibi semptomlar da tedavi edilmelidir. Kombine tedaviler başarı oranını arttırarak cerrahi tedavi gereksinimini azaltabilir. Bu çalışmada, benign prostat hiperplazisinin klasik tedavileri, alternatif ve deneysel medikal tedavi seçenekleri ile ilgili güncel literatür taraması yapıldı.

Anahtar kelimeler

Alfa-blokerler, Alt üriner sistem semptomları, Antikolinergikler, Benign prostat hiperplazisi, Yeni tedaviler

Summary

Benign prostatic hyperplasia is one of the most important diseases that restricts life quality in elderly men. The approach to elderly men must be conservative because of anesthesia risk, concomitant diseases and hemodynamic changes. Besides symptomatic treatment drugs that reduce prostate size increases the success rate of medical treatment by eliminating the need for surgery. For increasing the life quality of elderly patient, lower urinary symptoms, erectil dysfunction, increase in frequency of urination must be treated jointly. Combined therapies can reduce surgical treatment requirements by increasing the success rate. In this study, update literature search about the classical treatments, alternative and experimental medical treatment options of benign prostatic hyperplasia was done .

Key Words

Alfa-blockers, Lower urinary system symptoms, Anticholinergics, Benign prostate hyperplasia, Novel treatments

Giriş

Benign prostat hiperplazisi (BPH) klinik olarak alt üriner sistem semptomlarına yol açan, yaşlı erkeklerin major sağlık problemidir (1). 51-60 yaş arasında yaklaşık % 42 oranında, 61-70 yaş arasında % 70 oranında 81-90 yaş arasında % 90 oranında görülür (2). Yaşlı nüfusun artışıyla birlikte BPH'lı hasta sayısında da artış olmaktadır. ABD'de 2000 yılında 65 yaşında olanların oranı %12 iken, 2030 yılında bunun % 20 olması beklenmektedir (3). BPH'nın oluş mekanizmasında etkisi belirlenmiş faktörler androjenler, büyüme faktörleri, nörotransmitterler ve diğer hücre bağlantılarıdır. Kanıtlanmamakla beraber seksüel aktivitenin, alkolün ve genetik faktörlerin BPH'nın oluşmasında rol oynadığı söylenmektedir (4). Histolojik olarak BPH'nın gelişimi prostatın periüretal alanında epitelyal ve stromal hücrelerin sayısında artışla karakterizedir.

BPH semptomları ile başvuran hastada alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) yoğunluğuna göre aktif tedavi veya izleme karar verilir (5). BPH ile birlikte ortaya çıkan semptomlar genellikle azalmış hayat kalitesi, anksiyete ve depresyonla devam eder (6). Yapılan çalışmalarda orta düzeyde BPH semptomlarının kişinin hayat kalitesini Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı kadar kısıtlandığını göstermiştir (7).

BPH düşünülen hastada ilk yapılması gereken fizik muayenedir. Palpasyon ve perküsyonla suprapubik muayene rezidüel idrar hakkında bilgi verir (7). Parmakla rektal muayene BPH'nın fizik muayenesinin en önemli basamağıdır. Prostatın boyutu, şekli, simetrisi, nodularitesi, kıvamı hakkında bilgi verir (4,7). AÜSS, BPH ile birlikte birçok hastalıkta görülür, bu nedenle ayırıcı tanıda diğer hastalıklar ekarte edilmelidir (8) . (Tablo-1)

BPH'lı hastada laboratuvar bulguları alt üriner semptomlarının neye bağlı olduğu hakkında bilgi verir. Kan prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi prostat kanseri ayırıcı tanısında yardımcı olur. BPH'nın klinik progresyonunda PSA ve prostat hacmi temel prediktif faktörlerdir . Tam idrar tahlili ise idrar yolu enfeksiyonu, hematüri nedenleri, prostatitin ayırıcı tanısında faydalıdır. Üroflowmetri maksimum işeme hızını, fonksiyonel kapasiteyi, ortalama işeme hızını göstererek hastanın tedavi endikasyonunu belirler. PSA'sı yüksek olan hastalar prostat kanseri olmasalar dahi, prostat büyümesi, semptomların fazlalığı ve işeme hızının düşüklüğü açısından risk altındadırlar (9,10). PSA düzeyinin 1,5 ng/ml'nin üstünde olması sıklıkla 30 cc ve üstünde prostat büyüklüğünü gösterir.

Bu hastalarda da klinik progresyon olasılığı fazladır (7). İzlem yada bir başka deyişle bekle gör tedavisi yedi ve altında Uluslararası prostat semptom skoru (IPSS) olan ve medikal tedaviyi istemeyen hastalarda uygulanır. Hastalara prostat irritasyonu yapan yiyeceklerden uzak durması, kafein ve alkol içeren içeceklerin kısıtlanması, konstipasyonunun engellenmesi, pelvik taban kaslarını geliştirmeye yönelik egzersizler önerilir (10,11). Medikal tedavi özellikle geriatrik hasta grubunda cerrahi tedaviye tercih edilir. Geriatrik hastalar, ameliyat esnasında gelişebilecek anestezi komplikasyonları açısından üç kat fazla risk altındadırlar. Bu hastalarda yandaş hastalıkların varlığı ve yaşlanmaya bağlı gelişen hemodinamik değişiklikler cerrahi kısıtlamaktadır. Hipovolemi, hipoksi veya hipotansiyona kalp hızı artışı ile yanıt verme yeteneğinin azalması, akciğer elastisitesinin azalması, torasik direncin artması ve alveolar alanın azalması, arteriyel oksijen basıncında azalma, renal tübüler fonksiyonda azalma, hipotermiye duyarlılıkta artma geriatrik hasta grubunda hemodinamik olarak anesteziyi zorlaştıran faktörlerdir. Karaciğerin detoksifikasyon kapasitesinde azalma, hepatik kan akımında azalma, ilaç metabolizmasında azalma anestezi maddelerin yan etki profilinde artışa neden olmaktadır (12).

Klasik Tedaviler

Medikal tedavi'de ilk seçenek tedavi α -blokerlerdir. α -blokerler etkilerini prostat ve mesane boynundaki düz kasların relaksasyonunu $\alpha 1$ -reseptörler aracılığıyla sempatik stimülasyon sağlayarak gerçekleştirirler (12) . α -bloker seçiminde ikinci ve üçüncü jenerasyon ilaçlar tercih edilmektedir. İkinci ve üçüncü jenerasyon α -blokerlerin klinik tedavi etkinliğinde ve semptomları düzeltme oranında belirgin farklılık olmadığı söylenmektedir. Ancak yan etki profilinde belirgin farklılıklar gözlenmektedir. 2. jenerasyon α blokerler, prostat düz kasının kasılmasına aracılık eden $\alpha 1$ reseptörlere daha spesifik olduklarından kan basıncı düşüklüğü, halsizlik ve baş dönmesi daha az görülür (11,13,14,15). (Tablo-2) İlaçların etkinliğinde, tam doz kullanıldıklarında birbirlerine oranla belirgin farklılıklar gözlenmemektedir(16). Ancak tamsulosinin etkinliğinin başlaması diğer α -blokerlere oranla daha hızlı olmaktadır. (17) Özellikle 3. kuşak α -blokerlerin vazodilatasyon yapıcı etkileri 2. kuşak α -blokerlere oranla daha belirgindir ve bu nedenle tolerabiliteleri relatif olarak daha azdır. (16) Yandaş hastalık olarak hipertansiyonu olan Geriatrik hasta-





larda α -blokerlerin kullanımı antihipertansiflerin etkilerinde artışa yol açabilir. Bu nedenle tansiyon takibi yapılarak hastalarda ani hipotansif atakların önlenmesi gerekir. Ortostatik hipotansiyon α blokerlerin önemli yan etkilerinden biridir ve 3. kuşak α -blokerlerde daha belirgin olarak görülür.

5 α -Redüktaz İnhibitörleri

5 α redüktaz enzimi testesteronun dihidrotestesterona (DHT) dönüşmesini sağlar (18). Androjen bağımlı prostat büyümesini sağlayan enzimdir. Özellikle tip 2 izoenzimi BPH oluşumundan sorumlu tutulmaktadır. 5 α redüktaz inhibitörleri (5-ARI) etkisini DHT düzeyini düşürerek gösterir. DHT düzeyindeki azalmayla prostatik epitelyal apoptozisin ve atrofinin indüklendiği gösterilmiştir (18-19). Özellikle bu ilaçların etkisi prostat hacmi 25cc'nin üzerinde olan hastalarda belirgindir (20).

5-ARI'lerinden finasterid ve dutasterid kullanılmaktadır. Finasterid 5-ARI tip 2'yi inhibe ederek serum DHT düzeyini %70,8 oranında 24 hafta boyunca inhibe eder, ancak bu inhibasyon medikal kastrasyon düzeylerine inmez (21). Dutasteride ortalama %94,7 oranında inhibe eder, hem tip 2 hem tip 1'i inhibe eder (22).

Finasteride'in dört yıllık kullanımıyla etkinliği ve güvenirliliği çalışmasında, prostat volümünü %18 oranında azalttığı, cerrahi ihtiyacını plaseboya göre %55 oranında azalttığı bunun yanında semptom skorunda 2,6 puan azalmaya yol açtığı saptanmıştır (21). Prostat semptomlarının medikal tedavisi araştırma grubunun yaptığı çalışmada benzer olarak prostat volümü %19 oranında azalmış ve klinik progresyon ise plaseboya göre %34 oranında azalmıştır (23).

Dutasteride ile yapılan çalışmalarda daha başarılı sonuçlar elde edilmiş ve prostat hacminde ortalama %26 oranında azalma, IPSS'te 4,5 puan azalmaya yol açtığı ve cerrahi ihtiyacını %48 oranında azalttığı saptanmıştır (24,25).

Kombinasyon Terapileri

Özellikle büyük prostat hacmine sahip BPH'lı hastalarda 5-ARI ve α bloker kombinasyon terapileri tercih edilmektedir (9). Bu hastalarda akut retansiyon ve cerrahi tedavi ihtiyacını belirgin oranda azalttığı görülmüştür (7). İkinci ve üçüncü jenerasyon α -blokerlerle 5-ARI'lerin kombinasyonlarında α -blokerin tek başına sağladığı iyileşmeden daha belirgin düzelme olduğu gösterilmiştir. α -bloker kombinasyonundan 6-9 ay sonra tek başına α -blokerle devam edince tedavi etkinliği azalmadığı

saptanmıştır (26,27). (Tablo-3) Cerrahi ihtiyacını anlamlı azaltmaları nedeniyle geriatrik hasta grubunda kombinasyon terapileri tercih edilir. (24,25)

Anti Muskorinik Tedavi

Genellikle α blokerle kombine edilerek kullanılır. İstem-siz detrusor kası kontraksiyonları mesanenin dolumu sırasında inhibe edilmiş olur. Özellikle aşırı aktif mesane bulguları olan hastalarda kombine tedavi akut üriner retansiyon riskini azaltır, infeksiyon olasılığını azaltır (28).

Deneysel Tedaviler

β 3 Adrenoreseptör Agonistleri

β reseptörleri ile ilgili yapılan çalışmalarda, urotelyum ve detrusor kasında mRNA'larının varlığı tespit edilmiştir. β 3 adrenoreseptör agonistlerinden solabegronun mesanede relaksasyona yol açarak mesane kapasitesini artırdığı, özellikle depolama fazında etkisinin daha fazla olduğu görülmüştür (29). Yapılan hayvan çalışmalarında, işeme hızında ve rezidüel volümde değişikliğe yol açmadığı gözlenmiştir (29,30). β 3 adrenoreseptör agonistleri ile ilgili çalışmalar halen hayvan deneyleri ile sınırlıdır.

Purinoreseptör Antagonistleri

Aşırı aktif mesanesi olan hastalarda P2X3 reseptörlerinde artış olduğu gösterilmiş ve purinoreseptör antagonistlerinden A317491 ile ATP reseptörünün inhibisyonu ile kronik inflamasyonda azalma görülmüş. Özellikle rat modellerinde işeme sırasındaki mesane kontraksiyonunu etkilemeden dinlenme halindeki mesane kontraksiyonlarını azalttığı görülmüş (31).

Vanilloid Reseptörleri

Vanilloid reseptörlerinin özellikle TRPV-1' in nörojenik veya idiyopatik detrusor aşırı aktivitesinde rol oynadığı bilinmektedir. Bu reseptörlere bağlanan Kapsaisin ve Resiniferatoksinin intravezikal uygulaması mesane kapasitesini artırır ve urge inkontinansı azaltır. Özellikle anti kolinerjiklere dirençli hastalarda tercih edilebilir (32).

Endotelin Antagonistleri

Endotelin prostat düz kaslarında direkt kontraksiyon yapıcı etkiye sahiptir ve hücre proliferasyonunu artırır. ETA ve ETB olarak iki farklı reseptörü vardır. ETA aracılığıyla detrusor over aktivitesinin baskılanabileceği göz-

terilmiş. Hayvan deneylerinde özellikle BPH'ye bağlı mesane kası hipertrofisini ve hücre proliferasyonunu engellediği görülmüştür (33). Rat prostatlarında yapılan çalışmada ETA reseptörlerinin prostat büyümesinde daha etkin olduğu saptanmıştır. (34)

Alternatif Tedaviler

Botulinum Toksini

Özellikle tip A'nın (BoNT-A) doz bağımlı olarak prostat hücrelerinde apoptozisi arttırdığı ve hücre proliferasyonunu azalttığı söylenmektedir. Detrusor aktivitesini ve BPH semptomlarını azaltır. Prostata direkt enjeksiyonuyla bu etki sağlanır (35).

Fitoterapi

Saw palmetto ekstresi, Sabal ağacından elde edilen meyvelerden hazırlanır. IPSS skorunda azalma, maximum işeme hızında (Q max) artış, noktüride azalma sağlar (36). Pygeum africanum, 5 α redüktaz inhibisyonu yapar. BPH semptomlarını azaltır, ancak 5-ARI'lerinden farklı olarak libidoda azalma yapmaz (37). Bitkisel kaynaklı bu ilaçlar halen kullanılmakla birlikte α -blokerlerle kombine olarak tercih edilmektedir.

Fosfodiesteraz-5 İnhibitörleri

BPH semptomlarının başlangıcı ile Erektile disfonksiyon (ED) riski arasında yakın ilişki olduğu, özellikle patofizyolojilerinde nitrozoksid yolunun ortak olduğu görülmüştür. Prostatın trasizyonel zonunda fosfodiesteraz tip4 ve tip5'in bulunması bu hipotezi güçlendirmektedir (38). Fosfodiesteraz inhibitörlerinin kardiyovasküler yan etkilerinin fazlalığı bu ilaçların geriatrik hasta grubunda kullanımını kısıtlamaktadır.

Sonuç

BPH'nın özellikle beşinci dekat ve sonrasında görülen bir hastalık olması yaşlı hastalarda anestezi riskleri nedeniyle daha konservatif yaklaşımı gerektirmektedir. BPH'nın semptomlarının artması ve özellikle AÜSS'lerinin komplike hale gelmesi birlikte medikal tedavide klasik uygulama dışında yeni ajanların kullanımını gerekli hale getirmiştir. Cerrahi tedavi sonrasında işeme hızının düzelmesine rağmen mesanede BPH'nın oluşturduğu kalıcı etkilere bağlı AÜSS devam edebilir. Hastanın idrar yapabilmesinin yanında hayat kalitesini arttıracak medikal yaklaşımlar gereklidir. Hastaların kronik pelvik ağrı-

larının, sertleşme problemlerinin, işeme sıklığının diğer semptomlarla beraber düzeltilmesi uygun medikal tedavi kombinasyonu ile sağlanabilir. (Tablo-4)

Referanslar

1. McConnell JD, Barry MJ, Bruskewitz RC et al: Benign prostatic hyperplasia. Diagnosis and treatment. Clinical Practice Guidelines. Report no. 94-0582. Rockville, Maryland: US Department of Health and Human Services. Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research, 1994
2. Nickel JC. The overlapping lower urinary tract symptoms of benign prostatic hyperplasia and prostatitis. Curr Opin Urol 2006;16:5-10.
3. Gavrilov LA, Heuveline P: Aging of population. In: The Encyclopedia of Population. Demeny P, McNicoll G (eds.). Macmillan Reference, New York, USA. 2003
4. Emberton M, Cornel EB, Bassi PF, Fourcade RO, Gomez JM, Castro R. Benign prostatic hyperplasia as a progressive disease: a guide to the risk factors and options for medical management. Int J Clin Pract. 2008;62:1076-1086.
5. Tanguay S, Awde M, Brock G, Casey R, Kozak J, Lee J, Nickel JC, Saad F. Diagnosis and management of benign prostatic hyperplasia in primary care. Can Urol Assoc J. 2009 Jun3(3 Suppl 2):S92-S100
6. Welch G, Weinger K, Barry MJ. Quality-of-life impact of lower urinary tract symptom severity: results from the Health Professionals Follow-up Study. Urology 2002; 59:245-50.
7. Barkin J. Management of benign prostatic hyperplasia by the primary care physician in the 21st century: the new paradigm. Can J Urol 2008;15(Suppl 1):21-30.
8. Rosenberg MT, Staskin DR, Kaplan SA, et al. A practical guide to the evaluation and treatment of male lower urinary tract symptoms in the primary care setting. Int J Clin Pract 2007;61:1535-46.
9. Nickel JC, Herschorn S, Corcos J, et al; Canadian Prostate Health Council; Canadian Urological Association Guidelines Committee. Canadian guidelines for the management of benign prostatic hyperplasia. Can J Urol 2005;12:2677-83.
10. Davidson JH, Chutkan DS. Benign prostatic hyperplasia: treat or wait? J Fam Pract 2008;57:454-63.
11. American Urological Association. The American Urological Association (AUA) Symptom Index for Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) and the Disease Specific Quality of Life Question. October 15, 2008.
12. Stratton JR, Levy WC, Schwartz RS, et al. Cardiovascular responses to exercise: Effects of aging and exercise training in healthy men. Circulation 1994;89:1648-55.
13. Emberton M, Zinner N, Michel MC, et al. Managing the progression of lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia: therapeutic options for the man at risk. BJU Int 2007;100:249-53.
14. Edwards JL. Diagnosis and management of benign prostatic hyperplasia. Am Fam Physician 2008;77:1403-10.
15. Levy A, Samraj GP. Benign prostatic hyperplasia: when to 'watch and wait,' when and how to treat. Cleve Clin J Med 2007;74(Suppl



- 3):S15-20.
16. Djavan B: α -adrenoceptor antagonists for the treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): state of the art. Eur Urol Suppl, 2004; 3: 23–30
 17. Lowe F, Narayan P, Djavan B: Prospective, randomised, multicentre trial to evaluate the rapidity of onset and side effect profile of tamsulosin (TAM) vs. terazosin (TER) in men with benign prostatic hyperplasia (BPH). Eur Urol Suppl, 2002; 1(1): 108
 18. Russell DW, Wilson JD. Steroid 5 alpha-reductase: two genes/two enzymes. Annu Rev Biochem. 1994;63:25–61.
 19. Jenkins EP, Andersson S, Imperato-McGinley J, Wilson JD, Russell DW. Genetic and pharmacological evidence for more than one human steroid 5 alpha-reductase. J Clin Invest. 1992;89:293–300.
 20. Anderson JB, Roehrborn CG, Schalken JA, Emberton M. The progression of benign prostatic hyperplasia: examining the evidence and determining the risk. Eur Urol. 2001;39:390–399.
 21. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. N Engl J Med 1998;338:557-63.
 22. Clark RV, Hermann DJ, Cunningham GR, et al. Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5alpha-reductase inhibitor. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2179-84.
 23. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al; Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 2003;349:2387-98.
 24. Debruyne F, Barkin J, van Erps P, et al; ARIA3001, ARIA3002 and ARIB3003 Study Investigators. Efficacy and safety of long-term treatment with the dual 5 alpha-reductase inhibitor dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 2004;46:488-94.
 25. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, et al; ARIA3001 ARIA3002 and ARIA3003 Study Investigators. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. Urology 2002;60:434-41.
 26. Barkin J, Guimaraes M, Joacobi G, et al. Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride. Eur Urol 2003;44:461–6.
 27. Nickel JC, Barkin J, Koch C, et al. PROACT Investigators. Finasteride monotherapy maintains stable lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia following cessation of alpha blockers. Can Urol Ass J 2008;2:16-21.
 28. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, et al. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. JAMA 2006;296:2319–28.
 29. Hicks A, McCafferty GP, Riedel E, et al. GW427353 (solabegron), a novel, selective beta3-adrenergic receptor agonist, evokes bladder relaxation and increases micturition reflex threshold in the dog. J Pharmacol Exp Ther 2007;323:202–9.
 30. Tyagi P, Thomas CA, Yoshimura N, Chancellor MB. Investigations into the presence of functional Beta1, Beta2 and Beta3-adrenoceptors in urothelium and detrusor of human bladder. Int Braz J Urol. 2009 Jan-Feb;35(1):76-83.
 31. Lu SH, Groat WC, Lin AT, et al. Evaluation of purinergic mechanism for the treatment of voiding dysfunction: a study in conscious spinal cord-injured rats. J Chin Med Assoc 2007;70:439–44.
 32. Kuo HC, Liu HT, Yang WC. Therapeutic effect of multiple resiniferatoxin intravesical instillations in patients with refractory detrusor overactivity: a randomized, doubleblind, placebo controlled study. J Urol 2006;176:641–5.
 33. Khan MA, Shukla N, Auld J, et al. Possible role of endothelin-1 in the rabbit urinary bladder hyperplasia secondary to partial bladder outlet obstruction. Scand J Urol Nephrol 2000;34:15–20.
 34. Wada Y, Takahashi W, Latifpour J, Weiss RM, Matsumoto K, Matsui K, Yamada G, Imamura T. Prostate expression of endothelins and their receptors in rat growth. Reprod Fertl Dev. 2008;20(7):750-9.
 35. Kuo HC. Prostate botulinum A toxin injection—an alternative treatment for benign prostatic obstruction in poor surgical candidates. Urology 2005;65:670–4.
 36. Boyle P, Robertson C, Lowe F, Roehrborn C. Updated meta-analysis of clinical trials of Serenoa repens extract in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. BJU Int 2004;93:751-6.
 37. Edgar AD, Levin R, Constantinou CE, Denis L. A critical review of the pharmacology of the plant extract of Pygeum africanum in the treatment of LUTS. Neurourol Urodyn 2007;26:458-63.
 38. Brookes ST, Link CL, Donovan JL, et al. Relationship between lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: results from the Boston Area Community Health Survey. J Urol 2008;179:250–5.

BPH'nin AÜSS'larının ayırıcı tanısı* (Tablo-1)
Prostatit
İnterstitiyel sistit
Mesane kanseri
Mesane taşı
Diabetes Mellitus
Prostat kanseri
Non-spesifik üriner sistem enfeksiyonları
Parkinson hastalığı
Konjestif kalp yetmezliği
Multipl Skleroz
Üretra darlıkları ve mesane boynu yüksekliği

*International journal of clinical practise'den uyarlanmıştır. ¹²

α -blokerlerin yan etkileri* (Tablo-2)
baş dönmesi
ortostatik hipotansiyon
halsizlik
retrograd ejakülasyon (Tamsulosin'de daha fazla, yaklaşık % 10 oranında görülür)
nazal konjesyon

*Cleveland Clinical journal of medicine'dan uyarlanmıştır.¹⁴

BPH'da Kullanılan İlaçlar	(Tablo-3)	Yan etkileri
	Kullanım Dozu	
α -blokerler		
Terazosin	5 mg/gün	Hipotansiyon, somnolans, asteni, başdönmesi
Doksazosin	4mg/gün	Ortostatik hipotansiyon, dispne, yorgunluk
Tamsulosin	0,4 mg/gün	Rinit, retrograd ejakülasyon, baş dönmesi
Alfuzosin	10mg/gün	Baş dönmesi, rinit, baş ağrısı, ödem
5 α redüktaz inhibitörleri		
Finasterid	5mg/gün	Libidoda azalma, impotans, PSA düzeyinde azalma Jinekomasti, semen sıvısında azalma
Dutasterid	0,5 mg/gün	Libidoda azalma, impotans, PSA düzeyinde azalma Jinekomasti, semen sıvısında azalma
Antikolinergikler		
Tolterodin L-Tartarat	4 mg/gün	Ağız kuruluğu, dispepsi, kabızlık, göz yaşı azalması, sinirlilik
Tropisyum Klorür	45mg/gün	Aritmi, ağız kuruluğu, görme bulanıklığı, idrar retansiyonu
Propiverin Hidroklorür	30 mg/gün	Ağız kuruluğu, akodomasyon bozuklukları, konstipasyon, baş dönmesi
Darifenasin	15 mg/gün	Konstipasyon, tat alma bozuklukları, dispepsi, idrar retansiyonu
Oxybutinin	10 mg/gün	Konstipasyon, ağız kuruluğu, bulantı, karın ağrısı

*Cleveland Clinical journal of medicine'dan uyarlanmıştır.¹⁴

Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) Tablo-4

	Hiç	5 defada 1 (seyrek)	Yarıdan az	Yarı yarıya	Yarıdan çok (sık)	Hemen her zaman
1. Son bir ayda idrar yaptıktan sonra idrar torbanızın tam boşalmadığı hissine kapıldınız mı?	0	1	2	3	4	5
2. Son bir ayda idrar yaptıktan sonraki iki saat içinde tekrar idrar hissi duyduunuz mu?	0	1	2	3	4	5
3. Son bir ayda idrar yaparken kesi lip tekrar başlama oldu mu?	0	1	2	3	4	5
4. Son bir ayda idrarınızı tutmakta zorlandığınız oldu mu?	0	1	2	3	4	5
5. Son bir ayda idrar akımında zayıflama hissettiniz mi?	0	1	2	3	4	5
6. Son bir ayda idrara başlarken ıkınma ya da zorlanma oldu mu?	0	1	2	3	4	5
7. Gece kaç defa idrar hissi ile uyanıp tuvalete gitmeniz gerekiyor?	Hiç	1 kez	2 kez	3 kez	4 kez	5 ya da fazla

0-7 > hafif derece tıkanıklık
8-19 > orta derece tıkanıklık
20-35 > ileri derece tıkanıklık

EDİTÖR NOTU:

Ortadoğu Tıp Dergisi Editörlüğüne,

Yazı ile ilgili görüşümü sunmak istiyorum:

Bugün artık Laserle tedavi gibi yeni yöntemler sayesinde çok yaşlı hastalarda ve kardiovasküler sistem problemleri olan hastalarda da ameliyatsız tedaviler yapılabilmektedir. Medikal tedavi sınırlarının ve ameliyat endikasyonlarının iyi belirlenmesi gerekir. Bu yazıda medikal tedaviden fayda görebilecek hastalarda kullanılan çeşitli ilaçlar üzerinde durulmuştur. Bu ilaçların etkili olup olmadığı hastanın ilaç kullanması sırasında özellikle üroflowmetri ve rezidüel idrar tespiti gibi yöntemlerle takip edilmelidir. Böylece medikal tedavi gören hastalarda faydasız ilaç kullanmanın önüne geçilebileceği gibi, prostatı tedavi ediliyor sanılarak gerçekte problemlerin devamına yol açılmamış olur. Medikal tedavinin yetersiz olduğu durumlarda hastanın yaşına ve genel durumuna göre en az travma yapacak greenlight laser ile buharlaştırma tedavisi veya Holmium Laser enükleasyon gibi tedaviler yapılabilir. **Prof. Dr. Remzi Sağlam**

İNFLUENZA A (H1N1) PANDEMİSİ

Uz.Dr. Metin ÖZSOY*

* Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Özet

İnfluenza yüksek ateşle seyreden, epidemik ve pandemik özelliği olan, komplikasyonlara ve mortaliteye yol açan bir enfeksiyon hastalığıdır. Orthomixoviridae ailesinden olan influenza virüsü yüzey antijenleri olan hemagglütinin ve nöraminidazlara göre adlandırılır. Tanısında yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip polimeraz zincir reaksiyonu uygulanır. Hastalığın tedavisinde genel destekleyici önlemlerin yanında nöraminidaz inhibitörleri kullanılır. Influenza A H1N1 virüsü farklı antijenik yapıya sahip bir virüs olarak Nisan 2009'ta ilk olgularda saptanmış, hızla yayılmış, ardından Dünya Sağlık Örgütü pandemik alarm düzeyini altı olarak ilan etmiştir.

Abstract

Influenza is an epidemic and pandemic infectious disease which causes high fever and also leads to complications and mortality. The influenza viruses belong to the family of orthomixoviridae are named according to neurominidases and hemagglutinins, which are surface antigen. In diagnosis, polymerase chain reaction with high specificity and sensitivity of (PCR) is applied. Influenza A H1N1, which was detected in April 2009 from the first cases as having a new antigenic structure, spreaded rapidly and World Health Organization alerted pandemic level as a sixth. In this disease, general supportive measures are used as well as neuraminidase inhibitors.



Giriş

İnfluenza (grip), yüksek ateş ve halsizlikle seyreden, hastalık bulguları, epidemik ve pandemik özelliği, komplikasyonlara bağlı ölümlere yol açması nedeni ile toplumsal önemi olan ciddi bir hastalıktır. 1-2 günlük inkubasyon süresini takiben baş ağrısı, titreme, öksürük, myalji, fotofobi, ishal, karın ağrısı, kusma gelişir. En sık komplikasyon olarak akut viral pnömoni, sekonder bakteriyel enfeksiyona yol açar (1,2).

İnfluenza virüsleri orthomixoviridae ailesindedir. 80-120nm çapında sferik ve filamentöz pleomorfik yapıda olup negatif polariteli tek sarmallı RNA virüsleridir. Nükleokapsid ve matriks proteinlerine göre üç antijenik tipi vardır. İnfluenza A, insan, domuz, at, kuş ve deniz memelilerini, influenza B insanı, influenza C, insan ve domuzu enfekte eder. İnfluenza A virüsleri hemagglütinin (HA) ve nöraminidaz (NA) yüzey glikoproteinlerine göre alt tiplere ayrılır. İnfluenza A virüslerinde 16 HA, 9 NA tipi bulunur. Hastalığın ilk üç gününde burun, boğaz sürüntüsü, nazofaringeal yıkama sıvıları ve balgandan virüsün izolasyonu mümkündür. Nükleik asit hibridizasyon ve PCR yöntemi ile virüs RNA'sı örneklerden izoleedilebilir. Canlılığını yitiren virüs kültürlerde saptanamaz. PCR yöntemi ile nükleik asitler saptandığından daha duyarlıdır.

Grip hastalığının tedavisinde M2 inhibitörleri (amantadin ve rimantadin) ve nöraminidaz inhibitörleri kullanılır. İnfluenzadan korunmada kişisel önlemler dışında aşı ve kemoprofilaksi önerilir (1,2).

Epidemiyoloji

Başlangıçta domuz gribi diye de adlandırılan insan enfeksiyonu olan H1N1 influenza enfeksiyonu ilk kez Nisan 2009'da rapor edildi. İnfluenza A/H1N1/California/2009v olarak adlandırıldı. Hastalığın hızla yayılmasının ardından Dünya Sağlık Örgütü en yüksek düzeyde pandemi alarmı kararı aldı (3). İlk beklentiler pandemik influenza H1N1'in oldukça bulaşıcı olmasına rağmen mevsimsel grip kadar virülan olmadığı şeklindedir. Salgının ilk haftalarında vaka ölüm hızının %0,1 olduğu ortaya konulmuştu. Yeni influenza böylece nispeten hafif bir hastalığa neden olmakta, baskın olarak önceden sağlıklı 25 yaş altındaki bireylerde görülmektedir. Muhtemelen daha yaşlı olanların önceden geçirilmiş enfeksiyondan kaynaklanan koruma olduğu düşünülmektedir (4).

Etkeni

Yeni influenza domuz H1N1 virüsü kuş, domuz ve insan influenza RNA'larının bir karışımıdır. Bugün dolaşımdaki H1N1 virüsü 1918'de İspanyol gribi pandemisini oluşturmuş bulunan H1N1 domuz gribi virüsünden farklı bir yapıya sahiptir. Bugünkü salgını oluşturan virüsteki yeniden düzenlenme mekanizması; domuzlardaki insan ve kuş reseptörleri, bu hayvanlarla birlikte yaşama, hücre reseptörleri ve oligosakkaritler gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak gelişmiştir (5). 2008'deki izolatlarla karşılaştırıldığında yeni virüsün hemagglütinin ve nöraminidaz proteinleri arasında sırasıyla %27,2 ve %18,2 düzeyinde farklılıklar saptanmıştır ki bu durum virüsün özelliği olan antijenik shiftlerden kaynaklanmaktadır. Antijenik shiftin gelişmesi virüsün H1N1 ailesi içinde kalmasını engellemektedir. Olasılıkla da pandemik potansiyelden sorumludur(6)

Patogenez

İnfluenza virüsü enfekte kişilerin solunum yolu salgılarında bulunmaktadır. Virüs öksürmekle aksırmakla çevreye yayılan damlacıklarda bulunur. Yine kontamine damlacıkların bulaştığı yüzeyler aracılığıyla da yayılım mümkündür. Virüsün yüzeyinde yer alan proteinler hemagglütinin ve nöraminidaz virüsün hücreleri infekte etmesinden sorumludur. Virüs replike olduktan sonra diğer hücrelere yayılım gerçekleşir. Bir glikoprotein olan hemagglütinin konağın solunum yolu epitel hücreyi yüzeyindeki sialik asite bağlanmasıyla virüs ve hücrenin membranları birleşir. Virüs küçük bir parça hücre membranıyla hücre içine girer. Hücre içine giren virüs nükleik asitle birleşerek kendi kopyasını oluşturmaya başlar. Böylece virüs çok sayıda üretilir. Nöraminidaz konak hücre yüzeyindeki sialik asit reseptörlerinin ayrılmasını sağlayarak virüsün hücre içine girişini sağlar(7). Etken virüs solunum yolu epitelini infekte eder. Deneysel çalışmalarda akciğer loblarında multifokal iyi sınırlı pembe kırmızı lezyonlar saptanmıştır. Virüs tarafından oluşturulan epitelyal devamlılığın bozulması, bronşiyollerde zayıflama ve nihayet hiperplastik proliferasyon ve bronşiyolit obliterans izlenmiştir. Solunum yollarının hemen tamamında hafif veya orta düzeyde peribronşiyolar ve perivasküler lenfositik infiltrasyon saptanmıştır. İmmünohistokimyasal yöntemlerle solunum yolu epitelinde virüs gösterilebilmektedir(8). Pandemi H1N1 virüsü solunum yolu, dışkı, idrar, örneklerinde ve serumda kantitatif revers transkriptaz PCR ile saptanmıştır. Pandemi H1N1 vakalarında semptomların başlangıcında viral yükün pik yap-



tığı, sonraki günlerde giderek azaldığı izlenmiştir. Semptomların başlangıcından 8 gün sonra solunum yolu örneklerinde 5 gün sonra da kültür örneklerinde virüs saptanamamıştır. Genç yaşta hastaların daha uzun süre gerek solunum yolu örneklerinde gerekse dışkıda virüs saptanmasını yaptıkları izlenmiştir. (9)

Klinik Gidiş

H1N1 enfeksiyonunun kliniği mevsimsel grip semptomlarından farklı değildir. Ateş, öksürük, boğaz ağrısı, kas ağrısı, baş ağrısı, titreme, halsizlik, kusma ve ishal şeklinde yakınmalar mevcuttur. Hastalığın süresi tipik olarak 4-6 gün kadar sürer. Tanı konmuş vakalarda enfeksiyöz periyod belirtilerin başlamasından 1 gün öncesi ile 7 gün sonrası kadar arayı kapsamaktadır. Bağışık yetmezliği olan bireylerde, kronik hastalığı olanlarda bu süre uzamaktadır. Çocuklarda ağır hastalık bulguları olarak apne, takipne, dispne, siyanoz, dehidrasyon, bilinç değişiklikleri, aşırı rahatsızlık da tabloya eklenebilir (10). Yapılan çalışmalar hospitalizasyonun en sık 15-19 yaş grubunda olduğunu göstermektedir. En az hospitalizasyonun da 65 yaş üstü grup olduğu izlenmiştir (11). Özellikle yoğun bakıma yatırılan hastalarda toplam kalış süresi 24 güne kadar çıkabilmektedir. Hastaneye yatışı gerektiren çeşitli risk faktörleri olsa da herhangi bir risk grubuna ait olmadan da hastalığın prognozu ağırlaşabilmektedir. En sık görülen risk faktörleri, kronik akciğer hastalıkları, bağışıklık yetmezliğine yol açan durumlar, kalp hastalıkları, gebelik, küçük çocuklar, obezite nöromuskuler hastalık, diyabetes mellitus ve metabolik hastalıklar olarak saptanmıştır (10).

Tanı

İnfluenzayı diğer solunum yolu virüs enfeksiyonlarından ayırmak için laboratuvar tanısı önemlidir. Özellikle pandemik influenzanın ilk vakalarının saptanması hayati önem taşımaktadır. İnfluenza enfeksiyonunun tanısında uygun kalitede elde edilmiş solunum yolu örneğinin alınması önemlidir (12). Hastalığın tanısında; nazofarıngeal sürüntü, nazal aspirat, yıkama sıvısı, sürüntü örneği, endotrakeal aspirat (entübe hastalarda), bronkoalveoler lavaj kullanılabilir. Gerçek zamanlı PCR H1N1 enfeksiyonunun tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü en yüksek testtir. Virüsün izolasyonunda daha duyarlı, immünofloresan ve diğer antijen tarama testlerinden daha özgüldür. Kültür de aynı şekilde tanısal değeri olsa da zaman alıcıdır (12,13). Yeni influenza kökenlerinin monitorizasyonu ve aşı gelişimi için de virüs izolasyonu gereklidir. Hız-

lı influenza antijen testleri İnfluenza A ile B'yi ayırabilse de İnfluenza A'nın alt tipleri için kullanılmamaktadır (13). İnfluenza izolatlarının analizini Dünya Sağlık Örgütü Global İnfluenza Tarama Ağı üzerine almıştır (12).

Tedavi

İnfluenza oldukça bulaşıcı bir hastalık olup komplikasyonlara ve ölümlere yol açabilen bir hastalıktır. Tedavi büyük ölçüde destekleyici olup yatak istirahati, sıvı alımının artırılması, ekspektoran, ateş düşürücü ve ağrı kesici kullanımlarını kapsar. Daha ağır durumdaki hastaların hospitalizasyonu, intravenöz sıvı uygulaması ve antiviral ilaçların kullanımı gerekebilir (10). Aşağıdaki bulguların varlığında olgular mutlaka hastaneye sevk edilmeli, gerekirse yatırılarak izlenmelidir:

38°C'den yüksek ateşi (özellikle 2 yaş altındaki çocuklarda, 65 yaşından büyük hastalarda ve immünsüprese hastalarda ateş olmayabilir) ve aşağıda belirtilen ağır veya ilerleyici hastalık belirtilerinden en az biri olan hastalar tedavi amacıyla vakit kaybetmeden bir hastaneye sevk edilmelidir: Nefes darlığı veya solunum güçlüğü, vital bulgularla değişme (hipotansiyon, solunum sayısında artma, kalp hızında artış vb.), mental durumda değişme (bilinç bulanıklığı, konfüzyon vb.), konvülsiyon, ciddi halsizlik veya paralizi, ağır dehidratasyon veya şok belirtilerinin olması, hastanın analjezik veya antipiretik tedavisi altında iken bile 3 günden uzun süren veya tekrarlayan ateş nedeniyle tekrar doktora başvurusu, sosyal, kişisel, ailevi şartlar nedeniyle (kendi kendine bakamama durumu, uzak bölgelerden gelen hastalar vb.) hastaneye yatış ihtiyacı, hastada bulunan farklı bir klinik bulgu nedeniyle uzman görüşü gerekmesi (14).

Antiviral ilaçlar, gerek tedavi için gerekse temas sonrası profilakside temel ilaçlardır. Amantadin ve Rimantadin M2 sınıfına ait olup influenza tedavisinde orta derecede etkinliğe sahiptirler. Bununla birlikte kullanımları yüksek derecede direnç, tolerans sorunları ve influenza B'ye karşı etkin olmayışı ile sınırlıdır. Bir diğer seçenek olan nöraminidaz inhibitörleri tedavide halen en gelişmiş ilaçlar olup, influenza alt gruplarında yer alan nöraminidazı spesifik olarak inhibe ederler. Halen iki tane nöraminidaz inhibitörü oseltamivir ve zanamivir tedavide kullanılmaktadır (14). Oseltamivir yaygın olarak kullanılan nöraminidaz inhibitörü olup prodrug oeltamivir karboksilat halinde oral olarak uygulanır. Potansiyel enfeksiyon alanlarına sistemik olarak dağılır. 30,45 ve 75 mg'lık kapsül ve süspansiyonları bulunmaktadır. Tedavide eriş-

kinler için 2x75mg oral olarak uygulanır. Risk grubundaki kişilere profilaksi önerilir. Profilakside tek doz 75 mg verilir. 1 yaş altı çocuklarda; 3 ay altında 2x12 mg oral, 3-6 ay arası; 2x20mg oral, 6-12 ay arası 2x25mg oral, 15kg'den az olanlara 2x30mg oral, 15-23kg arası 2x45mg oral, 5gün süreyle verilir. Salgın döneminde profilaksi önerilmez. Zanamivir 2. nöraminidaz inhibitörü olup inhalasyon yolu ile alınır. Günlük doz erişkinler için 2x1 inhalasyondur, her defada 5mg alınır. Toplam günlük doz 2x10mg'dır, 5 gün süreyle uygulanır. Profilakside 2x5mg 7 gün süreyle uygulanır. Solunum yollarında birikir. Eğer her iki ilaç semptomların başlangıcından itibaren 48 saatte uygulanırsa hastalığın süresini kısalttığı gibi semptomların şiddetini de azaltır. Ayrıca influenzaya bağlı komplikasyonları da azaltır. Oseltamivirin en çok yararı erken tedavide görülmektedir. 12 saatten kısa influenza indeks vakaya yakın temas sonrası profilakside etkin koruma sağlamaktadır. Oseltamivir ve zanamivir genellikle iyi tolere edilir. Düşük oranda direnç vardır halen araştırma aşamasında olan bir diğer nöraminidaz inhibitörü olan peramivir ise kesin kanıtlanmış H1N1 vakalarından oseltamivir ve zanamivire yarımsız, hospitalize erişkin ve çocuklara uygulanır. Federal Drug Administration (FDA) tarafından sağlanır. IV olarak 600mg/gün, (30dk.süreyle) çocuklarda, yenidoğanda 6mg/kg, 1-3 ay:8mg/kg, 3-6 aylık:10mg/kg, 6ay-5 yaş:12mg/kg,6-17yaş:10mg/kg dozlarında uygulanmaktadır (10,15). Gebelik sırasında anne ve bebeğinin gerek İnfluenza A H1N1 gerekse mevsimsel influenza ile enfekte olması riski artırmaktadır. Centers For Disease Control And Prevention (CDC) bu enfeksiyonun gebelerde titizlikle araştırılmasını, aşı uygulamalarında öncelikli grup olarak ele alınmasını önermektedir. Gebelerde oseltamivirle tedavinin yararı enfeksiyondan kaynaklanan artmış komplikasyon riskinin üzerine çıkmaktadır. Bu nedenle gebelerde oseltamivir önerilmektedir. Ayrıca gebelerde doğuma kadar kontrollerin sıklaştırılması, özellikle ateşe dikkat edilmesi gerekmektedir. Doğumdan sonra H1N1 ile enfekte kadın bebeğini emzirmesinde sakınca görülmemektedir. Bununla birlikte bir takım özel tedbirleri de almak durumundadır (3).

Korunma

Etkin bir yıllık aşılama programı İnfluenza virüs enfeksiyonlarından korunmada en ekonomik ve pratik yöntemdir (10). Buna karşın aşı gelişimi için bir takım problemler de mevcuttur. Her şeyden önce aşının güvenli, kaliteli ve beklenen korumayı sağlayacak düzeyde etkin olması gerekir. Öncelikle mümkün olduğu kadar hızlı ve seri bir şekilde özel risk gruplarına ulaşabilmelidir (16). Ha-

len İnfluenza A(H1N1)/California/09v suşundan üretilen monovalan aşı uygulanmaktadır. 10yaş altındaki çocuklara iki doz önerilmektedir. İlk aşından sonraki pekiştirme dozu birkaç hafta sonra uygulanmalıdır. Erişkinlerde ve 10 yaş üzerindeki bireylerde tek doz aşı yeterli olmaktadır. Aşı için hedef kitle olarak; gebeler, ev temaslıları ve 6 aylıktan küçük çocukların bakıcıları, sağlık ve acil hizmet çalışanları, 6 ay -18 yaş arası çocuklar, 19-24 yaş arası erişkinler, 25 -64 yaş arası olup ta influenza komplikasyonları açısından risk altında olan bireyler kabul edilmektedir (10). Enfeksiyondan korunmada genel tedbirler; sık el yıkama, yakın temastan kaçınma, genel hijyenik kurallara uyulması, öksürürken, hapşırırken ağız ve burunun kapatılması olarak sıralanabilir. Okul ve iş yaşamının dikkatli yürütülmesi zaman kazandıracak ve salgın hızını yavaşlatacaktır İnfluenza virüsü cansız yüzeylerde de yaşayabileceğinden bu alanların bulaşma kaynağı olacağı unutulmamalıdır. İnsanların birbirine kol uzunluğu mesafelerini korumaları, eğer hasta ise evde istirahati tercih etmeleri, antiseptik ve yüz maskelerinden daha fazla koruma sağlayacaktır. CDC ve DSÖ ülkemizde de Sağlık Bakanlığı insanlarda influenza yayılımının en aza indirmek için gerekli uyarıları açıklamaktadırlar. Sağlık çalışanlarının eğitilmesi ve hazırlanması da influenza pandemisinin izlenmesinde önemli yer tutmaktadır (10).

Kaynaklar

1. Aktaş F. Orthomyxovirüs ailesi (influenza virusları), In Topçu Wilke A, Söyletici G, Doğanay M. (eds). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevi İstanbul 2008:1768-82
2. Aktaş F. Soğuk algınlığı ve grip, In Topçu Wilke A, Söyletici G, Doğanay M. (eds) Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevi İstanbul 2008:727-31
3. Satpathy HK, Lindsay M, Kawwass JF. Novel H1N1 virus infection and pregnancy. Postgrad Med. 2009 Nov; 121(6):106-12
4. Fitzgerald DA. Human swine influenza A (H1N1): practical advice for clinicians early in the pandemic. Paediatr Respir Rev. 2009 Sep; 10(3):154-8.
5. Wick C, Deshpande S, Jabbar R, Stanford et al. Pandemic (H1N1) 2009 Cluster Analysis: A Preliminary Assessment. precedings.nature.com/documents/3773/.../1/...npre20093773-1.pdf
6. William R Gallaher Towards a sane and rational approach to management of Influenza H1N1 2009 Virol J. 2009; 6: 51. http://www.virologyj.com/content/6/1/51
7. Christensen SA. How h1n1 infects human cells; hemagglutinin and neuraminidase are viral attack proteins May 11, 2009. http://human-infections.suite101.com/article.cfm
8. Sreta D, Kedkovid R, Tuamsang S. Pathogenesis of swine influenza virus (Thai isolates) in weanling pigs: an experimental trial. Virol J 2009, 6:34 http://www.virologyj.com/content/6/1/34
9. To KK, Chan KH, Li W et al. Viral load in patients infected with pandemic H1N1 2009 influenza A virus. J Med Virol 2009 Nov 30; 82(1):1-7
10. Michael Stuart Bronze, MD, Professor, Stewart G Wolf H1N1 Influenza (Swine Flu). Virol J. 2009, v.6;
11. Cullen G, Martin J, O'Donnell J et al. Surveillance of the first 205 confirmed hospitalised cases of pandemic H1N1 influenza in Ireland, 28 April-3 October 2009. Euro Surveill. 2009 Nov 5; 14(44). pii:19389
12. Dwyer DE, Smith DW, Catton MG, Barr IG. Laboratory diagnosis of human seasonal and pandemic influenza virus infection. Med J Aust. 2006 Nov 20; 185 (10 Suppl):S48-53
13. Thorne AR, Hirsch MS, McGovern BH. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of pandemic H1N1 influenza ('swine influenza'). www.uptodate.com/home/content/topic.do?topicKey=pulm_inf/18836
14. www.saglik.gov.tr

DERGİ YAZIM KURALLARI

Kapsam

Ortadoğu Tıp Dergisi üç ayda bir sayı olarak (Mart, Haziran, Eylül ve Aralık) yayınlanır. Dergi tıbbın değişik alanlarında yapılan klinik veya deneysel araştırmaları, özgün olgu sunumlarını, editöre mektup yazılarını ve bir konu hakkında yazılmış davetli derlemeleri kabul eder. Bölgesel sıklık ve özellik gösteren tıbbi konularda yazılan araştırma ve olgu sunumu yazılarına öncelik verilir. Ayrıca tıp alanında yapılacak olan ulusal ve uluslararası bilimsel toplantı veya sempozyumların duyuruları yapılır. Yazarlar ve okuyucular arasındaki bilimsel iletişim yazılarını yayınlamak veya yayınlamamak editörün yetkisindedir. Editör ve yayın yürütme kurulu burada belirtilen kuralları tam olarak karşılamayan bir yazıyı doğrudan ret etme, uygun değişiklikleri kendisi yapma veya bu değişiklikleri yapmak üzere yazara geri gönderme yetkisine sahiptir.

Dergide daha önce başka yerde yayınlanmamış ve dergi yayın kurulu ve yazı inceleme kurulunca uygun görülen yazılar yayınlanır. Gönderilen yazılar konu ile ilgili üç yazı inceleme kurulu üyesinden ikisinin olumlu görüşü aldığı anda yayınlanmaya hak kazanır.

Yayın Dili

Derginin yayın dili Türkçedir. Yazı, Türkçe olarak hazırlanmış olsa da mutlaka İngilizce yazılmış “özet” bölümüne sahip olmalıdır. Editör, yayınlanmak üzere gönderilmiş ve değerlendirme sürecinin sonunda yayınlanma kararı verilmiş Türkçe yazılmış yazıların bire-bir İngilizce’ye çevrilmesini yazarlardan isteyebilir. İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarda, “Yöntem ve Gereçler” bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı veya çalışmanın Helsinki İlkeler Deklarasyonuna (www.wma.net/e/policy/b3.htm) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir cümle yer almalıdır. Çalışmaya dahil edilen tüm insanların bilgilendirilmiş onam formunu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir.

Yazının içeriğinden tüm yazarlar sorumludur, Ortadoğu Tıp Dergisi yazarlar tarafından ileri sürülen fikirler ve yapılan yorumlarla ilgili herhangi bir sorumluluk kabul etmez. Yayımlanan yazıların telif hakkı Ortadoğu Tıp Dergisine aittir. Yayınlanmış yazılar, kısmen veya tamamen, dergi editörlüğünün yazılı izni olmadan yeniden yayınlanamaz. Tüm yazarların çalışmaya aktif olarak katılmış olması gereklidir.

Yazı Metni Düzeni

Tüm yazı metni “iki aralıklı” olarak ve Times New Roman (TR) yazı tipinde yazılmalıdır. Harf boyutu Başlık için 12 punto, özetler için 9 punto ve metnin diğer kısımları için 10 punto olmalıdır. Yazının metni aşağıdaki ana başlıkları sırasıyla içermelidir.

- **Özet:** Yapılandırılmış özet (araştırmalar için)
- **Giriş:** Uygun kaynaklarla desteklenen çalışmanın doğası ve amacı
- **Gereç(Hastalar) ve Yöntem [olgu sunumları için: olgu sunumu]:**Klinik ve teknik işlemlerin detaylarını, çalışma planını, örnek büyüklüğünü, dahil etme ve hariç tutma kriterlerini, kullanılan araçları, verinin nasıl elde edilip analiz edildiğini, kullanılan istatistik yöntemi belirtilir.
- **Bulgular (sadece araştırmalar için):** Çalışmadan elde edilen sonuçlar kısa, öz ve açık bir şekilde belirtilir.

- **Tartışma:** Elde edilen sonuçlar açıklanır, diğer yazarlar tarafından bulunanlarla ilişkileri ve pratik klinikteki anlamı açıklanır.
- **Teşekkür (varsa):** Yazının hazırlanmasına veya araştırmaya anlamlı katkıları bulunan kişilere teşekkür edilebilir.
- **Kaynaklar:** Sadece gerekli kaynaklar kullanılmalıdır. Kaynaklar metinde yerleşme sırasına göre numaralanmalı ve metin içinde kaynak numarası parantez içinde verilmelidir. Eğer kaynak gösterilen çalışmada 6’dan fazla yazar var ise ilk üç yazardan sonra ‘et al.’ (türkçe kaynaklar için ‘ve ark’) yazılmalıdır. Dergi isimleri MEDLINE’ a göre kısaltılmalı (www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=journals), eğer Index Medicus tarafından taranmayan bir dergi kaynak gösterilecekse, bu derginin adı tam olarak yazılmalıdır. Kaynak sayısı mümkünse 15 ile kırk arasında olmalıdır.

Yapılandırılmış özet ve anahtar kelimeler

Her yazılı eserde en az 100 en çok 200 (olgu sunumu ve derlemeler için: 50-100) kelimedenden oluşan Türkçe ve İngilizce özet bulunmalıdır. Ancak İngilizce yazılan ve Türkiye dışından gönderilen yazılarda Türkçe özet (ve Türkçe anahtar kelime) şartı aranmaz. Araştırma türü yazılarda özet, yapılandırılmış olmalı, amaç, gereç ve yöntem, bulgular, sonuç bölümlerini içermelidir. Olgu sunumu ve derlemelerin özetlerinin yapılandırılması gerekli değildir.

Derlemelerin özetleri, derlemenin temel başlıklarının kısa bir anlatımı şeklinde olmalıdır. Özet bölümünde kısaltmalar kullanılmamalı, kaynak gösterilmemeli ve tablo kullanılmamalıdır. Özet bölümünden sonra en fazla 5 anahtar kelime verilmelidir. Anahtar kelimeler, alfabetik sırada yazılmalı ve Medical Subject Headings (MeSH) of Index Medicus’ e göre hazırlanmalıdır.

Kısaltmalar

Kısaltmalar ilgili sözcüğün metin içinde ilk geçtiği yerde yapılmalıdır ve ilk kullanımında parantez içine alınmalıdır. Başlık veya özetle kısaltma yapılmamalıdır.

Ölçme birimleri – Metrik sistem birimleri kullanılmalıdır.

İlaçlar – İlaçların jenerik isimleri (ticari isimleri kullanılmamalı), dozu, uygulama yolu ve uygulama periyodu ile birlikte yazılmalıdır.

Sayılar 1-10 arasındaki sayılar yazı olarak (örn. beş, altı, yedi..), 10’dan daha büyükleri ise arabik şekilde (11, 13, 15...) yazılmalıdır. Cümle başına gelen sayılar yazıyla yazılmalıdır (örn. Onaltı hasta). Bakteri isimleri örnekte olduğu gibi kısaltılmalı: “Eschericia coli” şöyle kısaltılabilir : E. coli.

Tablolar

Her tablo, bir başlığa sahip olmalı, ayrı bir sayfada hazırlanmalı ve Romen rakamları ile numaralandırılmalıdır. Tablo başlığı, tablonun en üst kısmına yazılmalıdır.

Şekil ve resimler

Tüm şekiller yazıda geçiş sırasına göre Arabi harflerle numaralandırılmalı ve bir başlığa sahip olmalıdır. Şekillerin elektronik uyarlamaları, yazı ile birlikte, ama ayrı bir dosya olarak jpg formatında olmalıdır. Sunulan çalışma yayına kabul edildiği zaman tüm şekillerin asılları yazarlardan istenir. Eğer renkli resim veya şekil içeren bir çalışma yayınlanmak üzere kabul edilirse, yazarlardan renkli basım ücreti istenir. Mikroskop görüntüsü içeren resimlerde boyama tekniği ve kullanılan büyütme resim başlığında belirtilmelidir.

Şekil ve resimler için hazırlanan dosyalar online gönderme sistemine birer birer yüklenmeli ve bu dosyalara tercihen “manuscriptcode_fig1.jpg” gibi bir isim verilmeli, yazar veya kurum adını içeren dosya adları kullanılmamalıdır.

Eserlerin gönderilmesi

Metinlerin tamamı 3,5 inch’lik diskete ya da CD veya flash diske kopyalanmış olarak ve basılmış üç nüsha ile bir zarf içinde gönderilmelidir. İlişikteki üst yazıda metnin tüm yazarlarca okunduğu ve onaylandığı, yazıların yayına kabul edilmesi halinde telif hakkının dergiye devredileceği belirtilmelidir.

Yazışma adresi makalenin sonunda belirtilmelidir.

Yazılar aşağıdaki adrese gönderilmeli ya da elden teslim edilmelidir.

ADRES: DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

Ergin Sokak No: 7/1 Tandoğan / ANKARA Tel: (0312) 213 86 66 • Faks: (0312) 213 86 26

www.dntortadoguyayincilik.com.tr • e-posta: bilgi@dntortadoguyayincilik.com.tr

ÖRNEK:

Örnek	Jennett B, Teasdale G, Fry J, et al. Treatment for severe head injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1980; 43:289-295.
Yazar, bir kurum ise	Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. Hypertension. 2002; 40:679-86.
Suplementli örnek	Geraud G, Spierings EL, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. Headache. 2002;42 Suppl 2:S93-9.
Kitap	AU. TB. edition. PP: PU; Y.
Örnek	Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
Editor(ler) yazar ise	Gilstrap LC, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002
Yazar(lar) ve editor(ler)	Breedlove GK, Schorfheide AM. Adolescent pregnancy. 2nd ed. Wiecezorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.
Yazar bir kurum ise	Royal Adelaide Hospital; University of Adelaide, Department of Clinical Nursing. Compendium of nursing research and practice development, 1999-2000. Adelaide (Australia): Adelaide University; 2001.
Kitaptan bölüm	AU. TA. in: AU, editor(s), TB. PP: PU; Y. p FP-LP.
Örnek	Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.
Konferans kitabı	Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.
Baskıda	AU. TA. TP. In press Y.
Örnek	Tian D, Araki H, Stahl E, Bergelson J, Kreitman M. Signature of balancing selection in Arabidopsis. Proc Natl Acad Sci U S A. In press 2002



ÖZEL
BÜYÜK ORTADOĞU
TIP MERKEZİ

Sağlıklı insan, sağlıklı toplum...



ÖZEL BÜYÜK ORTADOĞU TIP MERKEZİ

İvedik Cad. No: 338 / A- B 06200 Yenimahalle / ANKARA

Tel: (0312) 315 55 45 (Pbx) • Faks: (0312) 315 33 35 • www.buyukortadogutip.com.tr

Neo-adjuvan ve adjuvan tedavinin HER2'sinde de Herceptin® 1,2



1 yıl süren Herceptin® tedavisi HER2-pozitif erken evre meme kanseri olan kadınlarda yüksek kür oranları sağlar. 3,4,5,6



Herceptin®
trastuzumab

Güç • Güven • Gelecek



Referanslar: 1. Prospektüs bilgisi 2. NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology, Breast Cancer, V.1.2009 3. DeVita VT. Nature 2006; 3(2):69 4. Hortobagyi GN. NEJM 2005;16;1734-1736 5. Danese M, et al.SABCS 2008 [abstract 2107] 6. Weisgerber-Kriegl YU, et al.ASCO 2008 [abstract 6589]

Formülü: Bir flakon 150 mg trastuzumab içerir. **Endikasyonları:** Herceptin HER2'yi yüksek düzeyde eksprese eden metastatik meme kanserli hastaların tedavisinde, metastatik hastalığı için bir veya daha çok kez kemoterapi gören hastaların tedavisinde tek ajan olarak, metastatik hastalığı için kemoterapi görmemiş hastaların tedavisinde taksanlarla kombine olarak endikedir. Ayrıca Herceptin HER2'yi yüksek düzeyde eksprese eden erken evre meme kanserli hastalarda, lenf nodu tutulumu olan hastaların adjuvant ve neoadjuvant tedavisinde, lokal ileri hastalık bulguları olan hastaların neoadjuvant tedavisinde, lenf nodu tutulumu olmayan ancak hormon reseptörleri negatif olması, tümör büyüklüğünün 2 cm'den fazla olması, grade 2 veya 3 olması ve yaşı 35'den küçük olması durumlarından birine sahip olan hastaların adjuvant tedavisinde endikedir. **Özellikleri:** Trastuzumab insan epidermal büyüme faktörü reseptör 2 proteininin (HER2) ekstraselüler bölgesini seçici olarak hedefleyen rekombinant DNA kökenli IgG yapısında bir insan monoklonal antikorudur. In vitro deneyler ve hayvanlardaki çalışmalar trastuzumabın HER2'yi yüksek düzeyde eksprese eden insan tümör hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiğini göstermiştir. Ayrıca trastuzumab, antikora-bağlı hücreli sitotoksitesite (ADCC) için güçlü bir aracıdır. **Kontrendikasyonları:** Herceptin trastuzumab veya ilacın içerdiği diğer yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir. **Uyarılar/Önlemler:** Herceptin tedavisine kanser hastalarının tedavisinde deneyimli doktorun gözetimi altında başlanmalıdır. Kardiyomiyopati ve hipersensitivite reaksiyonları gözlenebilir. Herceptin tedavisine başlanmadan ve tedavi esnasında sol ventrikül fonksiyonu değerlendirilmelidir. Kardiyak disfonksiyonlu hastaların yaklaşık üçte ikisi kardiyak semptomlar için tedavi görmüş; çoğu tedaviyle iyileşmiştir. **Yan Etkiler:** Enfüzyon reaksiyonu, kardiyovasküler problemler, asteni, sırt ağrısı, göğüs ağrısı, üşüme, ateş, grip sendromu, baş ağrısı, anoreksi, konstipasyon, diyare, dispepsi, şişkinlik, bulantı ve kusma. **İlaç Etkileşimleri:** İnsanlarda Herceptin ile yapılmış hiçbir formel ilaç etkileşim çalışması yoktur. Klinik çalışmalarda kullanılan başka ilaçlarla klinik açıdan anlamlı etkileşim gözlenmemiştir. **Kullanım Şekli ve Dozu:** Herceptin tedavisine başlamadan önce HER2 testi yapılması şarttır. Başlangıç için önerilen uygulama, 4 mg/kg/vücut ağırlığı yüklenme dozundaki Herceptin 90 dakikalık intravenöz enfüzyon olarak uygulanır. Sonraki dozlar haftalık Herceptin dozu 2 mg/kg/vücut ağırlığıdır. Başlangıçtaki yüklenme dozu iyi tolere edilirse doz 30 dakikalık enfüzyon olarak uygulanabilir. Intravenöz yüklenme veya bolus olarak uygulanmamalıdır. **Yasal Kategorisi:** Reçete ile satılır. Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz. **Ruhsat Sahibi:** Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi, Güney Plaza, Eski Büyükdere Asfaltı, No: 17/A, 34398 Maslak/İstanbul Tel: (212) 366 90 00, www.roche.com.tr. **Üretim Yeri İsim ve Adresi:** F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, İsviçre **Ticari Şekli:** Herceptin 150 mg tek dozlu liyofilize toz içeren flakon, 1 adet **Ruhsat Tarihi ve Numarası:** 01.08.2003-114/34 **Güncel prospektüsün son güncelleme tarihi:** 12.08.2009 **Herceptin 150 mg flakon %8 KDV Dahil Perakende Fiyatı ve Onay Tarihi:** 1.426,07 TL / 02.04.2009

Roche Müstahzarları Sanayi A.Ş.
Güney Plaza Eski Büyükdere Asfaltı No:17/A
34398 Maslak-İstanbul www.roche.com.tr



Ortak Geleceğimiz İçin Keşfediyoruz