

TAMAMLAYICI VE ALTERNATİF TIP: ONKOLOJİ TEDAVİSİNDEKİ GÜNCEL DURUM

Prof.Dr.Erkan Topuz

İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü

Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp (Complementary and Alternative Medicine (CAM)) konvansiyonel temel medikal tedaviye ek olarak veya onun yerine kullanılan bir dizi tedaviyi tanımlar. Bu başlık altında ruhsal, bedensel ve beyinsel metodlar ile Bitki, Vitamin, mineraller, metabolik ve klinik tedavi metodları yer almaktadır. Bazı tedavilerin bilimsel temeli kanıtlanmışken diğer bazılarında ya çok az yarar vardır veya hiç yoktur. Son birkaç dekat sırasında, CAM isimlendirmede, ve toplam hasta bakımının parçası olarak hastalar, kamu kesimi ve acil servisler tarafından kullanım sıklığında dramatik değişimler yaşamıştır.

Hekimler ve diğer sağlık çalışanları CAM'ı bilimsel bir yaklaşım olarak kabul etmede ciddi olarak güçlük çekmektedir. Bu disiplinin tarihçeleri son 30 yılda (bilimsel toplumun bütün bu müdahaleleri sıklıkla şarlatanlık olarak isimlendirdikleri zamanlardan beri) bu alanın ne kadar çok değiştiğini tarif etmişlerdir. O zamandan beri, klinisyen ve araştırmacılar tarafından kullanılan tanımlayıcı terimler Batı'daki tıp toplumu tarafından kademeli bir kabule doğru yönelmiştir. Buna karşın bu tedavileri bir bilimsel inceleme standardına sokan bir anlayış hala yoktur. Güncel adlandırmada, tamamlayıcı tıp konvansiyonel tedavilerle kombinasyon halinde kullanılan tedavileri içerirken, alternatif tıp konvansiyonel uygulamaların yerine kullanılan bilimsel olarak ispatlanmamış uygulamaları kapsar.

GENEL BAKIŞ: CAM

Ulusal Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Merkezinin (the National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM)) tanımladığı gibi, CAM şu anda konvansiyonel tıbbın parçası olarak görülmemeyen bir grup medikal ve sağlık bakım sistemi, uygulaması ve ürünlerdir. Bazı CAM tedavileri ile ilgili olarak bir takım bilimsel kanıtlar bulunsa da hala iyi düzenlenmiş bilimsel çalışmalarla

yanıtlanmayan önemli sorular vardır, bu tedavilerin güvenli olup olmadığı ve kullandıkları medikal hastalık veya probleme iyi gelip gelmedikleri ile ilgili sorular. CAM ilgi alanı içinde, homeopati ve naturopati gibi alternatif medikal sistemler ve de geleneksel Çin tıbbı ve Ayurveda tıbbi kültürel kökenli sistemler; yoga, tapınma ve meditasyon gibi zihin-beden müdahaleleri; diyet ve bitkiler gibi biyolojik kökenli sistemler; masaj ve kiropratik manipülasyon gibi manipülatif ve vücut kökenli sistemler: ve reiki, qigong ve manyetizma gibi enerji tedavileri bulunmaktadır.

CAM yaygın olarak kullanılmaktadır, ancak hasta tedavisindeki pozitif veya negatif etkisi hastalar ve sağlık çalışanları tarafından yeterince iyi anlaşılammıştır. ABD’de, CAM milyarlarca dolarlık düzenlenmemiş bir endüstri haline gelmiştir. 1998’de, CAM tedavi ve ürün maliyetleri 27-34 milyar \$ olarak hesaplanmıştır, maliyetlerin tamamı kişi tarafından karşılanmaktadır, çünkü çoğu CAM müdahalesi sağlık sigortalarının desteklenecek medikal tedavi kapsamına girmemektedir. Ek olarak, tüketiciler eş zamanlı olarak gözetimsiz kullanım riski ile karşı karşıya kalmaktadırlar. Kanserli hastalar en yüksek CAM tedavisi kullanıcıları arasındadırlar. Tahminen Kanser tanısı olanların % 88 kadarının CAM kullandığı hesap edilmektedir. Kanserli hastalar tarafından CAM’ın yüksek yüzdelerde kullanımı sıklıkla CAM modalitesi olarak tapınma ve egzersizin kullanılmasını yansıtır, ancak bunların kullanımını temel uygulamalarla ilgili bir tartışmanın da kaynağı olmaktadır. Bir çalışmada,tapınma hariç tutulduktan sonra önde gelen CAM tedavi seçiminin vitamin ve bitkisel ilaçlar olduğu (% 63); bunu egzersiz,masaj ve kiropratik manipülasyon gibi hareket ve fiziksel tedavilerin izlediği (%60); ve ardından psikoterapi (%41),akıl / vücut teknikleri (%49,özel diyet (%33)ve diğer tedaviler (%11) geldiği bulunmuştur.Kanserli hastaların beklentisi CAM’ın semptom tedavisini,düzelmiş yaşam kalitesini,bağışıklık sistemine desteği sağlaması ve bazı hastalarda hastalık sürecini geriletmesi ve potansiyel kür sağlama umududur. Kanserli hastalar için CAM kullanımının özellikle yüksek olması hastalığın doğası ve şiddeti ile ilişkili olsa da, kişinin inanç sistemi, kültürel veya etnik kökeni, ile de yakından ilgilidir.

CAM İLE İLGİLİ HASTA – HEKİM İLETİŞİMİ

Hastaların yüksek CAM kullanımına rağmen,CAM ile ilgili olarak hasta ve hekim arasında iletişim ve karşılıklı anlayış bakımından sıklıkla bir aralık vardır.Bazen hastalar kendilerine yarayacak bazı tedavilerden haberdar olmaz ,buna karşın bazı zamanlarda da hastalar potansiyel olarak kullanır.CAM kullanımı ile ilgili olarak hastalar ve hekimleri

arasında iletişimin rutin olarak oluşmadığı medikal literatürde iyi şekilde dokümanite edilmiştir. Bir çalışmada, kanserli hastalara spesifik olmayacak şekilde, eş zamanlı olarak konvansiyonel tedavi ve CAM tedavisi olan CAM kullanıcıların %63-72'si hekimlerine CAM kullandıklarını bildirmediği görülmüştür. Bu çalışmada hastaların bu konuyu açıklamamalarının en sık nedenleri: hekimleri için kendilerinin CAM kullanmalarının önemli olmaması (%60), Elde edilen diğer gerekçeler arasında :bunun doktorun işi olmadığını düşünülmesi (%20). Yanıt verenlerin yalnızca %14'ü doktorlarının bunu kabul etmeyeceğini ve onaylamayacağını düşünmekte olmalarıydı. Onkologların ve kanserli hastaların bu iletişim açığına katkıda bulunan CAM konusunda orantısız görüşleri vardır.

Diğer çalışmalar da hastaların ,hekimlerin bitkiler gibi CAM tedavileri hakkında bilgileri olmadığı algısını desteklemektedir. Hastaların diyet ilavesi kullanımı ile ilgili bir çalışmada, kullanıcıların %44'ü hekimlerin tezgah üstü ürünler hakkında az miktarda bilgileri olduğuna inanmaktaydı. Ek olarak ,bunların %72'si bilimsel olarak düzenlenmiş çalışmalarda etkisiz oldukları kanıtlanırsa dahi bu ilavelerin potansiyel yararları konusunda yeterince kuvvetli inanışları olduğunu açıklamıştır. Yine de bu hastalar güvenilirlik ve reklamlardaki iddiaların doğruluğu ile ilgi olarak hükümet düzenlemesini desteklemektedirler.

Son on yılda, CAM uygulamaları giderek artan şekilde biyomedikal araştırma toplumunun ilgi ve alakasını çekmeye başlamıştır. Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institute of Health (NIH) ilk kez 1992'de Alternatif Tıp Ofisi'ni kurmuş ve başlangıç yıllık bütçesinin 2 milyon dolar olarak belirlemiştir. 1998'de, alternatif Tıp Ofisi genişleyerek NCCAM haline gelmiştir ve yıllık bütçesi 50 milyon dolar olmuştur. Kanser Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Ofisi (OCCAM) ile birlikte Ulusal Kanser Enstitüsü'nün bir dalı CAM'da kanser araştırmalarına sponsor olmakta ve desteklenmektedir. Federal olarak desteklenmesi ile, CAM ile ilgili olarak yapılan araştırmalar medikal profesyonellerin bilgisini artırmış ve bu modalitelerle ilgili eğitim sağlamıştır. Dahası, bunlar CAM'ın yasallığının yerleşmesine yardım etmiştir ve bu alanı klinik araştırmacılar ve CAM uygulayıcıları arasında daha fazla kooperasyon ile daha ileri götürmüştür. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından da Kanser Danışma Kurulu içinde Alternatif ve Tamamlayıcı Tıp Danışma Kurulu son yıllarda kurulmuş ve yapılanma halindedir.

ETİK VE TERÖPATİK YAKLAŞIMLAR

CAM ile ilgili olarak ortaya çıkan sorular hekim tarafından yanıtlanmalıdır. Toplumdaki CAM uygulamaları malignitelerin önlenmesi, kemoterapi ve radyoterapi sırasında advers etkileri önlemek

ve/veya rehabilitasyon veya daha sonrasında hastaların desteklenmesi için kullanılmaktadır. En önemli sorun alanları güvenilirlik, standardizasyon ve ürünlere ulaşım, bu da bir hastane ortamında CAM sağlayıcılarına güveni artırmakta ve CAM hizmetlerinin erişebilirliğini buralarda artırmaktadır. Güvenlilik endişeleri arasında ürünün, bitkinin direkt toksik etkileri; CAM terapilerinin konvansiyonel kemoterapi veya diğer reçete edilmiş ilaçlarla etkileşimleri; ve metabolik etkileşimler yüzünden konvansiyonel tedavinin etkisinin azalması bulunmaktadır. Örneğin hastalar bazı kanser semptomlarını azaltan bitkileri kullanabilirler ancak bu ürünün içindeki kimyasal maddelerin bilinmeyen intrensik etkileri olabilir veya kontamine maddelerin yaptığı advers olaylar görülebilir. İyi bilinen ilaç etkileşimleri problemlerine ek olarak, ilaçlar ve bitkiler arasında ve antioksidanlarla kemoterapi veya radyoterapi arasında da tedavinin etkinliğini bozabilecek diğer etkileşimler bulunabilir.

Önerilmemesi gereken veya kabul edilemeyecek tedaviler vardır, bunun yanında laetril veya hidrazin sulfat tarafından direkt toksisitesi amplifiye edilen terapilerde vardır. Bazı CAM tedavileri konvansiyonel tedavilerin etkinliğini azaltabilir, diğerleri ilaçlarla etkileşime girip ciddi ve yaşama tehdit edici yan etkilere neden olabilir. Bazen CAM tedavilerinin kullanımı hastayı, malignite gibi altta yatan ciddi bir problem için bilinen etkili bir tedaviyi almaktan alıkoymaktadır. St. John's wort adlı ürün depresyonun semptomlarının tedavisinde günümüzde kullanılmaktadır, ancak son yapılan randomize kontrollü çalışmalar bunun plasebodan daha üstün bir etkinliğinin olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, St. John's wort'un siklofosamid ve siklosporin benzeri ilaçların etkilerini azaltabilir. Elde edilen kanıtlar St. John wort, sarımsak, ginkgo, ekinasea, ginseng ve kava sitokrom p450 izoenzimlerini modüle ettiği ve siklofosamid gibi birçok önemli antineoplastik ilaçların düzeylerini azaltabileceğini düşündürmektedir. (Tablo 1). Bir toksik olayı artırabilecek potansiyel ilaç-bitki etkileşimleri de vardır. Örneğin, antitrombosit ajanlarla birlikte sarımsak, ginkgo veya ginsengin kullanımı kanamayı artırabilir. Kemoterapinin alışılmadık advers olayları ve bilinen bir etkili ajana karşı yanıt olmayışı hastanın konvansiyonel tedaviye ek olarak bitkileri veya botanik ajanları alma olasılığı hakkında klinisyenleri uyarmalıdır. Benzer şekilde, bir ilaç alerjisini düşündüren semptomlar klinisyeni bitkiler/ilave ürünler hakkında sorgulama yapmasına neden olması gerekmektedir. Antioksidanlar kronik hastalıklar ve kanserin önlenmesi için sıklıkla kullanılan tezgah üstü ürünler arasındadır, ancak kemoterapi ve radyasyon tedavisinde kullanımları ile ilgili rehber hala tartışmalıdır.

Tablo 1. İlaç-Bitki Etkileşimleri

<u>Bitki</u>	<u>İlaç</u>	<u>Etki</u>
Echinace	Siklofosfamid; vinka alkaloidleri	CYP3A4 indüksiyonu
Essiac	Antrakininler; diğerleri	CYP3A inhibisyonu kemoterapi ile sinerjizme neden olur
Sarımsak	Warfarin	Etkileşim, azalmış etki
Gingko	Siklofosfamid; vinka alkaloidleri	CYP3A4 ve CYP2C19 inhibisyonu
Ginseng	Siklofosfamid	CYP3A4 inhibisyonu
Milk thistle (Devedikeni)	Doksorubisin	P450 inhibisyonu, böylece doksorubisin metabolizmasının azalması
St. John's wort	Sikloforin; irenotekan; taksanlar; İmatinib	Kemoterapötik ajanların supteropötik düzeyleri CYP3A4 tarafından metabolize edilir.

Hastalara tavsiyede bulunmak için, onkolog hangi tamamlayıcısı tedavilerin önerilebilecek veya kabul edilebilecek olduğunu ve hangisinin önerilmeyeceğini bilmesi gerekmektedir. Hastalara tavsiyede bulunmak için kullanılan şemalar kanıt ve etkinlik temelinde olmalıdır. Tavsiye edilebilecek tedaviler hem etkinlik ve güvenliliği destekleyecek kanıtlara sahip olmalıdır (ör: akupunktur). Akupunktur tedavisi ile yapılan bir çalışmada 43 minor advers olay saptanmıştır ve ciddi olay gözlenmemiştir. Minor olaylar arasında hafif yerel rahatsızlık ve iğne yerinde bir miktar yerel kanama bulunmaktaydı. Akupunktur kanserli hastalar tarafından iyi tolere edilen bir tedavidir, bu hastalar içinde yeterli laboratuvar değerleri varsa ve standart tekniklerin modifikasyonu yapılmışsa antikoagülasyon tedavisi yapılanlarda bulunabilir. Etkinlik ile ilgili olarak, akupunktur ilgili NIH fikir birliği ve bir kaç randomize çalışma kemoterapinin neden olduğu bulantı ve kusmanın kontrolünde pozitif sonuçlar verdiğini göstermiştir. Bu yelpazenin iki ucu arasında kabul edilebilecek tedaviler vardır, burada etkinlik ile ilgili kanıtlar kesin olmamakla birlikte güvenliliği desteklemektedir. Tamamlayıcı tedavinin bu kategorisinin örnekleri arasında kanser ağrısının tedavisinde, radyasyonun neden olduğu ağız kuruluşunda, postkemoterapötik yorgunlukta veya uykusuzlukta ve anksiyetede akupunktur, anksiyete ve stres ile otolog kemik iliği transplantasyonundaki bulantıda masaj bulunur.

CAM'IN İNTEGRATİF TIPTA GELİŞİMİ

İntegratif tıp (ET) batıda tamamlayıcı tıbbın birçok komponentinin ortaya çıkması ile yakın zamanda kullanılmaya başlayan bir deyimdir. NCCAM tarafından tanımlandığı şekli ile ET temel medikal tedavilerle etkinlik ve güvenliliği konusunda yüksek kalitede bilimsel kanıtların bulunduğu CAM tedavilerine kombine eder. Onkoloji bağlamında, ET tamamlayıcı tedavilerin (ör: akupunktur, meditasyon, müzik tedavisi) cerrahi, kemoterapi ve radyasyon gibi konvansiyonel tedavilerle bütünleştirilmesi üzerinde durur. CAM başlangıçta hastalar tarafından başlatılırdı ve daha öncede bahsedildiği gibi, hastaların bunlara çok ilgi duyması ve yüksek oranda kullanmasına rağmen hastalar ve hekimler arasında bu konuda bir iletişim eksikliği vardır. Bu tedavilerin hasta hekim diyalogunun bir parçası olması gerekir çünkü bu tedaviler tedavi kararını, medikal konuları ve hastanın genel iyilik halini pozitif veya negatif olarak etkilerler. İntegrasyon hastaların, onların klinisyenlerinin ve de CAM sağlayıcılarının birlikte yakın şekilde çalışması anlamına da gelmektedir. Çoğu zaman, hastanın tedavisinin primer koordinatörü ve yürütücüsü olan onkoloğun hastanın aldığı bütün tedavilerden haberdar olması gerekir. Hastanın iyilik haline ve yaşantısını düzeltmek için tamamlayıcı tedaviler konvansiyonel tedavilerle etkili şekilde kombine edildiğinde, primer tedavi hekimi hastanın total gereksinimini karşılamaya yardım eder. Genel tedavi planının içine başka tedavilerin gömülmesi tamamlayıcı tedavilerin kanıt tabanlı tedavi seçenekleri olarak tanınması ile olur, bunların tatminkar risk-yarar oranına sahip olması ve güvenlilik ile etkinlik konusunda yeterli olması kaydıyla. Hekimlerin hastalara integratif tedavilerin destekleyici ve önleyici tedavi sağladığını ve kür amacıyla alınmaması veya etkili tedavilerin olduğu durumlarda konvansiyonel tedavilere bir alternatif olarak görünmemesi gerektiğini anlatmalıdır. Bir hastanın ifade ettiği gibi, “İntegratif Tıp hastalar ve onların hekimleri arasında köprüler inşa etmek gibidir”. Terapötik ve empatik doktor-hasta ilişkisi içerisinde konvansiyonel tedavilerle birlikte tamamlayıcı tedavilerinin kullanımı hastanın bir bütün olarak tedavi edilmesine yardım eder.

İster bir hastanede, ister ambulatuvar şartlarda veya isterse bir grup uygulamasında ET merkezlerinin kurulmasında, politika ve prosedürlerin oturtulup izlenmesi gerekir. Başarılı bir ET programının oturtulması ve sürdürülmesi için, CAM uygulayıcılarına güvenin sağlanması, hangi tamamlayıcı tedavinin önerileceğinin seçimi, ne zaman tamamlayıcı tedavilerin önerileceğine karar verilmesi ve bir advers olay geliştiğinde kimin sorumlu olacağına belirlenmesi gibi konularla ilgili sorular çözülmesi gereken konular arasındadır. Çoğu tamamlayıcı tedavi hizmeti sigorta kapsamında olmadığı ve hizmet bazında ödeme gerektirdiği için,

hastanın geliri ile ilgili ayrıma tabi tutmadan hizmetleri sağlarken nasıl mali olarak uygun bir ET programı yaratılabilir? Bunlar onkoloji ortamında çözülmesi gereken etik ve yasal sorundan sadece bir kaçıdır.

EĞİTİM KAYNAKLARI

Hekimlerin bitki ve botanik ürünlerin yararları ve advers etkileri hakkında bilgi edinebilecekleri birkaç güvenli veritabanı vardır, bunlarda ilaç-ilaç ve ilaç-bitki etkileşimleri ile ilgili bilgiler de vardır. Hekimlerin eğitimi bitki ve botanik ilaçların hastalar tarafından yaygın şekilde kullanılması, bu ürünlere tanındık olmayış ve onlarla ilgili eğitimin olmayışı ve hastaların güvenliği ile ilgili endişeler nedeniyle stimüle edilmektedir. Bir kanser merkezindeki 20 hekimi ilgilendiren yeni bir araştırmada, %50'sinin nadiren hastalara CAM tedavi kullanımını hakkında sorular sorduğu buna karşın %60'ının hastalarının sıklıkla kendilerine CAM hakkında sorular sorduğunu ifade ettiği ortaya çıkmıştır. Hekimler en büyük sıkıntılarının bu hizmetlere aşına olmamalarının ve kanıt verilerinin eksikliği olduğunu ifade etmişlerdir. Tamamlayıcı tedavilerle ilgilenen hekimler ve diğer sağlık çalışanları için ulusal toplantılarda kurslar, eğitim olanakları ve de workshop'lerden yararlanmak mümkündür. Dahası, bir çok tıp fakültesi ve sağlık akademisi müfredat programlarına CAM eğitim ve uygulamalarını dahil etmiştir. Bazı programlarda, tıp fakültesi öğrencileri ve de eczacılık ve hemşirelik öğrencileri klinik olgu çalışmalarında konvansiyonel tedavilerle birlikte tamamlayıcı tedavilerin kullanılmasını çalışmaya başlamışlardır, ancak çoğu ihtisas programında bu materyal henüz müfredat programına tam olarak katılmamıştır. Bununla birlikte, hasta tedavisi ile ilgili bu bilgi ve yaklaşım gelecek kuşaktaki hekimlerin ve diğer sağlık çalışanlarının eğitiminde önemli olacaktır.

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsünde Tamamlayıcı Tıp Bölümü 2001 yılında kurulmuş, Bilim Dalı olması için İstanbul Üniversitesi Senatosuna da İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından teklif verilmiştir.

ARAŞTIRMA

Klinisyen araştırmacılar olarak gerçekten bilmek istediğimiz şey tamamlayıcı tedavinin klinik etkinliğinin olup olmadığıdır ve varsa, etki mekanizması nedir? NCI ve NCCAM artık CAM ile ilgili pilot çalışmaları ve iyi düzenlenmiş araştırmaları finanse etmektedir. 16.1.2005'e kadar ET araştırmaları için NIH bütçe tahsisleri önemli derecede artmıştır. NCI'nin OCCAM ofisi CAM uygulayıcılarının

ifadelerinin almak ve daha fazla araştırma yapmak ve de Uygulama İstemi için verilerin yeterli olup olmadığına karar vermek üzere kurulmuştur. Kontrol amacıyla CAM uygulayıcılarından klinik verilerini, patoloji slaytlarını ve tedavi ile sonuç verilerini OCCAM'a vermeleri istenmektedir. Dana- Farber Kanser Enstitüsü gibi kuruluşlarda, ET'de klinik araştırmalar gerçekleştirmenin fizibilitesini belirlemek üzere pilot çalışmalar yürütülmektedir. Pilot çalışmaların sonuçlarına göre, iyi düzenlenmiş, randomize, plasebo kontrollü çalışmalar ardından gelecektir. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsünde Yerel Etik Kurul'dan geçirilen üç çalışma halen bütün zorluklara rağmen yürütülmektedir. Bilim Dalı kurulduğu takdirde multidisipliner bir yapıya kavuşacak bu dal daha geniş bir çalışma alanı bulacaktır.

GELECEKTEKİ YÖNELİMLER

CAM ve gelişmekte olan ET disiplinin ortaya çıkardığı soruları ve sorunları bilimsel olarak çözmek üzere yeni bir topluluk oluşturulmuştur. İntegratif Onkoloji Topluluğu (The Society for Integrative Oncology (SIO), kanser tedavisinde etkin tamamlayıcı tedavilerle çalışan ve bunları İntegre eden onkoloji profesyonellerinden oluşan uluslar arası bir organizasyondur. SIO henüz emekleme devrinde olsa da, peş peşe iki yıllık toplantı düzenlenmiştir. Bu konferansların amacı "İntegratif tedavilerle uğraşan onkoloji profesyonellerini ve diğer sağlık çalışanlarını eğitmek" şeklindeydi. Bu konferanslar tamamlayıcı tedavileri destekleyen verileri ve bunların onkoloji pratiğindeki etkinliklerini (özellikle kanıt-tabanlı uygulamaları) ortaya çıkardı (www.integrativeonc.org). Katılımcılar gelişmekte olan integratif kanser merkezlerinde yapılmış olan önemli uluslar arası işleri öğrendiler. Genel oturumlar ve araştırma çalışmaları kanser semptomlarına farmakolojik olmayan yaklaşımlar (ör: akupunktur) ve de kanserin tedavisinde botanik ürünlerin kullanımı, fitoöstrojenler ve antioksidanların kullanımı gibi konuları kapsamaktadır.

SIO tamamlayıcı tedavilerle ilgili bilimsel verilerin sunulması için bir forum olarak çalışabilir ve aynı zamanda ET prensip ve uygulamalarını ileriye götürecek bir alt yapının geliştirilmesinin önemini vurgulayabilir. Nihai amaç multidisipliner bir deneyimin geliştirilmesi ve de konvansiyonel ve tamamlayıcı tedaviler arasında terapötik sinerjinin oluşturulmasıdır.

Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı bünyesinde kurulan Kanser Danışma Kurulunun bir alt yapısını oluşturan Alternatif ve Tamamlayıcı Tıp Danışma Kurulu Başkanı olarak, her sene en az 7-8 konferans benim tarafımdan verilmekte, doktorlara ve bu arada halka bu konuda aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Ayrıca Kanserde Alternatif ve

Tamamlayıcı Tıp (Bilimsel Yaklaşım) adlı kitap benim tarafımdan yazılmış ve Türk tıbbının hizmetine sunulmuştur.

Gene medyanın şarlatanlarla ilgili tutumu RTÜK'e bildirilmiştir. Bu hususta kanun kuvvetinde kararname çıkartılmaya çalışılmaktadır. Böylece medyadaki bilim dışı yayınlar bir süzgeçten geçirilmiş olacak, binlerce hasta mağdur olmaktan kurtarılacaktır.

İLGİLİ SON NOKTA VE SONUÇ ÇÖZÜMLERİNİN TANIMLANMASI

Yönlendirilmiş betimleme veya meditasyonu içeren akıl-vücut tıbbı gibi bazı CAM yaklaşımlarının yaşam kalitesi yararları vardır ve büyük kanser merkezlerinde giderek artan oranlarda mevcut hale gelmektedirler. Bununla birlikte, grup desteği gibi aktiviteler için sağ kalım yararları gösterilmiştir ve bu nedenle, yaşam kalitesiyle ilgili kinik endekslerin tanımlanması ve bu çalışmaların temel son noktaları olarak dahil edilmeleri gerekmektedir.12 yorgunluk, menapozal semptomlar ve nöropati gibi kemoterapi etkilerinin önlenmesi şeklinde endikasyonlar için botanik ajanlar test edilmektedir. Bu modellerin uniform dizaynları olan çalışmalara, etki boyutu kesin ve kabul edilebilir geçerli yaşam kalitesi son noktasına sahip çalışmalara, ve son olarak yeterli gücü olan kontrollü çalışmalara yönlendirilmesi gerekmektedir. CAM'ın bu alanındaki araştırmacılar yeterli detaya sahip protokoller geliştirmeli ve akıl-vücut tıbbı, betimleme terapisi ve grup desteği alanında kanserle ilişkili bir uniform son nokta ve yaşam kalitesi son noktaları uyarlamaları gereklidir.

Tablo 2. İntegratif Onkoloji Araştırmalarındaki zorluk ve engeller

-
- İntegratif modellerin değişkenliği, uyumsuzluğu ve kişiselleştirilmiş natürü
 - İyi tanımlanmamış ve subjektif noktalar (özellikle destekleyici tedavi için)
 - Yetersiz prelinik modeller
 - Düzgün olmayan plasebo ve kontroller
 - Körleme ve gelişigüzel atamalarda zorluk
 - Entelektüel hakların korunması veya patentlemedeki eksiklikler ve kısıtlı özel sektör yatırımı
 - Fonlamanın, araştırmacılar için çapraz disiplinli eğitimin ve mali destek ve yayınlar için kalifiye kontrolörlerin eksikliği
-

BOTANİK / BİTKİSEL AJANLARIN TESTİNDEKİ ZORLUKLAR

Botanik ajan çalışmaları kendilerine ait problemlere sahiptir, ve her birinin bir araştırma stratejisi oluşturma anında çözülmesi gerekmektedir.

İntegratif Tıp İçin Preklinik Modeller

Birçok integratif yaklaşım (örneğin akıl-vücut yaklaşımlarını içerenler) klinikte test edilmeden önce modellenemez ve bu, sık kullanılan bu tarz tedavilerin özelleştirilmesi için bir strateji oluşturulmasına olanak vermez. Bitkisel /botanik terapiler modern farmokopenimizde doğal ürünler ve derivelerin eski ve daha yeni başarılarında oluşan bir geçmiş ile çekici bir hal almaktadır. Bu ajanların bütün olmasa da bazı tahmin edilebilen biyolojik aktivitelerin uygun in-vitro veya in-vivo sistemler kullanılarak test edilmesi mümkündür. Bununla birlikte, botanik ajanların birçok farz edilen etkisi (immün stimülasyon gibi) ve de antianjiyojenik ve diğer stromal-tümör etkileşimleri doku kültür modellerinde değerlendirilemez. Meme kanserinin tedavisi için geçmişten beri kullanılan birkaç bitki insan hücreleri dizilerine karşı in-vitro ve in-vivo olarak antiproliferatif etkiler göstermektedir ve bu tek ajan ve kombinasyon tedavilerini özelleştirerek kullanılabilir. Sıkça kullanılan bitkilerin spesifik etkiler arasında growth faktör reseptör yollarının modülasyonu, apoptozis, mitokondriyal fonksiyon, immün aktivasyon, hücre döngüsü kontrolü, enflamasyon ve steroid hormon yolları bulunmaktadır. Çoklu aktif ajanların bir sonucu olarak aktivite mekanizması muhtemelen karmaşıktır olsa etki mekanizmalarına göre bitki ekstraktlarını bir arada toplamak üzere yeni yüksek- hızlı gen ekspresyonu ve proteomik teknikler kullanılabilir ve bu antiproliferatif aktiviteden sorumlu temel bileşenlerin belirlenmesine dahi yol açabilir.

Tablo 3. Biyoaktif bileşiklerin nutrisyonel kaynakları

Besin	Bileşik
Lifli sebzeler	İzotiosyanatlar, indol-3- karbinol
Turmeric	Curcumin
Soya	İzoflavonlar
Ananas	Bromelain
Üzüm	Rezveratrol
Yeşil çay	Katekinler
Zencefil	Gingeroller
Cayenne biberi	Kapsaisin
Çeşitli yiyecekler	Kuersiten
Turunçgiller	Limonen
Çilek	Antosiyanidinler
Sarımsak	Organosulfur bileşikleri

Laboratuarda çalışabilecek botanik ajanların bir görsel uygulaması, sıcak basmaları ve diğer östrojen eksikliği semptomlarının tedavisidir. Bitkisel bileşikler hafif östrojenik aktiviteye sahiptirler, menopozal semptomların tedavisinde yaygın olarak kullanılan bitkilerin birçoğunda bir miktar bulunmaktadır. Bununla birlikte, bu östrojenik bitkilerin bazıları ve soya (topluca fito-östrojenler olarak adlandırılırlar) Östrojen reseptörü (ER)-betaya selektif olarak bağlanmaktadır. Östradiol prelinik modellerde hem ER-alfa hem de ER-betaya bağlamakta ve transkripsiyonel olarak bunları aktive etmektedir ve de hormon – sensitif meme kanseri hücrelerinin gelişimini indüklemektedir. ER-betanin selektif olarak stimülasyonu meme hücre gelişimini uyarır ancak kemik metabolizmasını etkileyen genleri baskılar bu da östrojenle görünen meme kanseri ilerleme potansiyelinden daha az risk ile birlikte olası kemik koruması etkili ve diğer menopozal sonuçların buradan kaynaklandığını düşündürmektedir. Bu, östrojen kullanımının meme kanseri tanısı yüzünden tipik olarak imkansız olduğu menopozal semptomların bulunduğu kadınlarda bu tarz bitkisel ajanların test edilmesi için bir gereke oluşturur . Geleneksel Çin tıbbında kullanılan bu tarz bir bitkisel formül ER-beta selektivitesi göstermekte ve sıcak basmaları için klinik teste (birkaç hedef dokuda östrojenik aktivitesinin değerlendirildiği ilişkili çalışmalarla birlikte) kullanılmaktadır.

Biyoaktif ajanlar olarak bitkisel ürünlerin potansiyel olarak zararlı etkileri vardır. Renal ve hepatik toksisiteye neden olabilirler. Botanik ajanlar da diğer ilaçlarla önemli farmakolojik ve farmakodinamik etkileşimlere neden olabilir. Bir çok botanik ajan ve bileşiminin metabolizma ve enzimlerini etkileyebilir, ancak çok azı formal olarak çalışılmıştır. Bu etkileşimlerin bir çoğu in-vitro ve in-vivo prelinik model sistemlerde tahmin edilebilir. Bitkisel komponentler spesifik olarak antikanser ilaçların aktivitesini bozabilir; bu yüzden, kanserdeki uygulamalar standart kanser tedavisi ile kombine edildiğinde dikkatlice incelenmelidir. Kemoterapi ve radyoterapinin etkisinin artırılması ve inhibisyonu ile ilgili etkiler laboratuvar modellerinde gösterilebilir, ancak kullanılan modele bağlı olan çelişkili sonuçlar bu modellerin basit olduğunu ve klinik sonuçların belirteci olmayabilir. Bitkisel ajanların gelecekteki çalışmalarında metabolizma enzimlerindeki etkilerin dikkatli bir şekilde incelenmesi gerekmektedir. Kemoterapi ve radyoterapi ile klinik etkileşimler standart tedavinin etkisinin artması veya azalmasını saptamak üzere güçlendirilmiş çalışmalarla belirlenmelidir.

Tutarlık, Sağlık, Üretim ve Düzenleme ile İlgili Konular

Tek bir bileşik saflaştırılmadıkça ve güçlü bir kalite sağlama süreci uyarlanmadıkça doğanın sunduğu botanik ürünler oldukça değişkendir.

Bitkisel bileşikler, kullanılan bitki parçasına ve bitkinin geliştiği koşullara bağlı olarak bileşiğin içeriği bakımından değişiklik gösterir. Dahası, steroidler, diüretikler ve hormonlar gibi ilaçların içine bilinçli olarak yabancı maddelerin katılması belgelendirilmiştir. PC-SPES (Prostat kanserlerinde kullanılan bir umut amacıyla 7 bitki karışımından ibaret bir bileşik) bitkisel formülleri kontaminantlar yüzünden piyasadan çekilmiştir. Bu da birkaç randomize çalışmanın bırakılmasına neden olmuştur. Bu kontaminantların bu formülasyonun in-vitro veya klinik çalışmalardaki etkisini tam olarak açıklayıp açıklayamadığı halen tam olarak açık değildir. Kromatografi veya kitle spektroskopisi kullanılarak göreceli miktarlarını teyit edecek metodlar geliştirmek üzere bazı aktif bileşikler için toksisite ve güvenilirlik ile üretim uyumluluğunun genel bir bileşen analizi gerekecektir.

Tablo 4. Botanik Ajanların Testindeki Özel Faktörler

- Preklinik modellerin konakçı etkileşimlerini değerlendirememesi
- Botanik ajanların tutarlılık ve saflığındaki değişkenlik
- Düzenleme ve üretim konularındaki zorluk
- İlaç etkileşimi ve renal/hepatik toksisite dahil klinik advers olaylar
- Formül tedavi sonuçlarının problemlili yorumu

Düzgün Kontrol ve Plasebolar, Gelişigüzel Atamadaki Zorluklar

İntegratif tedavilerin randomize çalışmaları için uygun kontrol sıklıkla problemlidir. Akupunktur örneğinde, optimal kontrol hala tartışmalıdır çünkü yüzeysel bir iğnenin yerleştirildiği sham akupunturu hala bir klinik etki oluşturabilmektedir. Bir çalışmada, p6 noktasının (bilek) elektroakupunkturunun minimal iğneleme kontrolüne kıyasla kemoterapinin neden olduğu bulantıyı anlamlı derecede azalttığı gösterilebilmiştir. Bununla birlikte, literatürde bildirilen birçok çalışma uygun şekilde kontrol kullanmamıştır ve sham çalışmalarla kıyaslanacak yeterli tedavi yoktur. Botanik ajanlarla birlikte, son nokta subjektif ve plasebo etkisinden etkilenebiliyor ise plasebolar kritik öneme sahiptirler.

Klinik çalışmalara hastaların katılımı için gelişigüzel atamanın kendisini belirleyici olduğu bilinmektedir. Bu integratif onkoloji alanında veya diğer kaynaklardan araştırma halindeki tedavilerin mevcut olduğu durumlarda genel olarak onkoloji alanında özellikle mevcuttur. Bazı akademik merkezler bütün hastalar için masaj tedavisi veya akupunktur sunmaktadır, bu yüzden uygun hastaların yalnızca küçük bir bölümünün gelişigüzel atanan plasebo kontrollü veya sham kontrollü çalışmalara katılma arzusu olması anlaşılır bir şeydir.

Sponsorların, Deneyimli Araştırmacıların ve Altyapının Eksikliği

CAM çalışmalarının sponsorluğu hemen tamamen hükümetlerden veya kar gütmeyen ajanslardan gelmektedir. CAM araştırmaları için fonlar Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından yavaş bir şekilde artırılmış olsa da bu fonlar hala farmasötik ve biyoteknoloji sektörlerinininkine kıyasla oldukça küçük miktardadır. Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Ofisi kanserin önlenmesi ve tedavisi ile tedavinin desteklenmesi alanları için botanik ajanlar ve mikronütrientlerle yapılan geniş randomize çalışmaların ilk jenerasyonunu desteklemektedir. Şu anda, kanserin önlenmesi ve tedavisi için 140 proje ve semptom tedavisi için 30 fonlanmış durumdadır. Bunların birçoğu davranışsal veya akupunktur tabanlıdır. Ancak birkaçı ise nütrisyonel veya botanik yaklaşımları test etmektedir.

Artan sayıda faz I ve II çalışması açılmış ve gelişmektedir, bu kısmen Ulusal Sağlık Enstitüsü Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Merkezi (NCCAM) aracılığıyla uygulamalar için yeni taleplerden kaynaklanmaktadır. NCCAM'ın misyonu araştırmalara yatırım yapmak CAM araştırmacıların eğitmek, erişimi artırmak ve kanıtlanmış modellerin klinik uygulamaya integrasyonunu kolaylaştırmaktır. En ivedi amaç yüksek kaliteli ve ilişkili araştırma uygulamalarının stimülasyonudur, ancak eğitim, yayın, bilgi değişiminin organizasyonu ve sonuç parametrelerinin standardizasyonu NCCAM tarafından koordine edilen diğer aktivitelerdir.

İyi düzenlemiş klinik çalışmalarının sayısının artmasına karşın, çoğu integratif yaklaşımlar için patentlemenin geliştirilmesi için açık bir yol yoktur. Yeni bileşikler veya sentetik analoglar patentleme için uygundur, ancak olası aktif bileşiği izole etme girişimiyle birlikte botanik ajanlar farmakolojik özelliklerini veya tolerabilitelerini kaybedebilmektedirler. Bu nedenle, bitkisel veya botanik ajanlar için ve genel olarak integratif tıp için keşif süreçlerindeki genel yatırım hala oldukça sınırlıdır. Birkaç yeni ve köklü kuruluş botanik ve doğal ürünlerin araştırma ve geliştirme çabalarında sponsor olmaya başlamışlardır, hükümet ajansları da integratif kanser ve önleme tedavisi konusundaki umut verici gelişmeler için geliştirme ve düzenleme maliyetlerini paylaşacak birkaç mekanizmaya sahiptir.

İntegratif onkoloji araştırmaları için en önemli ve çözülmesi en kolay engellerden birisi bu alandaki deneyimin geliştirilmesidir. Araştırma metodu, CAM uygulaması ve onkoloji alanında çapraz eğitilmiş araştırmacıların sayısı çok azdır, ancak genç araştırmacılar ve yol göstericiler için daha fazla destek ortaya çıkmaktadır, bunların çoğu Ulusal Sağlık Enstitüsü himayesinde olmaktadır. Burs sağlayanlar, çalışma bölüm ve dergi editörleri uzmanlık alanları dışındaki sıklıkla önerilerin ve yazıların

değerini saptamaya çalışmaktadır. Altta yatan hipotezler ve amaçlar ile metod ve bilimsel dizayn yeni bir araştırma önerisinin değerini tespiti için kullanılan geleneksel bir kıstastır. Bununla birlikte, yaygın olarak kullanılan bir modelin elenmesi veya desteklenmesi bakımından ilgili olmasında kritiktir, ancak bu derleme sürecinde sıklıkla ihmal edilir.

Çok sayıda zorluğa karşın, integratif onkolojide ve spesifik olarak botanik/bitkisel ürünlerdeki araştırmalar için gelecek parlak görünmektedir, ancak ilerleme küçük adımlarla olacaktır. Odak ve öncelik alanları tanımlanmalıdır. CAM metodları olabildiğince standardize edilmeli bireyselleştirilmiş müdahalelere uyum sağlamak üzere yaratıcı çalışma dizaynları oluşturulmalıdır. Çünkü kanserin heterojen olduğu ve hatta biyoteknolojiden köken alan biyolojik olarak hedeflenmiş tedavi uygulamasının düzgün şekilde biyolojik sınıflandırma ve ayarlanmış tedavi gerektirdiği giderek aşikar hale gelmektedir. Mümkün olduğunda, prelinik modeller geliştirilmeli ve rafine edilmelidir. Çalışmaları üretmek ve gelecekteki araştırmacı jenerasyonunu eğitmek üzere gereken deneyimi biriktirmek için işbirliği takımları kurulmalıdır. Nihai amaç gerçek anlamda integratif olan bir bilgi kümesi geliştirmek olmalıdır, bunu yaparken bilimsel sorgulama kurallarının dikkate alan spesifik modellerin kalitelerine özen gösterilmelidir.

Kaynaklar:

1. ASCO (2007) Edicational Book. Debu Tripathy MD, David s, Rosenthal MD, Elizabeth Dean Clower MD Alternative and Complimentary Medicine.
2. Kanserde Alternatif ve Tamamlayıcı Tıbbı Bilimsel Yaklaşım (2005). Erkan Topuz, Dr.
3. Herbal-Drug Interactions and Adverse Effects (2004. Philp RB.