

ISSN 1300-8404

cilt 32 • sayı 1 • 2001

Hacettepe

Tıp Dergisi

Akut romatizmal ateş

Endometriozis

Plastik cerrahide lazer kullanımı

Koroner arter hastalıklarının
tanısında biyokimyasal
belirleyiciler

GABA metabolizması bozuklukları

Öksürüklü çocuğa yaklaşım

Döküntülü hastalıklar

Fenilpropanolamin

Perkütan toraks biyopsisi

Akuaporinler

Lupus patogenizi

Mitokondri yapısı ve
mitokondriyal kalıtım

Hacettepe
Üniversitesi
Tıp
Fakültesi



HACETTEPE TIP DERGİSİ 2001; 32(1)

Editör
İskender Sayek

Editör Yardımcısı
Reyhan Çeliker

Yayın Kurulu
Osman Abbasoğlu (2003)
Murat Akova (2004)
Macit Arıyürek (2004)
Ali Ergen (2003)
M. Oğuz Güç (2002)
İbrahim Güllü (2003)
Sedat Kiraz (2003)
Tezer Kutluk (2004)
Haluk Özen (2003)
Asuman Özkara (2004)
Selçuk Palaoğlu (2002)
Ayşegül Tokatlı (2003)
Mürvet Tuncel (2003)
Ergül Tunçbilek (2003)
Serhat Ünal (2002)
Murat Yurdakök (2002)
Hakan Yaralı (2003)

*Hacettepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı
tarafından yayınlanmaktadır.*

Yazışma Adresi
Hacettepe Tıp Dergisi
Hacettepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı
06100 Ankara
Tel : (0.312) 324 3286
Fax : (0.312) 310 0580

Hazırlık ve Baskı
Alp Ofset Matbaacılık
Ltd. Şti. Ankara
Tel : (0.312) 230 0997
Fax : (0.312) 230 7629

ISSN: 1300-8404

İÇİNDEKİLER

- **Editör'den**..... 3
İskender Sayek
- **Akut romatizmal ateş**..... 4
Olgu Hallioğlu, Sema Özer
- **Endometriozis tanı ve tedavisinde endoskopinin yeri**..... 16
Hakan Yaralı
- **Plastik cerrahide lazer kullanımı**..... 19
Adnan Erdem, Tacettin Güçer
- **Koroner arter hastalıklarının tanısında kullanılan biyokimyasal belirleyiciler**..... 23
Asuman Özkara
- **GABA metabolizması bozuklukları**..... 29
Turgay Coşkun
- BİRİNCİ BASAMAK**
- **Öksürüklü çocuğa yaklaşım**..... 36
Ayhan Göçmen, Deniz Anadolu
- **Döküntülü hastalıklar**..... 44
Mehmet Ceyhan
- GÜNDEMDEKİ SORUN**
- **Fenilpropanolamin dedikodusu ve öğrettikleri**..... 56
Melih Ö. Babaoğlu, İlknur Ay, Hakan S. Ozer
- RADYOLOJİ**
- **Görüntüleme eşliğinde perkütan toraks biyopsisi**..... 64
O. Macit Arıyürek, Mert Köroğlu
- TEMEL TIPTAN KLİNİĞE**
- **Akuaporinler**..... 72
Başak Oyan, Bülent Altun
- **Lupus patogenezinde postreseptör sinyalizasyon defektleri**..... 81
Can Gönen, Sedat Kiraz
- **Mitokondri yapısı ve mitokondriyal kalıtım**..... 88
Çetin Kocaefe, Meral Özgüç
- **HACETTEPE'DEN HABERLER**..... 94, 95
- **MEZUNLAR DERNEĞİ ÜYE FORMU**..... 96
- **OKUYUCU ANKETİ**..... ek

Hacettepe Tıp Dergisi

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama Şirketi tarafından desteklenmektedir.

Yazarlara açıklama

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

Yazışma adresi

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

Yazının hazırlanması

Yazar, davet edildiği konudaki yazısını Hacettepe Tıp Dergisi'nin yayın kurallarına uygun şekilde, orjinal ve kopyası olmak üzere iki kopya halinde, A4 ebatındaki kağıdın tek yüzüne, iki aralıklı olarak kaynaklar dahil olmak üzere 15 sayfayı aşmayacak şekilde hazırlamalıdır. Ayrıca yazılar kullanımında olan bir yazılım programı ile diskette gönderilmelidir. Yazıların görüşlerini yansıtır, Editör ve yayıncılar yayınlanan bilgilerden sorumlu değildir. Her yazı bir kapak yazısı ile birlikte gönderilmeli, bu sayfa yazının adı soyadı, ünvanı, çalıştığı kurum, adresi, telefon ve faks numaralarını içermelidir.

Kaynaklar

Kaynakların doğruluğundan yazar sorumludur. Kaynaklar metin içinde geçtiği sıraya göre sıralanmalı ve kısaltmaları Index Medicus'a göre hazırlanmalıdır. Kaynakların gösteriminde 'Uluslararası Tıp Dergileri Editörler Komitesi'nce hazırlanan 'Uniform requirements for manuscripts submitted to Biomedical Journals' başlığı ile The New England Journal of Medicine 1991; 324: 424-28'de yayınlanan kurallar

kullanılmalıdır. Yazar sayısı altıdan fazla ise üçüncü yazardan sonra 'et al.' sözcükleri kullanılmalıdır.

Örnekler

Dergi

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

Kitap

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

Kitap Bölümü

Morrow CS, Cowan KH. Mechanisms of antineoplastic drug resistance. In: Cancer, Principles and Practise of Oncology. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, (eds). Philadelphia, JB Lippincott 1993:340-48.

Tablo, şekil ve resimler

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

İzin alınması

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

EDİTÖRDEN

Merhaba,

2001 yılı birinci sayısında sizlere tekrar merhaba demek istiyorum. Geçen yıl içerisinde aldığımız bir karar ile Türkiye’de bir ilki başlatarak yayın kurulumuz üyelerinin görev sürelerini üç yıl olarak belirledik ve her yıl belli bir oranda değiştiriyoruz. Bu nedenle Hacettepe Tıp Dergisinin yeniden yapılandığı 1995 yılından bu yana yayın kurulunda yer alan bazı öğretim üyelerimiz görev sürelerini tamamlayarak ayrıldılar. Prof. Dr. Okan Akhan, Prof. Dr. Servet Anoğul, Prof. Dr. Turgay Coşkun, Prof. Dr. Meral Özgüç ve Prof. Dr. Metin Çakmakçı’ya gösterdikleri özenli ve özverili çalışmaları nedeniyle teşekkürlerimizi sunuyorum. Aramıza yeni katılan arkadaşlara da başarılar diliyorum.

Derlemeler bölümünde yer verdiğimiz “Akut romatizmal ateş” gelişmekte olan ülkelerde halen edinsel kalp hastalıklarının en önemli nedenidir. Bu bölümde ayrıca doğurganlık çağı hastalığı olan, infertilite ve kronik pelvik ağrı ile belirti veren “Endometriozis”e yer verildi. “Plastik cerrahide lazer kullanımı” ile her geçen gün gelişen bir teknoloji gündeme getirildi. “Koroner arter hastalıklarının tanısında kullanılan biyokimyasal belirleyiciler” başlığı altında bu konudaki gelişmeler ve belirleyicilerin tanısai değerleri irdelendi. Bu bölümde son olarak “GABA metabolizması bozuklukları”na bağlı ortaya çıkan hastalıklar gözden geçirildi.

Birinci basamak bölümünde çok sık gözlenen bir başvuru yakınması olması nedeniyle “Öksürüklü çocuğa yaklaşım” konusu ele alındı ve yine çocuk yaş grubunda sık olarak karşımıza çıkan ve zaman zaman ayırıcı tanıda sorun yaşanan “Döküntülü hastalıklar” gözden geçirildi. Grip ilaçları konusundaki araştırmalar halk sağlığını doğrudan ilgilendirmesi nedeniyle uzun süre gündemde kaldı ve “Fenilpropanolamin dedikodusu ve öğrettikleri” başlığı altında değerlendirildi. Radyoloji bölümünde “Görüntüleme eşliğinde perkütan toraks biyopsisi” kullanım alanları ve uygulama tekniği açısından incelendi.

Temel tıptan kliniğe bölümünde yeni bazı konuları sizlere sunmayı hedefledik. “Akuaporinler” konusunda böbrek tübüllerinde su transportu ile ilgili yeni bilgiler sunuldu. “Mitokondri yapısı ve mitokondriai kalıtım” başlığı altında hemen her yaşta, her organı etkileyebilen ve bir çok hastalık ile ilişkili olan mitokondri fonksiyon bozuklukları anlatıldı. Ayrıca “Lupus patogenezi” ile ilgili gelişmeler sunuldu. İlginizi çektiğini umduğumuz dergimizin içeriği konusundaki görüş ve önerileriniz ile desteğinizi bekliyoruz.

Bir sonraki sayıda görüşmek dileğiyle.

Saygı ve Dostlukla,



Prof. Dr. İskender Sayek
Dekan

Akut romatizmal ateş

Dr. Olgu Hallıoğlu¹, Dr. Sema Özer²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Kardiyoloji Ünitesi Uzmanı¹, Profesörü²

Akut romatizmal ateş (ARA), A grubu beta hemolitik streptokoklarla oluşan üst solunum yolu infeksiyonundan sonra ortaya çıkan inflamatuvar bir hastalıktır. Gelişmekte olan ülkelerde halen edinsel kalp hastalıklarının en yaygın nedenini oluşturmaktadır. İnsidansı gelişmiş ülkelerde 0.5-1 / 100.000, gelişmekte olan ülkelerde ise 20-100 / 100.000 olarak bildirilmektedir. Ülkemizde, 1972-1976 yılları arasında yapılan bir çalışmada bu oran 20 / 100.000 bulunmuştur.

EPIDEMİYOLOJİ

ARA gelişiminde A grubu beta hemolitik streptokok farengitisi geçirmek ön koşuldur. Bu nedenle, kalabalık ve elverişsiz ev ortamında, üst solunum yolları infeksiyonlarının yaygın olduğu kişiler ve ilkbahar aylarında hastalığın görülme sıklığı artar. Romatizmal ateş sıklığı, streptokok epidemilerinden sonra % 3 olmasına karşın, epidemik olmayan durumlarda % 0.3'dür. Akut farengitinin uygun tedavisinin yapılmaması da epidemiyolojide önemli rol oynar. ARA ile streptokok farengitinin şiddeti arasında hastaların üçte birinde ilişki gösterilebilmiştir. Hastalık gelişiminde bakteri virülansı da çok önemlidir ve bu konuda bazı M serotipleri suçlanmaktadır. Cinsiyet ayrımı olmamakla birlikte, ailesel yatkınlık, ırk ve etnik farklılıklar önemlidir.

PATOGENEZ

Epidemiyolojik çalışmalar, ARA patogenezi içindeki en önemli faktörlerin streptokok ve kişi duyarlılığı olduğunu göstermiştir. Organizmanın özellikleri, infeksiyonun yeri ve kişinin genetik yatkınlığı bu komplikasyonun gelişiminde çok önemlidir. Örneğin ARA, duyarlı kişilerde streptokok farengitisi izleyerek ortaya çıkarken, aynı mikroorganizma ile oluşan deri infeksiyonlarından sonra gelişmez (Şekil-1).

Etyolojik ajan

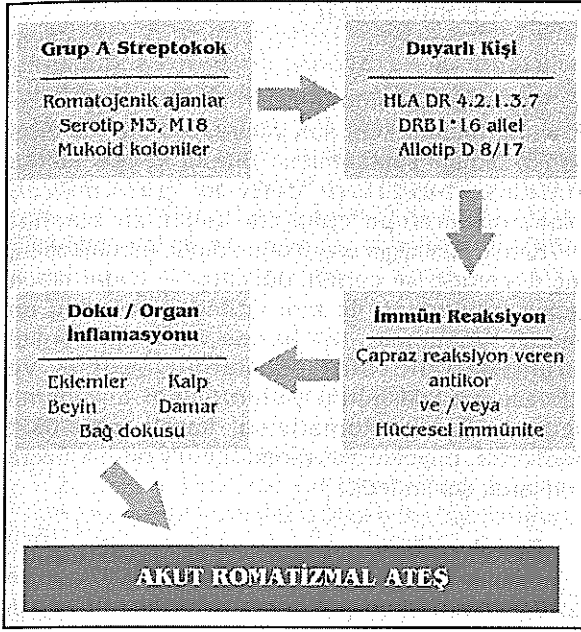
A grubu streptokoklar, beta hemolitik streptokokların 20 alt grubundan (A-H, K-V) biridir. Streptokokların başlıca 2 ürünü vardır.

Hücre içi ürünler:

Hücre sitoplazması daha çok lipoproteinlerden oluşan üç tabakalı bir membran ile çevrilidir. Membranın dışında ise üç yapısal bileşenden oluşan hücre duvarı bulunur. Peptidoglikan bileşen hücre duvarının sertliğinden sorumludur ve hücre duvarı polisakkaritleri ile birlikte artritis gelişiminde önemli rol oynar. İkinci bileşen, polisakkarit veya grup spesifik karbohidratlardır ve kardit gelişiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Diğer bileşen ise M, R ve T proteinlerinden oluşur. En önemlisi olan M proteini, grup A streptokokların tipe özgü antijenidir ve mikroorganizmayı fagositozdan korur. 100 çeşit M proteini tanımlanmakla birlikte sıklıkla ARA epidemilerinde belirlenen suşlar M 1,3,5,6,18,19 ve 24'tür.

Hücre dışı ürünler:

A grubu streptokoklar, streptolizin (hemolizin), pirojenik ekzotoksin, streptokinaz, deoksiribonükleaz B, hyaluronidaz ve nikotinamid adenin dinükleotidaz gibi çeşitli hücre dışı enzimler üretirler. Streptolizinlerin oksijen labil O ve oksijen stabil S olmak üzere iki alt grubu vardır ve streptokokların hemoliz etkisinden sorumludurlar. A grubu streptokokların çoğu kızıl hastalığına neden olan pirojenik ekzotoksinler (Spe) salgırlar. Beş farklı ekzotoksin tipi tanımlanmıştır; bunlar eritrojenik toksinler olan Spe-A, -B, -C ile son zamanlarda tanımlanan Spe-F (mitojenik faktör) ve streptokokal süperantijendir. Ekzotoksinler, süperantijen gibi hareket ederek; tümör nekrozis faktörü, interlökin 1β, interlökin-6 ve nitrik oksit sentaz gibi çeşitli sitokinlerin salınımını uyarırlar. Streptokinaz ise; fibrinolitik sistem, nikotinamid adenin dinükleotidaz,



Şekil 1: Akut romatizmal ateş patogenezini etkileyen faktörler

(Ayoub EM. Acute rheumatic fever. In: Moss and Adams: Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents. Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ (eds). Philadelphia, Lipincott Williams Wilkins 2001: 1226-1241)

proteinaz, amilaz ve esterazın aktivasyonunu sağlar. Diğer bir ürün ise farklı suşlar tarafından üretilen deoksiribonükleazdır. Başlıca 4 deoksiribonükleaz enzimi (A,B,C,D) bulunmakla birlikte, A grubu streptokoklar daha çok deoksiribonükleaz B enzimini salgırlar.

İnfeksiyon sırasında hastada hücre dışı ürünlere karşı antikorlar gelişir. Streptokokal antikor testleri,

bu ürünlerin immünitesinden yararlanılarak, geçirilmiş streptokok infeksiyonunu saptamada kullanılırlar. Sadece streptolisin S insanlarda immünojenik değildir.

Duyarlı Kişi

Çocukluk grubunda A grubu streptokok infeksiyonlarının sık görülmesine karşın, çocukların az bir kesiminde romatizmal ateşin görülmesi kişi duyarlılığının önemini düşündürmektedir. İyi tedavi edilmemiş streptokok farenjiti sonrasında ARA gelişim riski daha önce hastalık atağı geçirmemiş olanlarda % 2 -3 iken, daha önce atak tanımlayanlarda % 50'ye kadar yükselmektedir. Bu durum araştırmacıları genetik çalışmalara yönlendirmiş ve son yıllarda ARA'lı hastaların lenfositlerinde spesifik B-hücre alloantijenleri tanımlanmıştır. Genetik yatkınlık yine insan lökosit antijenleri (HLA) ile yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir. Çeşitli çalışmalarda HLA DR2 ve DR4 pozitif olan kişilerin hastalığa daha duyarlı olduğu saptanmıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise; HLA DR3, DR7, B16; HLA A10, HLA B35 ve HLA A2, DR4 ile hastalık gelişimi arasında ilişki bildirilmiştir.

Doku Hasarının Mekanizması

A grubu beta hemolitik streptokok ve doku hasarı gelişimi arasında latent bir dönemin olması olayın immünojenik mekanizma ile geliştiğini desteklemektedir. Grup A streptokoklar ile miyokard dokusunun benzer antijenik yapı gösterdiği bilinmektedir. M proteinini ile miyokard sarkolemması arasında çapraz reaksiyon gelişimi birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir. Buradan yola çıkarak, streptokok infeksiyonuna karşı gelişen antikorların hastanın çeşitli dokuları ile çapraz reaksiyonlara girerek doku hasarı oluşturduğu düşünülmektedir (Tablo-1).

TABLO 1. A grubu streptokok ile diğer organlar arasındaki immunolojik çapraz reaksiyonlar

A grubu streptokok	Doku / Organ
Kapsül	
Hyaluronik asit	Eklemler
Hücre duvarı	
M Protein	Miyokard
Karbonhidratlar	
N asetil glukozamin	Kalp kapakları
Rhamnose	
Sitoplazmik membran	
Protein, lipid, glukoz	Subtalamik ve kaudat nükleus

PATOLOJİ

Akut romatizmal ateşteki inflamatuvar reaksiyon bağ dokusu veya kollajen dokuyu ilgilendirir. Patolojik olarak başlıca iki lezyon vardır; erken dönemde gelişen birinci lezyon; eksudatif, dejeneratif ve inflamatuvardır. Bu dönemde kollajen liflerde parçalanma ve ödem gelişir, T lenfositler, makrofajlar, B lenfositler ve mast hücreleri tutulmuştur. Erken dönem lezyonları ARA'in geçici bulgularını oluşturur ve anti-inflamatuvar tedaviye iyi yanıt verir. İkinci dönemde karakteristik lezyon, "Aschoff" nodülüdür. "Aschoff" nodülleri miyokardın herhangi bir yerinde görülebilirler, eklem ve beyin gibi diğer organları tutmazlar. Patognomonik lezyonlar, ortasında damarsız fibrinoid bölge ve çevresinde rozet şeklinde polimorf nükleuslu ve bazofilik sitoplazmalı hücre infiltrasyonundan oluşur. ARA'da seyrek olarak görülen deri altı nodülleri de "Aschoff" nodüllerine benzer şekilde orta kısımlarında fibrinoid nekroz, dış kısımlarında epitel ve mononükleer hücreler bulunan bir histolojik yapı gösterirler. ARA'deki diğer histolojik bulgular spesifik değildir.

KLİNİK BULGULAR

ARA, sıklıkla 5-15 yaş arasında görülen, özellikle kalp, eklemler, beyin, deri ve deri altını tutan bir hastalıktır. Klinik bulgular tutulan organa ve tutulumun şiddetine göre değişir. Hastalığa özgü tanı koydurucu tek bir klinik bulgu veya test olmadığı için tanıda genellikle modifiye Jones kriterleri kullanılır (Tablo-2).

MAJÖR KRİTERLER**Kardit**

Romatizmal kardit önceleri ARA'li hastaların % 50'sinde bildirilirken, son yıllarda bu oranda artış (% 75) olduğu saptanmıştır. Bunun nedeni tanıda dinleme bulguları dışında günümüzde ekokardiyografinin daha sık kullanımı olabilir.

Kardit, hastalığın erken döneminde mortaliteden, geç dönemde ise cerrahi düzeltmeye kadar giden kapak tutulumları ile morbiditeden sorumlu en önemli tutulumdur, tek başına veya diğer organ tutulumları ile birlikte olabilir. Çocuk ve adolesanlardaki mitral yetmezliğinin en önemli nedeni ARA'dir. Romatizmal kardit genellikle perikardit, miyokardit ve endokardit olmak üzere pankardit şeklindedir.

Endokardit

Sıklıkla mitral ve aort kapağı ile mitral kapağın kordası tutulurken pulmoner ve triküspit kapak tutulumu seyrekdir. Romatizmal ateşin sıklığında her iki cins arasında belirgin ayrım yoksa da mitral hastalık kızlarda, aortik hastalık ise erkeklerde daha sıktır. Mitral kapak aort kapağından üç kat daha fazla etkilenir ve mitral yetmezlik geliştiğinde yüksek frekanslı, apikal, pansistolik bir üfürüm duyulur. Belirgin mitral yetmezliği varsa kapaktaki rölatif darlığa bağlı "Carey Coombs" adı verilen düşük frekanslı, orta veya geç diyastolik üfürüm duyulabilir. Mitral darlığı ilerleyen yıllarda gelişebilir.

TABLO 2. Modifiye Jones Kriterleri (1992)

Majör Kriterler	Minör Kriterler	Destekleyici bulgular: Geçirilmiş A grubu streptokok kanıtı
Kardit	Klinik	Antistreptokok antikorlarında yükselme (ASO)
Poliartrit	• Ateş	Boğaz kültürü veya hızlı streptokok antijen testi pozitifliği
Sydenham koresi	• Artralji	
Eritema marginatum	Laboratuvar	
Deri altı nodülleri	• Akut faz reaktanlarında yükselme	
	- Sedimentasyon	
	- C-reaktif protein	
	• Elektrokardiyografide PR süresinin uzaması	

Aort yetmezliği, romatizmal karditli hastaların yaklaşık % 20'sinde ve genellikle mitral yetmezlikle birlikte. Aort yetmezliğinde, en iyi sol üçüncü interkostal aralıkta yüksek frekanslı, erken diyastolik dekresendo bir üfürüm duyulur. Ağır aort yetmezliğinde sol ventrikül diyastol sonu basıncının artması ve mitral kapak açılımının kısıtlanması sonucu fonksiyonel mitral darlığına bağlı "Austin Flint" adı verilen orta veya geç diyastolik bir üfürüm duyulur.

Miyokardit

Miyokardit hastaların % 5-10'unda görülür ve genellikle kapak tutulumları ile birlikte. Miyokardit bulguları:

1. Ateşsiz dönemde ve uykuda taşikardi,
 2. Kalpte özellikle sol tarafta hızlı büyüme,
 3. Konjestif kalp yetersizliği bulgularının olmasıdır.
- Miyokardit bazen geçici aritmiler ve kalp bloklarına da neden olabilir.

Perikardit

Perikardit, karditli hastaların % 5-10'unda görülür ve genellikle efüzyon hafif veya hiç yoktur. Miyokardit ve endokardite eşlik edebilir. Tanıda, perikardiyal sürtünme sesi -frotman- patognomoniktir ve efüzyon varsa ekokardiyografi yardımcıdır. Romatizmal perikardit sıklıkla sekel bırakmaz.

Artrit

Romatizmal artrit hastaların % 70'inde görülür, genellikle diz, dirsek, el ve ayak bileği gibi büyük eklemleri tutar. Etkilenen eklemlerde şişlik, kızarıklık, ısı artışı ve ağrı vardır. Artrit karakteristik olarak asimetrik ve gezicidir, hastaların çoğunda bir hafta içinde geriler ve düşük dozlarda anti-inflamatuvar tedaviye bile çok iyi yanıt verir. Tedavi verilmeyen olgularda eklem bulguları 2 - 4 hafta sonra kaybolur.

Kore (Sydenham chorea, St. Vitus dansı, chorea minör)

Kore, hastaların % 15'inde görülen, özellikle bazal ganglionlar ve kaudat nükleusun inflamasyonu ile giden santral sinir sistemi tutulumunu yansıtır. Kızlarda erkeklerden daha sık görülür. Diğer bulguların gelişimi için latent periyod yaklaşık 3 hafta olmasına karşın korede bu süre 1-6, ortalama 3 aydır, bu sırada hastada inflamatuvar bir kanıt saptanmaz.

Klinik olarak emosyonel değişkenlik, karakteristik koreoatetoid hareketler ve kaslarda koordinasyon bozukluğu görülür. Hareketler, uyanık ve stresli dönemlerde daha belirgin olup uykuda kaybolabilir. Tüm kaslar tutulmakla birlikte en çok yüz ve

ekstremiteler kasları etkilenmiştir. Korenin prognozu iyidir ve tedavi edilmese bile genellikle 2-3 hafta içerisinde geriler ancak şiddetli olgularda semptomlar tedaviye karşın aylarca, ya da iki yıla kadar uzayabilir. Hastalık düzeldikten sonra semptomların tekrarlaması seyrekdir.

Eritema marginatum

Eritema marginatum günümüzde hastaların ancak % 5'inde görülür. Lezyon genellikle göğüs, omuz ve ekstremitelerde görülen, ağrısız, kaşıntısız, kenarları belirgin ortası soluk eritem şeklindedir.

Deri altı nodülleri

Sıklığı % 5'den daha azdır ve genellikle kronik romatizmal kalp hastalığına eşlik eder. Deri altı nodülleri özellikle dirsek, diz ve ayak bileğinin ekstansör yüzlerinde, hareketli, ağrısız, 0.5 - 2 cm çapında lezyonlardır ve ARA için karakteristik değildir.

MINÖR KRİTERLER

Ateş, hastalığın erken döneminde hastaların % 53'ünde bulunur. Karakteristik bir özelliği yoktur, genellikle 38.5 - 40 °C arasında değişir ve kısa sürede azalarak kaybolur. Koreli hastalarda ateş görülmez.

Artralji, eklemlerde başka bir bulgu olmadan ağrı hissedilmesidir. Artritli hastalarda minör kriter olarak kabul edilmez.

Sedimentasyon, C-reaktif protein ve lökositöz gibi akut enfeksiyonu gösteren laboratuvar testleri spesifik olmamakla birlikte çok önemlidir. Testlerin bozukluğu inflamasyonun şiddetine paraleldir ve koreli hastalarda genellikle normaldir.

PR süresinin uzaması / 1. derece AV-blok, romatizmal ateşin aktivitesini gösteren elektrokardiyografik bir bulgudur. Karditli hastalarda minör kriter olarak kabul edilmemelidir.

DESTEKLEYİCİ BULGULAR

Geçirilmiş streptokok enfeksiyonu; streptokokal antikorlar, hızlı testler, boğaz kültürü veya geçirilmiş kızıl enfeksiyonu ile, akut streptokok enfeksiyonu ise, boğaz kültüründe üreme veya hızlı testlerin (ELİZA, lateks aglütinasyon) pozitifliği ile gösterilebilir. Grup A streptokok farenjitinden sonra latent bir dönem geçtiği için hastaların üçte ikisinde boğaz kültüründe üreme saptanmaz.

Geçirilmiş streptokok enfeksiyonunu gösteren serolojik testler, streptokokların hücre dışı ve içi ürünlerine karşı gelişen antikor testleridir (Tablo-5). Anti-streptolizin O (ASO), en çok kullanılan ve bu konuda en geçerli test gibi görünmektedir. Akut A

TABLO 3. A grubu streptokok antijenleri ve antikor testleri

Streptokok antijeni	Antikor testi
Hücre Dışı ürünler	
Streptolizin O	Anti - streptolizin O (ASO)
Streptokinaz	Anti - streptokinaz
Hyalüronidaz	Anti-hyalüronidaz
Deoksiribonükleaz B	Anti-deoksiribonükleaz B
Nikotinamid adenin dinükleotidaz	Anti-nikotinamid adenin dinükleotidaz
Çeşitli	Streptozyim
Hücre içi ürünler	
M protein	Tipe özgü antikor
Grup spesifik polisakkarit	Anti-A karbonhidrat

(Ayoub EM. Acute rheumatic fever. In: Moss and Adams: Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents. Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ (eds). Philadelphia, Lipincott Williams Wilkins 2001: 1226-1241)

grubu streptokok farenjiti geçiren hastaların % 80'inde ASO titreleri olaydan 3-4 hafta sonra pik yapar ve 6 - 8 ay sonra kaybolur. Bu titrelerin büyüklükte 240, çocuklarda ise 320 Todd ünitesinden yüksek olması anlamlı kabul edilir. Diğer testlerden anti-deoksiribonükleaz B, ASO'ya eşit değerde bir testtir, ancak kullanımı daha azdır. Anti-streptokinaz ve anti-hyalüronidaz testleri günümüzde değerini yitirmiştir. Bir aglütinasyon testi olan ve kolay uygulanabilen "streptozyim" testinin ise geçerliliği sorgulanmaktadır.

Son yıllarda, tipe özgü antikor testleri ve anti-A karbonhidrat testleri streptokokun hücre duvarındaki komponentlerine karşı gelişen antikorları saptamada kullanılır. Özellikle streptokokal grup A karbonhidrat antijeni romatizmal kapak hastalıklarının patogeneğinde rol oynadığı için, gelişen antikorların saptanması önem kazanmıştır. Antikorların enfeksiyondan bir ay sonra kanda artarak genellikle iki yıl süre ile yüksek olduğu gösterilmiştir.

A grubu β hemolitik streptokokların hücre içi ve hücre dışı ürünlerinin ve artmış antikor titrelerinin hiçbirisi ARA'nın nedeni olarak belirlenememiştir, yalnızca geçirilmiş streptokok farenjitini gösterir.

TANI

Modifiye Jones kriterleri tanıda halen en yaygın kullanılan standarttır. İki majör veya bir majör ve iki minör kriterin bulunması ile tanı konulabilir. Destekleyici bulgular ise tanıyı doğrulamakta yardımcıdır. Tanı koymak, iki majör bulgu birlikte ise oldukça kolayken, artrit veya kardit tek başına olduğunda zorlaşır. Özellikle sadece poliartrit

varlığında yanlışlıkla ARA tanısı konulmaktadır. Nedeni ise, geçici artritlerin hemen hepsinde sedimantasyon artışı ve ateşin olaya eşlik etmesidir. Bu durumda tanı için geçirilmiş streptokok enfeksiyonu kanıtı aranır ve endemik bölgelerde pozitif bulunabilir.

İzole romatizmal karditte ayıncı tanıda konjenital mitral valv prolapsusu ve mitral yetmezlik düşünülmelidir. Sonradan geliştiği bilinen mitral ve aort yetmezliklerinde romatizmal kardit tanısı daha güvenilirdir. Kore ve sessiz kardit tanısında, genellikle diğer bulgular eşlik etmediği için modifiye Jones kriterleri kullanılmaz.

Tanıda ekokardiyografinin yeri

Ekokardiyografinin romatizmal kardit tanısında dinleme bulgusundan daha spesifik olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Dopler ekokardiyografi, subklinik veya hafif kardit formlarının tanısında yardımcıdır. Ancak önemsiz derecede kapak kaçakları normal kişilerde de görülebilir. Fizyolojik kaçaklar, mitral ve triküspit kapakta sık, aort kapağında seyrek. Mitral ve aort kapağında, en az iki eksende renkli Doppler ile yetersizlik akımı görülüyor, jet uzunluğu 1 cm'den fazla, jet hızı 2.5 m/sn'den fazla ise patolojik olduğu düşünülebilir. Aort yetmezliğinde diyastolik, mitral yetmezliğinde pansistolik olan akımın jet yönünün mitral yetmezliğinde sol ventrikül arka duvarına doğru olması önemli bir kriterdir.

Sessiz kardit

Sessiz karditte, klinik olarak üfürüm duyulmamasına karşın Doppler ile kapak tutulumu saptanır.

Bu konudaki ilk yayınlar 1986 yılında bildirilmeye başlanmış ve giderek yoğunlaşmıştır. Birçok artrit ve kore olgularında sessiz kardit gösterilmiştir. Tanısı özellikle tedavi protokolü açısından önemlidir.

AYIRICI TANI

ARA, en çok juvenil romatoid artrit ile karışır. Juvenil romatoid artritte geçirilmiş üst solunum yolu infeksiyon öyküsü bulunmaz, genellikle küçük eklemler simetrik olarak tutulur ve salisilat tedavisine yanıt iyi değildir.

Geçirilmiş A grubu streptokok öyküsü ve artritli olan hastalarda klinik modifiye Jones kriterlerine uymuyorsa ayırıcı tanıda streptokok infeksiyonuna bağlı reaktif artrit de akla gelmelidir. Salisilatlara yanıtı iyi değildir ve streptokok profilaksisi uygulanmazsa hastaların % 5'inde ARA'ye benzer şekilde kapak hastalıkları gelişebilir.

Sistemik lupus eritematozus, mikst konnektif doku hastalığı, Henoch-Shönlein purpurası, infeksiyon sonrası gelişen reaktif artrit ve septik artrit de ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Orak hücreli anemi ve lösemiye bağlı artritlerden kemik iliği incelemesi ile ayrılabilir. Kardit veya perikardit ise, diğer bakteriyel, viral ve mikoplazma infeksiyonları ile karışabilir. Kawasaki hastalığındaki ateş, artrit, kapak yetersizliği ve kardit tablosu da ARA ile karışabilir ancak Kawasaki hastalığı genellikle 5 yaşın altında görülür ve bulgular spontan olarak geriler. Kore tablosu da dejeneratif nörolojik hastalıklar, konjenital koreatetoz, bazı beyin tümörleri ve davranış problemleri ile karışabilir. Korede bulguların kendiliğinden gerilemesi ayırıcı tanıda yardımcıdır (Tablo-4).

TEDAVİ

Yatak istirahati

Karditli hastalara mutlak yatak istirahati uygulanmalıdır. Önceleri uzun süreli hospitalizasyon ve yatak istirahati önerilirken günümüzde akut

dönem geçince hastaların ayağa kaldırılması önerilmektedir. Bununla birlikte, karditli hastalarda yatak istirahati en az 4 hafta uygulanmalı ve normal aktiviteye geçiş dönemi yavaş olmalıdır.

Streptokok infeksiyonunun tedavisi

ARA tedavisinde ilk basamak streptokokların eradikasyonudur ve bunun için intramüsküler benzathine veya oral penicilline tedavisi önerilir.

Anti-inflamatuvar tedavi

Kardit

Romatizmal kardit tedavisi halen tartışmalıdır ancak birçok çalışmada hafif veya orta derecede karditli hastalarda oral steroid kullanımının salisilatlara üstünlüğü gösterilememiştir. Steroidler, özellikle pankardit ve kalp yetersizliği durumlarında seçilmelidir. ARA tedavisinde henüz kabul görmüş başka nonsteroid anti-inflamatuvar ajan bulunmamaktadır.

Salisilat tedavisi 90 - 100 mg/kg/gün olarak verilir ve serum salisilat düzeyi 25 mg/dl dolayında tutulmaya çalışılır. Günlük aspirin dozu 4 gramın üzerine çıkılmamalıdır. Klinik yanıtı göre ilaca 4 - 8 hafta devam edilir, iyileşme gözlenirse salisilat 4 - 6 haftadan sonra azaltılarak kesilir.

Steroid tedavisinde prednisolon 2 mg/kg/gün dozunda başlanır, 2 hafta tam doz uygulandıktan sonra 2 - 3 haftada azaltılarak kesilir. Steroid azaltılırken reboundu önlemek için son hafta salisilat tedavisi başlanır ve 4 - 8 hafta uygulanır. Toplam tedavi 6 - 10 hafta sürer. Yüksek doz intravenöz pulse steroid tedavisi deneme aşamasındadır.

Artrit

Salisilatlar tercih edilir, 100 mg/kg/gün dozunda başlanır. Tedaviye 48-72 saat içinde yanıt yoksa ARA tanısı sorgulanmalıdır. Salisilat tedavisi, iki hafta tam doz uygulandıktan sonra 4 - 5. haftada azaltılarak kesilmelidir.

TABLO 4. Akut romatizmal ateş ayırıcı tanısı

Ayırıcı tanı	
Juvenil romatoid artrit	Akut lösemi
Reaktif artrit	Viral miyokardit
Septik artrit	Henoch-Shönlein purpurası
İnfektif endokardit	Kawasaki hastalığı
Sistemik lupus eritematozus	Konjenital koreatetoz
Mikst konnektif doku hastalığı	

PEN-OS® 1000 Tablet

(benzatin fenoksümetil penisilin) 400 Süspansiyon 750 Süspansiyon

Bakteriyel Tonsillofarenjit tedavisinde ve akut romatizmal ateş profilaksisinde endikedir.



(ISA ÜRÜN BİLGİSİ: PEN-OS® 400 ve 750 Oral Süspansiyon, 1000 Tablet. **Formülü:** Her ölçekte 400.000 İÜ veya 750.000 İÜ Benzatin fenoksümetil penisilin, her tablette 1.000.000 İÜ Benzatin fenoksümetil penisilin. **Farmakolojik özellikleri:** PEN-OS® enfeksiyon bölgesinde bakterilerin hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisit etki gösterir. **Endikasyonları:** Duyarlı bakterilerin yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. Tedavi edici olarak, Streptokok enfeksiyonlar, pnömokok enfeksiyonlar, penisiline duyarlı stafilokok enfeksiyonlarda kullanılır. Koruyucu olarak, akut romatizma hastalığı profilaksisinde, konjenital veya romatizmal kalp kapağı bozukluklarında bakteriyel endokardite karşı kullanılır. **Kullanım şekli ve dozu:** Erişkinlerde günlük doz 50.000 Ü/kg, çocuklarda ise 80.000-100.000 Ü/kg'dir. **Yan etkiler/advers etkiler:** Bazı hastalarda görülebilen hafif diyare halı genellikle tedavinin kesilmesini gerektirmez. Anafilaksi, ürtiker, ateş yükselmesi, eklem ağrısı, anjionörotik ödem, eritema multiforme ve ekzfoliyatif dermatit gibi alerjik reaksiyonlar daha seyrek ve genellikle parenteral penisilin tedavisinde görülenlere oranla daha hafif seyredir. **İlaç etkileşimleri ve diğer etkileşimler:** Eş zamanlı olarak kullanılan antibiyotik, antiromatizmal ve antipiretik ilaçlarla (özellikle indometazin, fenilbutazon, yüksek doz salisilat) vücuttan dışarı atılmanın kompetitif inhibisyonu dikkate alınmalıdır. **Kontrendikasyonlar:** Penisiline karşı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır. **Uyarılar/önlemler:** Tedavi sırasında alerjik bir durum görüldüğünde ilacın alınması son verilmelidir. Stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde bakteriyel duyarlılığı testleri gerekli olabilir. **Ticari takdim şekli ve ambalaj muhtevası:** Süspansiyonun her ölçüğünde (5mL) 400.000 İÜ veya 750.000 İÜ fenoksümetil içeren 80 mL'lik ambalajlarda ve 24 tabletlük blisterlerde. Reçete ile satılır.

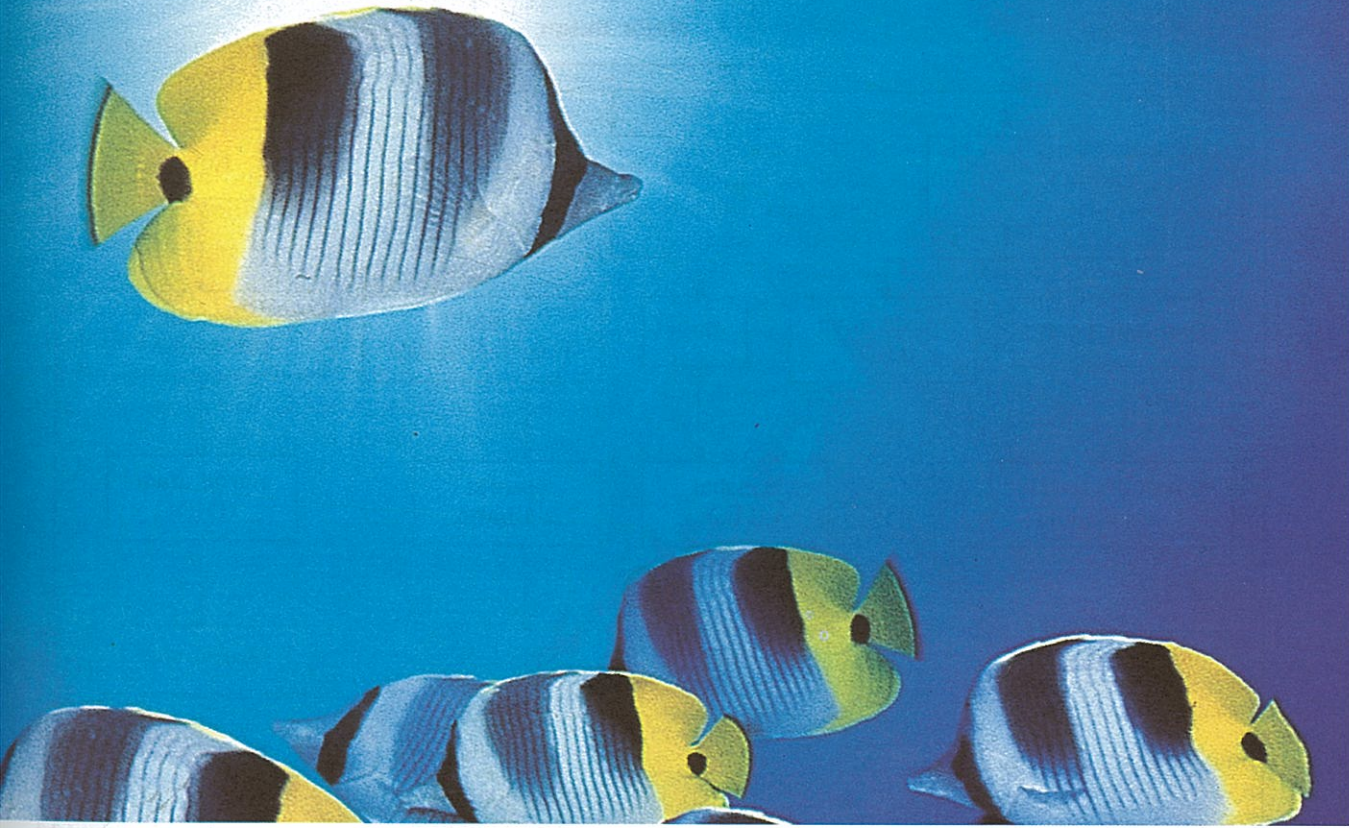
Biochemie
lisansı ile
Ruhsat sahibi ve üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç

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

İlçeczacıbaşı

Enfeksiyon tedavisinde orijinal bir çözüm...

C **Cefamezin**[®]
IM/IV-IM sefazolin sodyum



SA ÜRÜN BİLGİSİ: Cefamezin 500 IM. ve 1000 IM. Enjektablı Flakon. **BİLEŞİMİ:** Her flakonda 500 veya 1000 mg sefazolin aktivitesine eşdeğer miktarda sefazolin sodyum. 2 veya 3 mL'lik her çözücü ampulde, enjeksiyonluk suda %0.5 lidokain hidroklorür ve sodyum hidroksit, (pH) 5.0-7.0'ye ayarlayacak miktarda bulunur. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER:** Yarı-sentetik bir sefalosporin C türevidir. **ENDİKASYONLARI:** Septisemi ve subakut bakteriyel endokardit, solunum yolu enfeksiyonları, safra yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, kemik ve eklem enfeksiyonları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, kulak burun boğaz enfeksiyonları, ameliyat sonrası enfeksiyonlardan korunulması. **KONTRENDİKASYONLARI:** Sefalosporin C türevlerine ve amid grubu lokal anesteziyelere aşırı duyarlı olan hastalarda kullanılmamalıdır. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Cefamezin, ilaçlara karşı alerjisi olan hastalarda hastalara dikkatle uygulanmalıdır. Cefamezin uygulamadan önce hastanın penisilin ve sefalosporin türevi ilaçlara aşırı duyarlılığı olup olmadığı araştırılmalıdır. Alerji durumlarında antibiyotik uygulaması durdurulmalı ve uygun tedavi başlanmalıdır. Sefazolin kullanım sırasında da sonrasında diyare gelişen hastalarda psödömembranöz enterokolit olasılığı gözönünde bulundurulmalıdır. Sefazolin, başta kolit olmak üzere mide-barsak hastalığı öyküsü olan hastalarda diğer sefalosporin türevi ilaçlar gibi dikkatli uygulanmalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalara sefazolin çok yüksek dozlarda uygulanırsa konvülsiyonlar gelişebilir. Sefazolinin etkinliği ve güvenilirliği prematürler ve 1 aylıktan küçük bebeklerde saptanmamıştır. Cefamezin, gebelikte kullanılmamalıdır. Emziren annelerde kullanırken dikkatli olunmalıdır. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Aşırı duyarlılık: ilaca bağlı ateş, deri döküntüsü, kaşıntı, eozinofili ve anafilaksi, Steven-Johnson sendromu. Hematolojik: Nötropeni, lökopeni, trombositopeni ve direkt ve indirekt Coombs testinde pozitif reaksiyon. Renal: BUN düzeyinde geçici yükselmeler nadiren interstisyel nefrit ve diğer böbrek hastalıkları. Hepatik: Nádiren, AST, ALT ve kreatin fosfat düzeyinde geçici yükselmeler, hepatit ve kolestatik sarılık. Gastro-intestinal: Psödömembranöz kolit, bulantı, kusma, iştahsızlık, mide krampı, diyare, oral kandidoz. Lokal reaksiyonlar: Enjeksiyon bölgesinde flebit bazen sürtürasyon görülebilir. Diğer: Genital ve anal kaşıntı, genital moniliyaz, vajinit. **İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER:** Probenesid, sefalosporin kan konsantrasyonunun daha yüksek olmasına ve daha uzun zaman devam etmesine neden olur. Glikoz testlerinde, Fehling ve Benedict reaktifleri ile yalancı pozitif reaksiyon verir. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Cefamezin 500 ve 1 g IM. sadece intramüsküler yoldan kullanılmaktadır. Cefamezin, erişkinlere genellikle günde 1 g ve bölünmüş dozlar halinde intramüsküler yoldan uygulanır. Nadir durumlarda günde 12 grama kadar uygulanabilir. Çocuklara günde üç veya dört eşit doza toplam 25-50 mg/kg dozunda uygulanan sefazolin hafif ve orta şiddetli enfeksiyonların çoğunda etkili olur. Şiddetli enfeksiyonlarda toplam günlük doz 100 mg/kg'a artırılabilir. Kreatinin klirensi 55 mL/dakika ya da daha yüksek olan erişkin hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ve doz aralığının ayarlanması gerekir. **SAKLAMA KOŞULLARI:** 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında ışıkten korunarak saklanmalıdır. Cefamezin, uygun şekilde sulandırıldıktan sonra oda sıcaklığında 24 saat, buzdolabında 10 gün süreyle stabildir. **TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI:** 500 mg veya 1 g sefazolin aktivitesine eşdeğer sefazolin sodyum içeren 1 flakon ile enjeksiyonluk suda %0.5 lidokain HCl içeren 2 veya 3 mL'lik 1 adet çözücü ampul bulunan ambalajlarda. **PIYASADA MEVCUT DİĞER FARMASÖTİK DOZAJ ŞEKİLLERİ:** Cefamezin 500 Flakon: 500 mg sefazolin aktivitesine eşdeğer miktarda sefazolin sodyum içeren 1 flakon ile enjeksiyonluk su içeren 4 mL'lik 1 adet çözücü ampul bulunan ambalajlarda. Cefamezin 1000 Flakon: 1 g sefazolin aktivitesine eşdeğer miktarda sefazolin sodyum içeren 1 flakon ile enjeksiyonluk su içeren 4 mL'lik 1 adet çözücü ampul bulunan ambalajlarda. Cefamezin 500 mg.: 1.033.500.-TL, Cefamezin 500 mg. IM.: 1.118.000.-TL, Cefamezin 1000 mg.: 1.448.000.-TL, Cefamezin 1000 mg. IM.: 1.523.000.-TL (Ekim 1999 itibarıyla). Reçete ile satılır.

Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.
Osaka, Japan
tarafından geliştirilmiştir.

Üretimi ve pazarlama
Eczacıbaşı İlaç

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

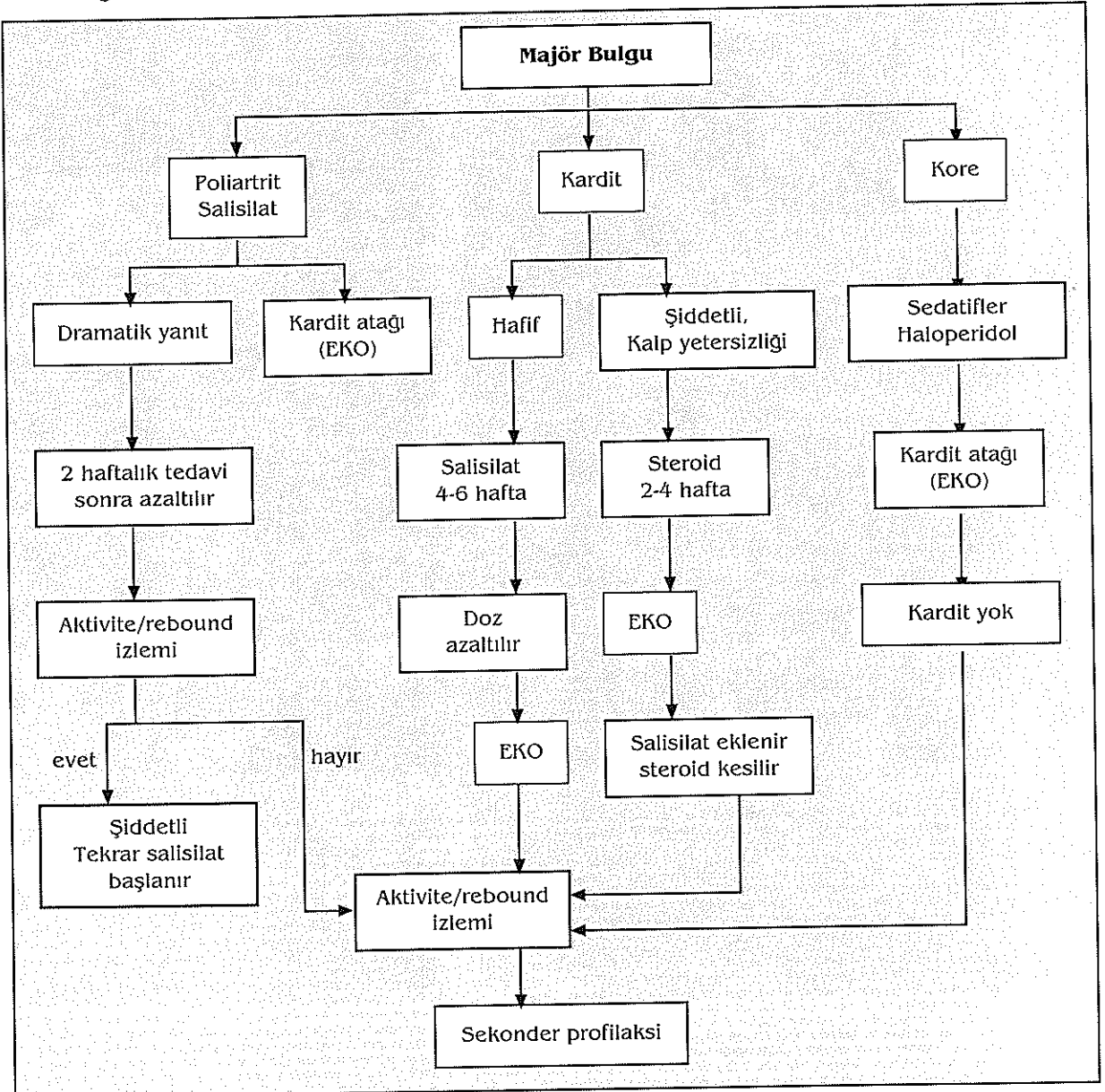
Eczacıbaşı

Kalp yetersizliği tedavisi

Romatizmal ateşteki kalp yetersizliğinin, yatak istirahati ve steroidlere yanıtı iyidir. Şiddetli olgularda tedaviye diüretikler ve gerekirse digoxin de eklenir. Digoxin aritmi ve kalp bloklarını artırabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır. Aktif kardit sırasında seyrek olarak cerrahi tedavi gerekebilir. Tıbbi tedaviye yanıt vermeyen ağır mitral ve aort yetmezliğinde cerrahi tedavi yaşam kurtarıcıdır. Kapak replasmanı kararında klinik bulguların yanısıra ekokardiyografik olarak sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerekir.

Kore tedavisi

Hafif koreik hareketleri olan olgularda, yatak istirahati ve stresten kaçınmak yeterlidir. Şiddetli semptomları olanlarda ise, antikonvülzan tedaviler koreiform hareketlerin kontrolünde yardımcıdır. Genellikle phenobarbital veya haloperidol tercih edilir; phenobarbital 5 mg /kg/gün/ 3-4 doz, haloperidol ise 0.5 mg /oral/ doz başlanarak klinik yanıtı göre 2 mg /oral/ 3 doz'a kadar artırılabilir. Son yıllarda kore tedavisinde valproate kullanımının da etkili olduğu gösterilmiştir (Şekil-2).



Şekil 1: Akut romatizmal ateş tedavisi (EKO: ekokardiyografi) (Thatai D, Turi ZG. Current guidelines for the treatment of patients with rheumatic fever. Drugs 1999; 57: 545-555)

PROFİLAKSİ

Primer profilaksi

Primer profilaksinin amacı, A grubu streptokok enfeksiyonunun doğru tanınması ve uygun tedavi ile eradikasyonudur. Eradikasyon amacı ile tek doz uzun etkili intramüsküler benzathine penicilin G veya ağızdan penicilin V önerilir. Penisilin allerjisi olanlarda ise erythromycin kullanılır. Son yıllarda cefpodoxime proxetil veya azithromycine gibi daha kısa süre (5 gün) kullanılabilen antibiyotikler de gündemdedir.

Sekonder profilaksi

Sekonder profilaksinin amacı, ARA geçiren hastalarda kronik kalp hastalıklarına yol açan rekürrensleri azaltmaktır. American Heart Association'ın önerisi intramüsküler benzathine penicilin, genellikle 4 haftada bir, endemik bölgelerde ise 3 haftada bir uygulanmasıdır. Oral profilaksi de uygulanabilmekle birlikte daha az güvenilirdir. Sekonder profilaksi kardiyak tutulumlarda yaşam boyu olmalıdır ve cerrahi tedaviden sonra da devam edilmelidir, izole artritde ise 20 yaşına kadar ve son hastalık atağından sonra en az 5 yıl süre ile uygulanmalıdır (Tablo 5).

İnfektif endokardit profilaksisi

Romatizmal kapak hastalığı gelişen hastalara, infeksiyöz endokardit riskini önlemek için diş ve cerrahi girişimler öncesinde kısa süreli antibiyotik profilaksisi uygulanmalıdır. Prostetik kapak bulunan ve daha önce infeksiyöz endokardit geçiren grupta risk daha yüksektir. İnfeksiyöz endokardit profilaksisinin sessiz kardit olgularında uygulanımında çelişkili görüşler bildirilmekle birlikte, gelişmekte olan ülkelerde uygulanması önerilmektedir. Kapak tutulumu olmayan ARA'li hastalarda infeksiyöz endokardit profilaksisi gerekmez.

PROGNOZ

Hastalığın morbiditesi genellikle kardit ile ilişkilidir. Kardit insidansı 3 yaşın altında % 90 iken, artan yaşla birlikte azalır ve 14 -17 yaşlarında % 32'ye düşer. Yaşın küçüklüğü ve karditin ağırlığı ile birlikte rekürrens olasılığı artar ve prognoz kötüdür. Düzenli profilaksi ile romatizmal kapak hastalıklarının % 70-80 oranında azaldığı gösterilmiştir. Grup A streptokokların ARA gelişimindeki öneminin anlaşılması ve daha iyi profilaksi uygulanması ile hastalık giderek azalmaktadır. İyi prognoz için uygun profilaksi gereklidir. Ülkemizde son yıllarda doğru tanı ve uygun profilaksi ile ARA insidansında belirgin azalma bildirilmiştir.

TABLO 5. Akut romatizmal ateşin primer ve sekonder profilaksisi

Antibiyotik	Doz	Yol	Süre
Primer profilaksi			
Benzathine penicilin G	600.000 - 1.200.000 ü (<27 kg - > 27 kg)	Intramüsküler	Tek doz
Penicilin V	250 mg / 3 doz	Oral	10 gün
Erythromycin	20-40 mg/kg/gün (2-4 doz)	Oral	10 gün
Sekonder profilaksi			
Benzathine penicilin G	600.000 - 1.200.000 ü (her 3 haftada bir)	Intramüsküler	
Penicilin V	250 mg / 2 doz	Oral	
Sulfadiazine	1 gr/ tek doz	Oral	
Erythromycin	250 mg/ 2 doz	Oral	

KAYNAKLAR

1. Olivier C. Rheumatic fever- is it still a problem. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45 suppl:13-21.
2. Kumar R. Controlling rheumatic heart disease in developing countries. *World Health Forum*. 1995; 16 : 47-51.
3. Saraçlar M. Frequency of rheumatic fever in Ankara. *Turkish J Pediatr* 1977;19: 67.
4. Ayoub EM. Acute rheumatic fever. In: Moss and Adams: *Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents*. Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ (eds). Philadelphia, Lipincott Williams Wilkins 2001: 1226-41.
5. Özkan M, Çarın M, Sönmez G, et al. HLA antijens in Turkish race with rheumatic heart disease. *Circulation*. 1993;87: 1974-78.
6. Ölmez Ü, Turgay M, Özenirler S, et al. Association of HLA class I and class II antigens with rheumatic fever in Turkish population. *Scand J Rheumatol* 1992;22: 49-52.
7. Khosroshahi HE, Kahramanyol Ö, Doğançlı L. HLA and rheumatic fever in Turkish children. *Pediatr Cardiol* 1992;13: 204-7.
8. Thatai D, Turi ZG. Current guidelines for the treatment of patients with rheumatic fever. *Drugs* 1999;57: 545-55.
9. Groves AM. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: an overview. *Trop Doct* 1999;29: 129-32.
10. Saxena A. Diagnosis of rheumatic fever: current status of Jones criteria and role of echocardiography. *Indian J Pediatr* 2000;67: 283-6.
11. Veasy LG, Hill HR. Immunologic and clinical correlations in rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16: 400-7.
12. Stollerman GH. Rheumatic fever. *Lancet* 1997; 349: 935-42.
13. Minich LL, Tani LY, Shaddy RE, et al. Doppler echocardiography distinguishes between physiologic and pathologic "silent" mitral regurgitation in patients with rheumatic fever. *Clin Cardiol* 1997;20: 924-6.
14. Akcoral A, Oran B, Tavli V, et al. Effects of high-dose intravenous methylprednisolone in children with acute rheumatic carditis. *Acta Paediatr Jpn* 1996;38: 28-31.
15. El-Said GM, El-Refae MM, Sorour KA, El-Said HG. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. In: *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*. Garson A, Bricker JT, Fisher DT, Neish SR (eds). Baltimore, Williams Wilkins 1998: 1691-724.
16. Dajani AS. Rheumatic Fever In: *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Braunwald E, Zipes DB, Libby P (eds). Philadelphia, W.B. Saunders 2001: 2192-8.

Pediyatrik enfeksiyonların tedavisinde

Bakteri direncini, hasta uyumsuzluğunu,
etkinlik sorununu, yüksek tedavi maliyetini

aşmak için!



Suprax® GÜNDE
SEFİKSİM TEK
DOZ

“aşmak için”

Kısa Ürün Bilgisi: Suprax® pediyatrik oral süspansiyon ve tablet. Bileşimi 5ml'lik bir ölçekte 100 mg ve her tablette 400 mg sefiksim. **Farmakolojik Özellikleri:** Geniş spektrumlu, bakterisit etkili, beta-laktamaz enzimlerine dirençli bir sefalosporindir. **Endikasyonları:** Üst solunum yolları enfeksiyonları, alt solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları. **Kullanım Şekli ve Dozu:** Yetişkinler ve 12 yaşından büyük çocuklarda, günde 400 mg tek doz ya da iki eşit dozda uygulanabilir. Çocuklarda günde 8 mg/kg toplam doz, bir veya iki defada verilir. **Yan Etkiler/Advers Etkiler:** Mide barsak bozuklukları, baş ağrısı, baş dönmesi, deri döküntüleri, kaşıntı, eklem ağrıları görülebilir. **İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler:** Bu güne kadar diğer ilaçlar arasında belirgin bir etkileşme bildirilmemiştir. Benedict ya da Fehling solüsyonları ile yapılan idrar glikoz testlerinde yalancı pozitif reaksiyon görülebilir. **Kontrendikasyonları:** Sefalosporinlere aşırı duyarlı olan hastalarda kullanılmamalıdır. **Uyarılar/Önlemler:** Özellikle penisilin başta olmak üzere başka ilaçlara duyarlılığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Zorunlu olmadıkça gebelerde kullanılmamalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda gereken önlemler ve doz ayarlaması yapılmalıdır. **Takdim Şekli:** 5 ml'sine (bir ölçek) 100 mg sefiksim içeren 50 ml'lik şişelerde ve her tablette 400 mg sefiksim içeren 5 tabletlik blister ambalajlarda. Reçete ile satılır. Perakende Satış Fiyatı: **Suprax® 400 Tablet:** 8,548,100.-TL, **Suprax® Süspansiyon:** 5,995,100.-TL, (21.04.2000 tarihi itibarıyla) Ruhsat no'su ve tarihi: Suprax 400 Tablet: 153/87 23.11.1990 Suprax Süspansiyon: 153/88 23.11.1990



Fujisava Pharmaceutical Co.,Ltd.
Osaka, Japan
tarafından geliştirilmiştir.
Ruhsat Sahibi ve Üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç

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

||Eczacıbaşı

Endometriozis tanı ve tedavisinde endoskopinin yeri

Dr. Hakan Yaralı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Doçenti

Endometriozis doğurganlık çağının hastalığı olup, endometrium gland ve stromasının uterin kavite dışında yerleşimi ile tanımlanabilir. Endometriozis sıklığı, incelenen popülasyona göre değişiklik arz eder. Değişik anatomik evrelerde endometriozis, infertil veya kronik pelvik ağrılı olgularda %20-90 sıklıkta izlenebilir (1). Patolojik olarak endometriozis benign olsa da, endometriozis implantlarına çoğu zaman eşlik eden inflamatuvar reaksiyon adezyon oluşumuna neden olur. Bunun sonucunda infertilite ve kronik pelvik ağrı gelişebilir.

Tanı ve evreleme:

Endometriozis tanısında altın standard lezyon histopatolojisedir. Bununla birlikte, çoğu zaman laparoskopi esnasında biopsi almadan sadece görmeye dayalı da tanı konabilir. Peritoneal endometriozisde değişik renkte lezyonlar olabilir: beyaz-veziküler, kırmızı-alev benzeri, mavi-barut fiçisi, kahverengi. Bu lezyonlar, endometriozisin değişik gelişim evrelerini yansıtabilir. Beyaz-veziküler ve kırmızı-alev benzeri lezyonlar aktif iken, mavi-barut fiçisi veya kahverengi implantlar inaktif lezyonları düşündürür. Laparoskopi esnasında sistematik inceleme ile endometriozis araştırılmalıdır: Over yüzeyleri, fossa ovarika, uterosakral ligament, pelvik yan duvar, Douglas ve mesane peritonu laparoskopun magnifikasyonu da kullanılarak incelenmelidir. Douglasda serbest sıvı varlığı, endometriozis implantlarının görülmesini engelleyebileceği için aspire edilmelidir. Gözle tanı bazı durumlarda yanıltıcı olabilir. Tipik olarak endometriozis düşünülen peritoneal lezyonların biopsisi endometriozis ile uyumlu gelmeyebilir; özellikle ileri evre olgularda, makroskopik olarak normal periton olarak düşünülen alanlardan yapılan biopsi endometriozis ile uyumlu gelebilir.

Endometriozisin Amerikan Fertilité Cemiyeti'ne göre evrelendirilmesi laparoskopik olarak yapılabilir (2). Evrelemede esas olarak, overyan ve peritoneal endometriotik implantların büyüklüğü ve derinliği, periadneksal adezyonların tipi ve yaygınlığı ve de Douglas obliterasyonunun derecesi alınır.

Laparoskopik cerrahi:

Son 20 yıl içinde gerek jinekolojide gerekse de diğer ihtisas alanlarında endoskopik cerrahi uygulamalarında büyük gelişmeler olmuştur. Endüstride olan gelişmeler ile endoskopik cerrahi ekipmanında yenilikler olmuştur. Bu nedenle yıllar içinde laparotomi ile yapılan ameliyat çeşitinde belirgin azalma olmuştur. Bununla birlikte laparoskopi ve laparotomi karşılaştırması yaparken bazı hususların unutulmaması gerekmektedir. Laparoskopi, laparotomi gibi, bir çeşit batına girme yoludur. Laparoskopi, çoğu zaman yanlış olarak anıldığı üzere, minimal invazif bir cerrahi değildir. Laparoskopinin laparotomiye avantajları, ayakdan yapılabilirliği, post-op daha az analjezi ihtiyacı olması, laparotomi insizyonu olmaması, post-op işe dönüş zamanının kısa olmasıdır. Bütün bunlar, ekonomik yarar sağlamaktadır. Yapılan işlemin etkinliği ve emniyetliliği ise laparotomi ile benzerlik gösterir. Her türlü laparoskopik cerrahide, klasik mikrocerrahi prensiplerine tam uyum esastır. Endometriozisli infertil veya kronik pelvik ağrılı olgularda laparoskopi ve laparotomi ile elde edilen başarı oranları benzerdir. Endometriozisin endoskopik tedavisinde değişik enerji modaliteleri kullanılabilir. Bunlar mekanik (makas), elektrocerrahi ve lazerdir. Özellikle ileri evre olgularda CO₂ lazer kullanımı bir miktar avantaj sağlayabilir. Bununla birlikte endometriozisin cerrahi

tedavisinde, diğer tüm endoskopik cerrahi uygulamalarında da olduğu gibi, sonuçlar itibarı ile, hiç bir enerji modalitesinin bir diğerine avantajı yoktur. Lazer, sadece, mevcutlar arasında en pahalı bir enerji modalitesi olarak değerlendirilmelidir. Önemli olan hekimin en fazla deneyimi olan enerji modalitesini kullanmasıdır.

Endometriozisin cerrahi tedavisinde genel prensipler şunlardır: 1) lezyonların debulkingi, 2) adezyolizis ve normal tüp-over anatomik ilişkisinin restorasyonu ve 3) pelvik ağrılı olgularda ağrıya yönelik ilave işlemler yapılması.

A) İnfertilite

Erken evre (Evre I-II) endometriozisli olgularda laparoskopik cerrahinin, hiç bir şey yapmama (gözlemsel tedavi) ile karşılaştırıldığı iki prospektif randomize çalışma vardır (3, 4). Bunlardan EndoCan çalışması, iyi tasarlanmış, güçlü, çok-merkezli bir çalışmadır (3). Olgular tanısı laparoskopisi esnasında telefon ile laparoskopik cerrahi (n=172) ve gözlem (n=169) gruplarına randomize edilmişlerdir. Araştırılan son nokta 20 hafta ve sonrası intrauterin gebeliktir. Laparoskopik cerrahi grubunda 20 hafta ve ötesinde gebelik, sadece gözlem grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bildirilmiştir (%30.7-%17.7; p=0.006). Erken evre endometriozisin cerrahi tedavisinin fertilitayı arttırdığı sonucu çıkan bu çalışmanın bazı sınırlamaları vardır. Bunlar, 1) lezyonun cerrahi tedavisi kolunda lezyon ablasyonu veya eksizyonu hekime bırakılmıştır ve tanı, görsel olup, histopatolojiye dayanmamaktadır; 2) lezyonun cerrahi tedavisi kolunda, lezyon destrüksiyonu veya adezyolizise göre alt inceleme yoktur; 3) yayınlanmamış olsa da yazarlar, lezyon rengine göre cerrahi tedavi sonuçlarını bildirmişlerdir. Parodoksal olarak, mavi (inaktif) lezyonların cerrahi tedavisi sonrası gebelik hızında artım, beyaz-kırmızı (aktif) lezyonların, cerrahi sonrasına göre daha fazla olmuştur. Bu beklenmedik bir durum olup, biyolojik mantıklı değildir.

EndoCan çalışması sonrası yayınlanan İtalyan çalışmasında ise erken evre endometriozisde, cerrahi ve gözlemsel tedavi karşılaştırılmış ve benzer gebelik hızları rapor edilmiştir (4). Bu çalışma denek sayısı EndoCan'e göre daha az ve hasta gruplarının bir kısmı tıbbi tedavi kullanması nedeni ile heterojendir.

Sonuç olarak erken evre endometriozisli olgularda cerrahi tedavinin yeri, daha ileri prospektif randomize çalışmalar ile araştırılmalıdır. Bu bilgiler ışığında, tüp-over anatomik ilişkisi bozuk olmayan, ama pelvisde yaygın endometriozis odakları içeren olgularda debulking kapsamı dahilinde lezyon destrüksiyonunun, geniş peritoneal hasar

yapabileceği ve bunun da adezyon gelişimine neden olabileceği unutulmamalıdır.

Endometrioma tedavisi çapdan bağımsız cerrahidir. Endometrioma tedavisinde, sadece aspirasyon hiç bir zaman yapılmamalıdır, çünkü rekürrens %100'dür. Endometrioma kistektomide kist çeperi sağlam over korteksinden soyularak çıkartılır. Bir diğer seçenek, kist fenestrasyonu sonrasında çeperin CO2 lazer ile vaporizasyonudur.

Bu şekilde vaporizasyon iki basamaklı da yapılabilir; önce fenestrasyon ve endometrioma içeriğinin drenajı, ardından 1-2 aylık gonadotropin releasing hormon analogu ile supresyon ve kist çeperinin küçültmesini takiben ikinci basamak laparoskopik ile kist vaporizasyonu denenebilir. Kistektomide, patolojik inceleme için doku olması diğer bir avantajdır. Kistektomide, kist çeperi ile birlikte, sağlam over dokusundan follüküllerin de çıkarılması ortaya atılmış ama hiç bir zaman ispat edilememiş bir çekincedir. Kistektomi sonrasında over korteksinde çıplak yüzey kalıyor ise çok ince sütür (6-0, 7-0 vicryl) kullanılarak ekstrakorporyal olarak kapatılmalıdır. Biz kendi kliniğimizde endometriomalı tüm olgularda kistektomiyi tercih ediyoruz.

İleri evre olgularda mümkün olduğu kadar adezyolizis ile tüp-over anatomik ilişkisi restore edilmelidir. Adezyon reformasyonu, maalesef, başarıyı sınırlayan bir faktör olmaktadır. Bekleneceği üzere, cerrahi öncesi adezyonlar ne kadar yaygın ve kohezif ise açılma bile reformasyon şansı fazla olmaktadır (5). Adezyon reformasyon şansını önleyecek veya en aza indireyecek ve herkes tarafınca kabul edilmiş bir adjuvan yoktur.

Douglas obliterasyonu, infertil endometriozisli olgularda nadir olmayarak karşılaşılmaktadır. Douglas obliterasyonu ile giden derin infiltran endometriozisli olgular, teknik olarak, laparoskopik cerrahinin en zor olgularını oluşturmaktadır. En azından tek tarafta tüp-over anatomik ilişkisi bozuk olmayan ama derin infiltran endometriozis içeren olgularda, cul-de-sac liberasyonun gebelik hızını arttırmada yeri tartışmalıdır.

Endometriozisli olguların laparoskopik cerrahi sonrası kaba gebelik hızı 1 yıl içinde %40-50 civarındadır (6). İlginç olarak tüm cerrahi evrelerde post-op gebelik hızları benzerdir. İleri evrelerde post-op gebelik hızını belirleyen prognostik faktörler: 1) ileri kadın yaşı, 2) infertilite süresi, 3) ilave male faktör, 4) kohezif bilateral adneksal yapışıklık varlığıdır. Anılan bu durumlarda erken dönemde hasta tüp bebek uygulamasına refere edilmelidir.

Pre- veya post-operatif tıbbi tedavinin, infertil olgularda yeri son derece sınırlıdır. Pre-op tedavinin tek olası avantajı, korpus luteum gibi fizyolojik over

kistlerine gereksiz cerrahinin önlenmesidir. Post-op tıbbi tedavinin gebelik hızını arttırdığına dair data olmamakla birlikte, belki de gebelik şansının en yüksek olduğu dönemde gebeliği önleyicidir.

Tartışmalı hususlardan bir tanesi, second-look laparoskopisi (SLL)'nin yeridir. Adezyon formasyon veya reformasyon şansını engellemek veya minimize etmek için yapılan erken (3-6. hafta) laparoskopinin etkin ve gebelik şansını arttırdığına dair data yoktur. Optimum cerrahiden 1 yıl sonrasında, gebelik elde edilmeyen olgularda da SLL'nin yapılmasının gebelik hızını arttırdığına dair bir delil yoktur. Bu nedenle, kist olmasa da 1 yıl içinde gebe kalamayan olgular başarısızlık olarak kabul edilmeli ve tüp bebeğe refere edilmelidirler.

B) Kronik pelvik ağrı

Kronik pelvik ağrılı olgularda, laparoskopik cerrahi prensipleri infertil olgular ile benzerdir. İlaveten ağrıya yönelik cerrahi işlemler eklenebilir.

Bunlar laparoskopik uterin nerve ablasyonu (LUNA) ve presakral neurektomidir. LUNA'da, uterosakral ligamentin istmusa yapıştığı yerin 1-1.5 cm distalinde elektrocerrahi veya lazer ile ablasyon yapılır. Bu şekilde uterin inervasyondan sorumlu ganglionun destrüksiyonu hedeflenir. Bu bölgede ureter komşuluğu daima göz önünde bulundurulmalıdır. Orta hata lokalize ağrılarda tercih edilmelidir.

Konservatif işlemler yanı sıra radikal işlemler de laparoskopik olarak yapılabilir. Bunlar adnektomi, appendektomi ve histerektomidir. Ayrıca barsak ve mesane tutulumunda rezektif cerrahi de laparoskopik olarak yapılabilir.

C) IVF öncesi

IVF öncesi, overlerde endometrioma olmaması tercih edilir. Bununla birlikte, özellikle mükerrer rekürren olgularda, küçük endometriomalar aspire edilerek IVF denenebilir. Peritoneal endometriozisin IVF performansına etkisi tartışmalıdır. Başka nedenle laparoskopik planlanmayan hastalara, IVF'e hazırlık aşamasında endometriozis taraması ve varsa tedavisi için laparoskopik önerilmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Barbieri RL. Etiology and epidemiology of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 90 (162): 565-7.
2. American Fertility Society. Revised classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1985; 85: 351-2.
3. Marcoux S, Maheux R, Berube S and the Canadian Collaborative Group on Endometriosis. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *N Engl J Med* 1997; 97: 212-22.
4. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. *Hum Reprod* 1999 May;14(5):1332-4.
5. Gürgan T, Urman B, Yaralı H. Adhesion formation and reformation after laparoscopic removal of ovarian endometriomas. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996 May;3(3):389-92.
6. Kim AH, Adamson GD. Surgical treatment options for endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42(3):633-44.

Plastik cerrahide lazer kullanımı

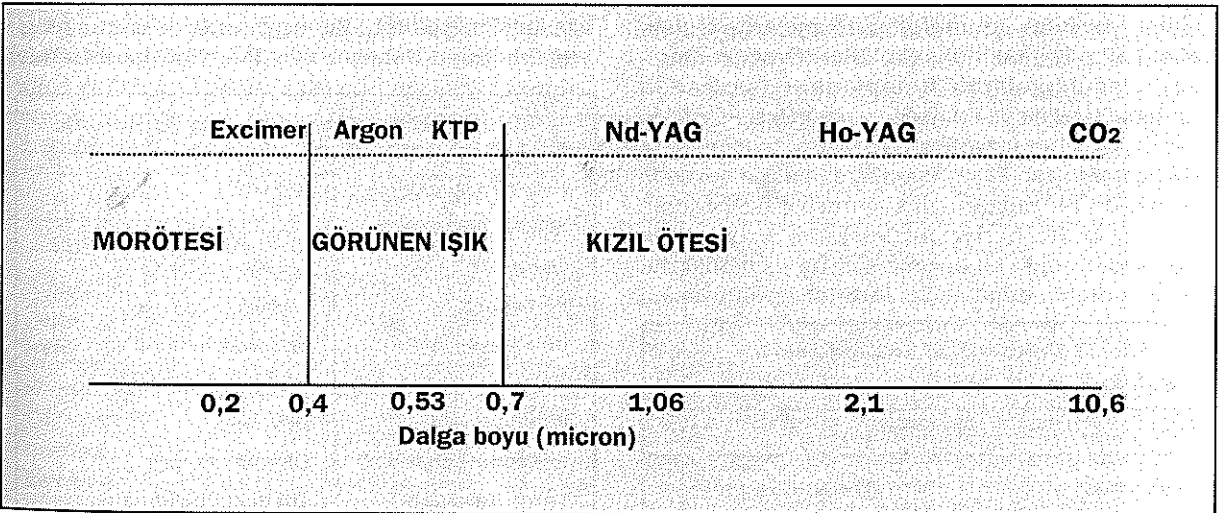
Dr. Adnan Erdem¹, Dr.Tacettin Güçer²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi¹, Doçenti²

Günümüzde kullanılan lazer sistemlerinin temeli Einstein'ın 1917'de ortaya attığı stimüle edilmiş radyasyon yayılımı (stimulated emission of radiation) teorisine dayanmaktadır. Bu teoriye dayanarak 1950'lerde Schawlow ve Townes MASER'i (microwave amplification by stimulated emission of radiation) ortaya attılar. Bu aygıt yoğunlaştırılmış mikrodalga demetleri oluşturuyordu. 1957 'de aynı araştırmacılar daha kısa dalga boylu olan görünür ışığı kullanarak LASER'i (light amplification by stimulated emission of radiation) yarattılar. Takip eden 4-5 yılda lazer konusundaki araştırmalar hızla ilerledi ve 1961'de Java ve ark. helyum-neon lazeri, Johnson; neomydiyum:yitrium-aluminum-garnet (Nd-YAG) lazeri geliştirdiler. Argon lazer 1962'de Bennet tarafından geliştirilirken , 1964'te Pate ve ark. CO₂ lazeri geliştirdiler. İlerleyen yıllarla hızla tıpta kullanım

alanı bulan lazerlere pigment ya da boya lazerleri (dye lasers), q-switched (nanosaniye boyunca kesintili akım) lazerler, erbium-YAG lazerleri gibi farklı kullanım alanları olan lazerler günlük tıbbi pratiğe katıldılar.(3,4)

Farklı kaynaklardan elde edilen lazer enerjileri elektromanyetik spektrumun farklı yerlerinde bulunan ışık dalgalarıdır. Taşıdıkları enerji ve hedeflerinde oluşturdukları etki lazeri oluşturan kaynağın ve hedef yapının bazı özellikleri tarafından belirlenir. Bir lazer sisteminin ana bileşenleri enerji kaynağı, ortam (katı, sıvı ya da gaz olabilir) ve kavitedir. Ortamı oluşturan element ya da bileşik enerji ile yüklenir. Bunun amacı ortamdaki elektronları uyatarak daha yüksek bir enerji düzeyine bir diğer tanımla stabil olmayan bir üst orbitaya çıkarmaktır. Bu olayı takiben elektronlar daha stabil olan bir önceki konumlarına



Şekil 1: Elektromanyetik spektrum

dönerken foton adı verilen bir birim enerji salınır. Serbest kalan fotonlar ortamdaki diğer moleküllere çarpılarak uyarılmış elektronların stabil konuma geçmelerine neden olur ve daha çok foton ortaya çıkar. İlk durum spontan yayılım olarak adlandırılırken ikinci durum uyarılmış yayılım (stimulated emission) olarak adlandırılır. Gaz, sıvı ya da katı bileşiğin içinde bulunduğu kavitenin iki ucunda birer ayna bulunur. Bu aynalardan biri tamamen yansıtıcı diğer uçtaki ayna yarı geçirgendir. Böylece yarı geçirgen uçtan çıkan foton demetleri aynı yönde, paralel ve tek dalga boyunda olurlar. Lazer ışınları homojen ve yoğun bir ışık enerjisi şeklindedir. Bu nedenle lazer ışınları görünen ışık gibi yayılmazlar, tek yönde doğrusal ilerlerler. Monokromatikler ve elektromanyetik spektrumunda sadece tek bir bandı işgal ederler. Lazer ışınının dalga boyunu ortamdaki madde belirler. Buna göre farklı maddelerden farklı dalga boylarında lazer ışınları elde etmek mümkündür(1)(Resim 1). Bu maddeler bir ark lambası ya da doğrudan elektrik ile uyarılabilirler. Oluşan ışınlar çeşitli fiberoptik aygıtlarla yakalanabilir, yansıtılıp odaklanabilir ve istenilen tek noktada yoğunlaştırılabilir.(2)

Lazer ışınları hedef ile karşılaştıklarında ortaya çıkan etkileşim ışının dalga boyuna ve hedefin yapısına bağlıdır. Bu ışınlar hedef yapıda yansiyabilir, kırılabilir, değişime uğramadan geçebilir, dağılılabılır ya da soğurulabilirler. Lazer ışınlarının istenen dokudan geçip hedeflenen dokuda soğurulması istenen bir etkidir. Lazer ışınlarıyla ilgili araştırmaların en yoğunlaştığı alan hedef dokularca seçici olarak soğurulmasıdır. Bu hedef yapılar kromofor olarak bilinir. Derideki primer kromoforlar hemoglobin, melanin ve sudur. Kromoforlar dövmelede olduğu gibi eksojen kaynaklı da olabilirler. Örneğin argon lazerin seçici olarak hemoglobin tarafından soğurulduğu bilinir ve bu nedenle argon lazer özellikle derideki vasküler lezyonların tedavisinde uzun süre etkili bulunmuştur. Fakat argon lazerin dalga boyunda melanin de bir miktar ışın soğurur ve bu nedenle argon lazer ile deriye ait vasküler lezyonların tedavisinden sonra hipopigmentasyon sık görülürdü. Geçen zamanla daha seçici lazerler tıp dünyasına

Tablo 1: Doku etkisi sıcaklıktaki değişime bağlıdır.

ETKİ	SICAKLIK
Fotoradyasyon	37°C'den 38°C'ye
Fotokoagülasyon	37°C'den 65°C'ye
Fotobuharlaştırma	37°C'den 400°C'ye
Fotoparçalanma	37°C'den 20.000°C'ye

sunuldu ve kollateral hasar çok daha azaltılmış oldu. Ayrıca çok daha yüksek enerjili lazer türleri de kullanıma girdi, örneğin CO₂ lazer bistüri yerine dahi kullanılabilir hale geldi. Sonuçta akılda tutulması gereken şey; tüm lazer türlerinde net etki dokudaki ilgili hedef kromoforda ısı artışıdır(Tablo 1).

Tablo 2: Net etkiyi belirleyen değişkenler

İŞİN	DOKU
Dalga boyu	Soğurma
Uygulama süresi	Dağıtma
Güç yoğunluğu	Isı iletimi
	Lokal dolaşım

Seçici fototermolizin ikinci bileşeni ise ışına maruz kalım zamanıdır. Genellikle 0.1 saniye ile 1.0 saniye arasında uygulanır (pulse width). Isınan dokudan çevresine sıcaklık yayılımı ise o dokunun termal geri dönme zamanına göre belirlenir. Eğer termal geri dönme zamanından (thermal relaxation time=dokunun başlangıç sıcaklığı farkının yarısına dek soğuma zamanı) önce yeniden ışınım maruz kalırsa hedef doku komşu dokuları da ısıtmaya başlar (5). Bu nedenle ışınım maruz kalım süresi (pulse width) hedef dokunun termal geri dönme zamanından daha kısa süreli olmalıdır. Uygun dalga boyu ve termal geri dönme zamanı bilindiğinde hedef dokuya ulaşım çok daha rafine bir şekilde yapılabilmektedir. Böylece geç yara iyileşmesine ve skar oluşumuna neden olan çevre doku hasarı en aza indirilmiş olur(1). Bunun dışında dokuların rengi, yoğunluğu ve dolaşım özellikleri de hedef etkiyi

Tablo 3: Dermatolojide Lazer Kullanımı

Cafe au lait lekeleri	Keloid
Sebase nevusler	Nörofibrom
Ota nevusü	Aktinik çelitis
Ito nevusü	Epidermal nevus
Blue nevus	Seboreik keratoz
Melazma	Pyojenik granülom
Rinofima	Dövme
Adenoma sebaceum	Glomus tümörü
Verruca vulgaris	Trichoepithelioma
Xanthasma	Syringoma
Postskleroterapi	Benign familial pemfigus
hiperpigmentasyonu	

belirleyen diğer niteliklerdir(2). Net etkiyi yaratan değişkenler Tablo 2'de özetlenmiştir(2)

Deriye gelen ışınlar derinin farklı tabakalarında yansiyabilir, geçebilir, dağılabilir ya da soğurulabilir. Sadece soğurulabilen ışınlar dokuda etki yaratırlar. Stratum corneum görünen ışığın yaklaşık %4-7'sini yansır. Dermis ise kollajen içeriği nedeniyle ışığı dağıtır. Temel olarak derideki kromoforlar ışığı soğururlar. Ayrıca dış kaynaklı kromoforlar da ışığı soğururlar (dövmeler)(3).

Deneyimli ve dikkatli ellerde lazer kullanımı oldukça güvenlidir. Gözlerin korunması en çok önem taşır. Uygulayıcı özel gözlüklerle, yüze uygulama sırasında hasta ise çeşitli örtü ve bariyerlerle korunabilir. Oluşan dumanın aspirasyonu da ameliyat alanı aspiratörleri ile yapılmalıdır.

Lazer ışınlarının tıpta birçok kullanım alanı vardır. KBB'de ilk kez CO₂ lazer ile larinks cerrahisi yapılmış daha sonra YAG lazerler ve dye lazerler kullanım alanı bulmuştur. Zor ulaşılabilen dokulara uzaktan yönlendirilebilme, daha az kanama, ödem gelişimi ve ağrı, daha hızlı iyileşme süreleri nedeniyle, lazer kullanımı KBB'de oldukça popüler hale gelmiştir. Beyin cerrahisinde ise CO₂, Nd-YAG ve argon lazer ile önemli komşu yapılar korunarak etkili cerrahi tedaviler yapılabilmektedir. Göğüs cerrahisinde özellikle trakeobronşial tümörler CO₂ ve Nd-YAG ile kontrol altına alınabilmektedir. Jinekoloji lazerin kullanım alanı bulduğu diğer bir uygulamadır ve tübal patensin restorasyonu, endometriotik implantların ablasyonu ve adhezyonların açılması amacıyla kullanılabilir. Lazerin en erken ve yaygın kullanıldığı alan ise oftalmoloji olmuştur. Çeşitli makulopatiler, retinopatilerde, glomoda ve katarakt cerrahisinde yaygın şekilde kullanılmaktadır. Çeşitli dermatolojik lezyonlar da lazer ile etkili şekilde tedavi edilebilmektedir (Tablo 3). Kuşkusuz lazerin

yaygın kullanıldığı bir diğer alan ise plastik cerrahidir. Lazerin plastik cerrahide kullanılmaya başlanması vasküler lezyonlar ile olmuştur. Daha sonra dövmelerin çıkarılması ve kozmetik amaçlı kullanımı oldukça yaygınlaşmıştır. Hipertrofik skar, uvulopalatoplasti ve mikrogreft saç ekiminde ise önemli bir seçenek haline gelmiştir.

Plastik cerrahide kullanım:

Vasküler lezyonlar:

Seçici fototermoliz bir çok vasküler lezyonun tedavisinde devrim yaratmış ve birçoğunda etkili hale gelmiştir.

1. Port-wine lekeleri: Pulsed-dye lazer tedavisi birçok pediatrik olguda ilk seçenek kabul edilebilir. Fakat kalıcı başarı sağlamak için 5-7 kez tekrarlayan tedavi seansları gereklidir. Bazı araştırmacılar erişkinlerde de başarılı sonuçlar bildirmişlerdir (1,6). Eğer nodüller gelişmiş ise daha şiddetli lazer kaynaklarına gereksinim duyulabilir. Çocuk hasta grubunda tedavi mümkün olduğunca erken başlanmalıdır. Daha az sayıda seansla tedavi şansı daha fazladır (4). Pulsed-dye lazer tedavisi ile geçici pigmentasyonlar oluşabilmektedir. Fakat ilk yıllarda bu amaçla kullanılan argon lazerde görülebilen skar oluşumu pulsed-dye lazer tedavisi ile görülmez. Yüzün periferi ve boyun bölgesi sırt ve ekstremitelere oranla tedaviye daha iyi yanıt verir.
2. Hemanjiomlar: Hemanjiomların tedavisinde lazerin yeri halen tartışmalıdır. Argon ve YAG lazerler ile bazı olgularda lezyonun büyümesinin durdurulması ya da involusyonun oluşması sağlanabilmektedir. Pulsed-dye lazer tedavisi ile

Tablo 4: Plastik Cerrahi'de Kullanılan Lazer Tipleri

TÜR	DALGA BOYU	UYGULAMA
Argon	488, 514	Vasküler lezyonlar
Argon-dye	585	Vasküler lezyonlar
Bakır	578	Vasküler lezyonlar
KTP	532	Vasküler lezyonlar
Pulsed-dye	585	Vasküler lezyonlar
Pulsed-dye	510	Kırmızı dövmeler, pigmente lezyonlar
Nd-YAG	1064	Derin vasküler lezyonlar
Er-YAG	2940	Kırıkkık tedavisi
Q-switched ruby	694	Dövmeler, pigmente lezyonlar
Q-switched alexandrite	755	Dövmeler, pigmente lezyonlar
Q-switched Nd-YAG	1064, 532	Dövmeler, siyah 1064, kırmızı 532
CO ₂	10600	Kırıkkık tedavisi, insizyon

- yüzeysel lezyonların tedavisi mümkün olabilmektedir. Fakat derin, kavernöz, subkutan hemanjiomların tedavisinde yeterli başarı sağlanamamaktadır. Fakat son yıllarda KTP lazer ile umut verici sonuçlar bildirilmiştir.
3. Arteriyel malformasyonlar: Bu olgular karmaşık olgulardır ve özgün tedavi planı gerektirirler. Cerrahi eksizyon ile kombine süperselektif embolizasyon genelde uygulanan tedavi planıdır. Bu olgularda lazer tedavisi peroperatif kanamayı azaltmada yardımcı olabilir.
 4. Telenjektaziler: Pulsed-dye lazer tedavisi bir-iki seansta telenjektazileri ya da spider anjiomaları etkili şekilde tedavi edebilir. Pulsed-dye lazer tedavisi ile bildirilen en önemli yan etki seans sonrası ortaya çıkan purpurik döküntülerdir. Bu nedenle bazı olgularda KTP lazer tercih edilebilir. Ayrıca argon, bakır lazerleri de etkili bulunmuştur.

Hipertrofik skar:

Pulsed-dye lazer ile yüz güldürücü sonuçlar alınabilir. Vasküler telenjektaziye bağlı eritem geriler. Ayrıca endotel bağımlı kollajen sentezi yavaşlar ve skarın kalınlığı azalır.

Dövmeler ve pigmente lezyonlar:

Değişik q-switched lazerler ile (q-switched ruby, q-switched alexandrite) etkili sonuçlar alınabilir. Her renk pigment için ayrı dalga boyunda ışın uygulamak gerekir. Beyaz pigmentlerin tedavisi pek mümkün değildir. Bazı demir içeren pigmentlerde ise demir oksidin ferröz okside indirgenmesi pigmentin daha da kalıcı hale gelmesine neden olabilir.

Lazer epilasyon:

Son yıllarda ortaya atılmış bir uygulamadır. Dışarıdan verilen karbon mineral yağı ya da melanin kromofor olarak kullanılır. İdeal hasta açık renk derili ve koyu pigmentli tüyleri olan hastalardır. Ortalama 2-6 seans tedavi gereklidir.

İnsizyonel lazer cerrahisi:

İnsizyon için kullanılan lazer hasarının derinliği şu şekildedir:

CO₂: 0.50 mm epitel, 0.20 mm dermis
 KTP: 0.52 mm epitel, 0.40 mm dermis
 Nd-YAG: 0.70 mm epitel, 0.45 mm dermis
 Koter: 0.75 mm epitel, 0.20 mm dermis

Lazerin insizyonda kullanımıyla ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. Glassberg ve ark. 4000 olguyu

kapsayan blefaroplasti olgularında daha az ödem, ekimoz ve postoperatif ağrı bildirmişlerdir(7).

Kırışık giderme:

Lazerin son yıllarda kuşkusuz en popüler uygulama alanlarından biri de yaşlanmayla oluşan kırışıklıkların giderilmesidir. Yeni kuşak CO₂ lazerler ve Er-YAG (erbiyum- yttrium-alumünüm-garnet) bu alanda en yaygın kullanılan lazer türleridir. Her birinin birbirine üstünlükleri ve dezavantajları vardır. Her ikisi de derideki su tarafından soğurulurlar. CO₂ lazerin dalga boyu 10600 nm, penetransı 18 µ Er-YAG lazerin dalga boyu 2940 nm, penetransı ise 2-3 µ'dur. CO₂ lazer güçlü bir termal hasar oluştururken Er-YAG lazer daha kontrollü ve yüzeysel bir termal hasar ve kollajen remodeling oluşturur. Lazer ışınının plastik cerrahide kullanım alanları Tablo 4'te özetlenmiştir.

SONUÇ:

Her geçen gün gelişen lazer teknolojisi plastik cerrahiye daha fazla uygulama alanı kazandırmaktadır. Bu teknolojinin etkili ve güvenli kullanımını kuşkusuz daha başka kullanım alanları da doğuracaktır. Lazerin deri yapısı üzerine sunduğu olanaklar her geçen gün kuşkusuz lazerin plastik cerrahide kullanımını arttıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Achauer BM. Lasers in plastic surgery: Current practice. *Plast Reconstr Surg* 1997; 99(5): 1442.
2. Elvein RB. Lasers and its applications. *Ala J Med Sci* 1988; 25(2): 193.
3. Grabb and Smith Plastic Surgery. Williams and Wilkins Company. 5'th Edition. 1997; 203-25.
4. Roberts TL, Pozner JN. Aesthetic laser surgery. *2000*; 27(2): 167.
5. Anderson RR, Parrish JA. Selective photothermolysis: Precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science* 1983; 220:524.
6. Tan OT, Morrison P, Kurban AK. 585 nm for the treatment of port-wine stains. *Plast Reconstr Surg* 1990; 86:1112.
7. Glassberg E, Babapour R, Lask G. Current trends in laser blepharoplasty: Results of a survey. *Dermatol Surg* 1995; 21:1060.

Koroner arter hastalıklarının tanısında kullanılan biyokimyasal belirleyiciler

Dr. H. Asuman Özkara

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı Doçenti

Koroner arter hastalıkları batı ülkelerinde en çok mortalite ve morbiditeye neden olan hastalıklardır. Göğüs ağrısı yakınması ile hastanelerin acil servislerine başvuran hastaların çoğu akut koroner sendrom tanısı almakta, stabil olmayan koroner arter plağının yırtılması stabil olmayan anjina pektorise ve akut miyokard infarktüsüne neden olmaktadır. Akut koroner sendrom nedeni ile oluşan kalpteki zedelenme hasarlı miyokarddan kan dolaşımına salınan enzimler ve proteinler aracılığı ile saptanabilir. Ayrıca biyokimyasal ölçümlerin sonuçları koroner arter hastalığının değişik tablolarna sahip hastaları sınıflandırmada önemlidir. Göğüs ağrısı olan hastalarda kalple ilgili biyokimyasal belirleyicilerin kanda normal düzeylerde veya hafifçe yükselmiş olması hastaların klinik bulgularına bağlı olarak kronik stabil koroner arter hastalığı veya stabil olmayan anjina diye sınıflandırılmasına yardımcı olur. Bu belirleyicilerin akut miyokard infarktüsü tanısındaki klinik duyarlılıkları %100'dür (1, 2).

Koroner arter hastalıkları tanısında kullanılan biyokimyasal belirleyiciler dinamik bir gelişme içindedir. Her geçen gün yeni uygulamalar ortaya çıkmakta ve yeni belirleyiciler gelişmektedir. Bu derlemede koroner arter hastalıklarının tanısında kullanılan biyokimyasal belirleyiciler ve tanısal performansları özetlenmiştir (3, 4).

Koroner arter hastalıkları tanısında kullanılan biyokimyasal belirleyicilerin sınıflandırılması ve özellikleri

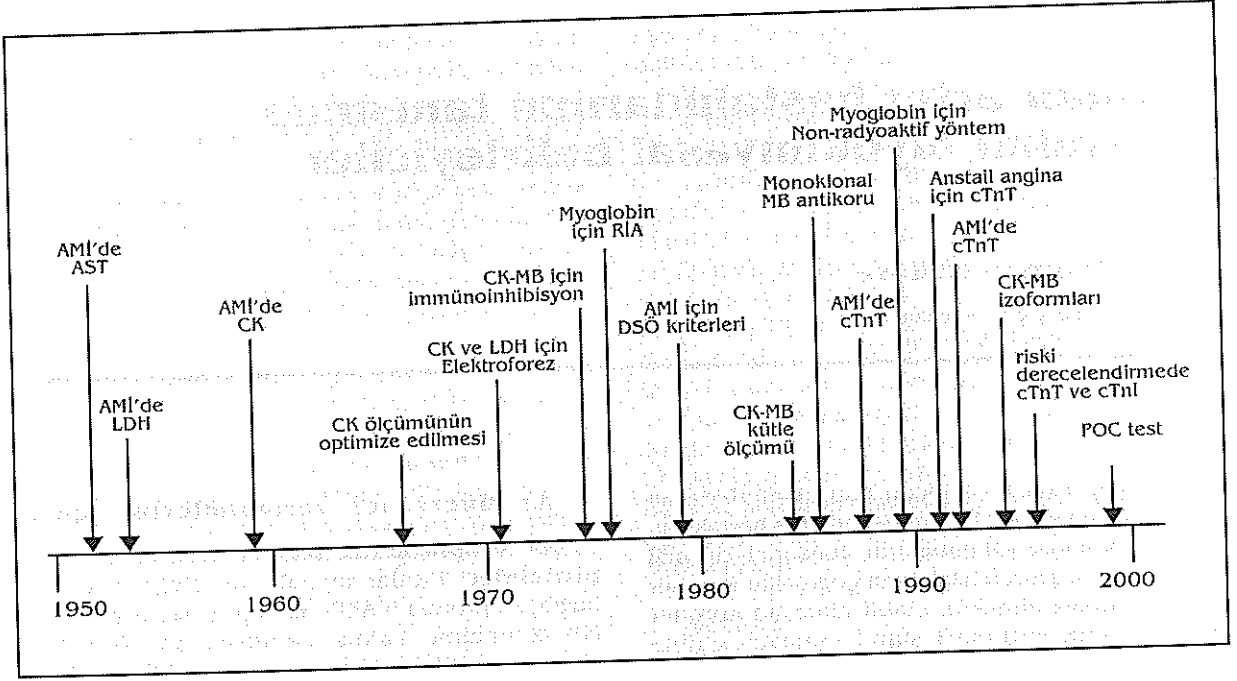
Kalp kası hücrelerinin integrasyon bozukluğu sonucu ortama salınan herhangi bir bileşeni saptayabilmek için gerekli test sistemleri, immunolojik yöntemlerin bulunması ile mümkün hale gelmiştir. Biyokimyasal belirleyici moleküller kas hücresi içindeki yerleşimlerine veya fonksiyonlarına göre sınıflandırılabilirler (1).

A) Hücre içi yerleşimlerine göre:

1- Sitoplazmada serbest olarak bulunan proteinler: Bunlar myoglobin (Mgb), yağ asiti bağlayan protein (FABP), kreatin kinaz (CK) ve CK-MB izoenzimi, Laktat dehidrogenaz (LDH) ve izoenzimi LDH 1, glikojen fosforilaz BB (GPBB) ve kalsiyum bağlayıcı protein S100a dır. Araştırmalar Mgb ve FABP'in CK ve LDH'ya göre daha kısa sürede tepe değere ulaştığı ve yüksek seviyede daha kısa süre kaldıklarını göstermiştir. FABP iskelet kasından daha çok kalp kasında bulunmaktadır. Kalp kasındaki derişimi iskelet kasından 5 kat daha fazladır. GPBB'de Mgb ve FABP 'le aynı özellikleri göstermiştir. Kalp kasına özgül değildir. Bir çalışmada GPBB'nin özgüllüğü geniş bir hasta grubunda analiz edilmiş ve böbrek hastalarının %8'inde, karaciğer hastalarının %46'sında, iskelet kası yaralanması olan hastaların %67'sinde yanlış pozitif sonuçlar elde edilmiştir. S100a proteini kalp dokusu dışındaki dokular tarafından da salındığı için iskelet kası hastalığı veya diğer organların hastalığı durumlarında yanlış pozitif sonuçlar artmakta, bu nedenle de çok tercih edilmemektedir.

2- Yapısal olarak bağlı proteinler: Bunlar miyozin ağır zinciri, miyozin hafif zinciri, aktin gibi kasılma sistemindeki immobilize proteinlerdir. Miyofibriler proteinlerden miyozin hafif ve ağır zinciri, troponin C, aktin, tropomyozin kalp kasına özgül değildirler.

3- Kısmen sitoplazmada serbest, kısmen yapısal olarak bağlı proteinler: Troponin T ve Troponin I çok az miktarda sitoplazmada serbest, büyük oranda da yapısal olarak bağlı bulduklarından bu gruba girerler. Troponin T ve I kalp kası, yavaş ve hızlı iskelet kaslarında farklı genler tarafından kodlanmaktadır. Bu nedenle kalp kasına özgüldürler.



Şekil 1: Koroner kalp hastalıklarının biyokimyasal belirleyicilerinin geliştirilmesi ve kullanımı zaman çizelgesi (2).

Bu belirleyicilerin hücre içi bölmelerdeki yerleşimi, molekül ağırlıkları, üçüncül yapıları ve serumdaki yarılanma ömürleri kalp kasının zedelenmesinin ardından oluşan serum konsantrasyonları değişimini belirler. Birinci gruptaki bağılı olmayan sitoplazmik proteinler dolaşımda erkenden ortaya çıkarlar.

B) Fonksiyonlarına göre:

Koroner kalp hastalıklarının tanısında çok kullanılan biyokimyasal belirleyiciler enzim ve protein belirleyiciler olmak üzere iki gruba ayrılabilirler (Şekil 1):

1- Enzim özelliği olan biyokimyasal belirleyiciler

Akut miyokard infarktüsünün (AMI) tanısında kullanılan enzim belirleyicilerden ilki 1954 yılında tanımlanan **Aspartat aminotransferaz (AST)**'dir (5). AMI'den sonraki 24 saat içinde 2-20 kat artar; 3-6 gün anormal seviyede kalır. İlk bulunduğu yıllarda kağıt kromatografisi ile tanımlanan bu enzim, daha sonra aynı araştırmacı tarafından geliştirilen hızlı bir spektrofotometrik ölçümle daha kolay tayin edilebilir hale getirilmiştir. AST ile katalizlenen reaksiyondan açığa çıkan oksaloasetat malik dehidrogenaz reaksiyonu ve redükte nikotinamid (NADH) ile birleştirilerek malat ve NAD elde edilmiştir. Bu reaksiyon spektrofotometrede 340 nm'de ışığın

absorpsiyonunun azalması ile izlenmiştir. Bu ölçüm yöntemi kofaktörlerin eklenmesi ile modifiye edilerek günümüzde de kullanılmaya devam edilmektedir (2).

AST'yi bulan aynı araştırmacılar izleyen yıl içinde **Laktat dehidrogenaz (LDH)**'i yayınladılar. LDH'nin infarktüsün ilk gününde yükseldiğini, 2. ve 3. günlerde tepe değere ulaştığını, 7. ve 11. günler içinde de normale döndüğünü gösterdiler (2). AST ve LDH kalbe daha özgül belirleyicilerin bulunması nedeni ile günümüzde modern laboratuvarlarda koroner arter hastalıklarının tanısında tercih edilmemektedirler.

Bir diğer enzim belirleyici olan **Kreatin kinaz (CK)** ilk kez 1959 yılında ilerleyici kas distrofisi olan bir hastada tanımlanmıştır. İzleyen yıl ise bu enzimin aynı zamanda AMI tanısında da kullanılabileceği bulunmuştur. İlk çalışmalar eğer kan, hastalığın başlamasından sonraki 72 saat içinde alınmışsa testin duyarlılığının %98 olduğunu göstermiştir. Hastalığın 3. gününde yüksek CK aktivitesi olan AMI'li hastaların, CK değeri normal sınırlar içinde olan hastalardan daha kötü prognoza sahip olduğu düşünülmüştür. Miyokard infarkt alanının büyüklüğünü tahmin etmede CK'nın rolü ilk kez bu gözlemlerle vurgulanmıştır. Total CK ölçüm yöntemi heksokinaz ve glukoz 6-fosfat dehidrogenaz reaksiyonları ile eşleştirilerek daha kolay yapılabılır hale

getirilmiştir. İzleyen yıllarda kan alındıktan sonra enzim aktivitesinin kaybını önlemede sistein gibi tiyo bileşikleri kullanılmaya başlanmıştır (6).

Enzim ölçümlerinin AMİ tanısı için önemi Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün bu hastalığı tanımlamak için gerekli 3 kriteri belirlemesi ile kabul edildi. Diğer iki kriter klinik öyküde göğüs ağrısı varlığı ve spesifik elektrokardiyografik bulgulardır. Enzim özelliği olmayan diğer biyokimyasal belirleyicilerin bulunması ve yaygın kullanımı ile AMİ için belirlenen bu kriterlerden laboratuvar kısmının modifiye edilmesine ihtiyaç duyulmuştur (6).

AMİ tanısında total enzim aktivite ölçümünün duyarlılığı iyi olmasına rağmen, bu belirleyicilerin özgüllüğünün idealden düşük olduğu çok erken aşamalarda anlaşılmıştır. Karaciğer, safra yolları, böbrekler ve iskelet kaslarında bozukluğu olan hastalarda yanlış pozitif sonuçlar elde edilmiştir. Kalple ilgili enzimlerin özgüllüklerini artırmak için izoenzimlerin ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir. İlk ölçümler zon elektroforezi ile yapılmıştır. Daha sonra anyon değiştirici kolon kromatografisi yöntemi kullanılmıştır (2). Günümüzde bu yöntemlerin yerini enzim aktivitesi yerine proteinin derişimini ölçen kütle ölçümleri almıştır. İzoenzim ölçümlerinin daha sonraki jenerasyonlarına bu enzimlere karşı oluşturulmuş antikorların kullanımı katılmıştır. 1970'lerin sonlarında geliştirilen immunoinhibisyon tekniğinde, antikorlar kalbe spesifik olmayan izoenzimleri inhibe etmek için kullanılmışlardır. Böylece kalbe özgü izoenzimlerin, enzim analizi için aktif olarak ortamda kalması sağlanmıştır (CK-MB ve LDH-1). CK-MB için immunoinhibisyon yöntemi spesifik değildir. Çünkü, CK-BB ve makro CK pozitif interferans yapar. Bununla beraber immunoinhibisyon ölçümü otoanalizörlere uyarlanmıştır ve günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. CK-MB AMİ tanısı için kullanılan biyokimyasal belirleyiciler içinde altın standarttır. CK izoenzimlerine ek olarak CK izoformları da ölçülmektedir (7). Serumda 3 tane CK-MM ve iki

tane CK-MB izoformu vardır. CK-MB'nin en önemli avantajı reinfarktüsü ayırt edebilmesidir. İlk miyokard infarktüsünden sonra 36-48 saat içinde normal düzeylerine dönmektedir (Tablo 1). CK-MB bazı klinik durumlarda ideal bir belirleyici değildir. Örneğin, göğüs ağrısı başladıktan sonra 36 saatin üzerinde bir zamanda hastaneye başvuran bir hastada CK-MB normal seviyelerine döndüğü için birşey saptamak mümkün olmayabilir. Ayrıca önemli iskelet kası yaralanması olan kişilerde de CK-MB düzeyleri yanlışlıkla yüksek çıkabilir. Bu CK-MB'nin %1'inin kasta bulunmasından kaynaklanmaktadır. Total CK düzeyi (500 U/L) normalin üzerinde olan hastalarda CK-MB düzeyi 5 ng/dl ise bu iskelet kası nekrozunu gösterir. Eğer, total CK düzeyi 2000 U/L'nin üzerinde ise bu yüksekliğin miyokard infarktüsünden mi yoksa iskelet kası travmasından mı olduğunu saptamak zordur (8).

2- Protein biyokimyasal belirleyiciler

AMİ tanısı için ilk kez 1970'lerin sonunda Mgb ölçümünün geliştirilmesi ile protein belirleyiciler ortaya çıkmıştır. Proteinin düşük molekül ağırlığına bağlı olarak acil servise göğüs ağrısı yakınması ile başvuran hastalarda Mgb erken tanı olanağı vermiştir. Ne yazık ki ilk ölçümler radyoaktif olduğundan çok efektif kullanılamamış, 1980'lerin sonlarına doğru Mgb için radyoaktif olmayan ölçümler geliştirilmiştir (Şekil 1). Günümüzde Mgb AMİ'nün hızlı ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Mgb AMİ ayırıcı tanısını ilk 6 saatte yapabilmektedir. Bu da CK-MB'den 3 saat daha erkendir. Tromboze koroner arterlerin açılmasında kullanılan revaskülarizasyon tedavisinin başarısını izlemede kullanılan belirleyicilerin en iyisi Mgb'dir. Fakat bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Mgb kalbe özgül değildir. Bununla beraber infarktüsün ardından diğer belirleyicilere göre daha duyarlıdır. Bu nedenle, AMİ'nün ayırıcı tanısında çok etkili olabilmektedir. Mgb hem kalp, hem de iskelet kasında bulunur. Hızlı bir kinetiğe sahiptir ve reperfüzyon için erken ve iyi bir belirleyicidir. Serum Mgb düzeyleri diğer

Tablo 1: Miyokard hasarının serumdaki biyokimyasal belirleyicileri (11)

	Miyogloblin	CK - MB	Troponin T	Troponin I
Kanda ortaya çıkışı	1 - 3 s	3 - 8 s	2 - 6 s	2 - 6 s
Tepe değere ulaşması	6 - 10 s	9 - 30 s	10 - 24 s	12 - 24 s
Kandan temizlenmesi	24 - 36 s	48 - 72 s	10 - 15 s	7 - 10 s
Duyarlılık <6s	% 70	% 45	% 44	% 56
Duyarlılık 24s	% 95	% 96	% 85	% 86

biyokimyasal belirleyicilerden daha erken kanda yükselir. Mgb nekrotik miyokarddan hızla salınır ve serum seviyeleri infarktüstü sonra 2 saat içinde yükselir, 6-9 saatte tepe değere ulaşır (Tablo 1). Mgb'in duyarlılığı, göğüs ağrısından sonraki 1 saat içinde CK, CK-MB, cTnT ve cTnI'dan daha fazladır. Mgb ve troponin I'nın seri olarak birarada bakılması ile en iyi etkinlik elde edilmiştir.

Mgb hızlı kinetiği nedeni ile nekrozun uzaması veya tekrarının izlenmesinde de kullanılır. Bu daha uzun yarı ömrü olan troponinlerle birlikte hastanın izlenmesinde çok önemlidir. Daha da ötesi,

myoglobin trombolizis veya perkütan transluminal koroner anjiyoplasti (PTCA) geçiren hastalarda koroner reperfüzyonun invaziv olmayan göstergesi olarak kullanılmaktadır.

Serum Mgb düzeylerinin AMİ ile ilişkili olmayan iskelet kası ve nöromusküler hastalıklarda, böbrek yetmezliğinde, kas içi enjeksiyonda, güçlü bir egzersizle ve değişik zehirler ve ilaçların varlığında yükselebilmesi Mgb için dezavantajdır (9-11).

En yeni protein belirleyiciler cTnT ve cTnI'dır. Bu belirleyiciler miyokard hasarı için çok özgüdürlük

Tablo 2: Koroner arter hastalıklarında biyokimyasal belirleyicilerin kullanımı için öneriler (8).

Klinik durum	Laboratuvar test seçimi
Erken dönem AMİ (göğüs ağrısının başlamasından sonra ilk 12 s içinde)	CK-MB ölçümü seçilecek testtir. Acil servise geldikten sonraki 9-12 saatlik sürede her 2-4 saatte alınan seri örnekler yeterli duyarlılık sağlar ve erken saptama ve tedaviye yardımcı olur.
Reinfarktüs	CK-MB ölçümü seçilecek testtir. Çünkü, ilk myokard infarktüsünden sonra 3-4 gün içinde CK-MB düzeyleri normale döner.
Geç dönem AMİ (göğüs ağrısı başladıktan sonraki 2 ile 14 gün arası süre)	Troponin T seçilecek testtir. Çünkü, göğüs ağrısı başladıktan sonra 14 güne kadar yüksek kalabilir. Bu nedenle, troponin T, hastaneye tipik semptomlar ve normal CK-MB seviyeleri ile başvuran hastalarda infarktüs tanısı için ideal bir geç dönem belirleyicisidir (LDH izoenzimlerinden daha iyidir).
Ameliyat veya travmadan sonra şüpheli miyokard infarktüsü	Total CK'sı 2000 U/L olan ve önemli iskelet kası zedelenmesi olan hastalarda troponin T seçilecek testtir. Çünkü, troponin T büyük çaplı iskelet kası zedelenmelerinden etkilenmez. Eğer bu durumda CK-MB düzeyleri değerlendirilmede kullanılmışsa % indeks veya % MB hesaplaması gereklidir. Beklenen değerler: <ul style="list-style-type: none"> • <1 : normal (MI düşündürmez) • >1- <2,5: belirleyici değil • > 2,5: muhtemel MI
Minör miyokard zedelenmesi	Stabil olmayan anjinalı hastalarda troponin T ölçümü önerilmiştir. Yükselmiş seviyeler hızlandırılan miyosit hasarını gösterebilir. Bu da hücre nekrozu beklentisini düşündürür.
Trombolitik tedavi	Seri CK-MB ölçümlerinin takibi tedaviden sonra miyokard reperfüzyonunun invaziv olmayan değerlendirilmesinde yardımcı olur. Başarılı reperfüzyon daha erken ve daha büyük CK-MB tepe değerine neden olur.
Revaskülarizasyon	Mgb seçilecek en iyi testtir.
Invaziv tedaviler (ör; PTCA)	Yan dal tıkanıklığını değerlendirmek için CK-MB ve troponin T'nin birarada ölçümü önerilmiştir. Basit kaçaklarda CK-MB hassas gözükme-tedir; troponin T düzeyleri ise miyositlerdeki daha önemli hasarları yansıtır.

ve başka erişkin dokularında bulunmazlar. Bu nedenle, bu belirleyicilerin kanda yükselmesi sadece kalp hasarını gösterir. Klinik çalışmalar kardiyak troponinlerin AMİ tanısı için CK-MB'ye eşdeğer olduğunu göstermiştir. Daha önemlisi cTnT ve cTnI'nın stabil olmayan anjinal hastalarda gelecekteki koroner riskleri belirlemede bir role sahip olmasıdır. Klinik çalışmalar yüksek cTnT ve cTnI düzeyi olan stabil olmayan anjinal kişilerin, kanda troponin konsantrasyonu yüksek olmayan stabil olmayan anjinal kişilere göre 5 kat daha fazla AMİ insidansına sahip olduklarını veya izleyen 4-6 hafta içinde kalple ilgili ölüme yatkın olduklarını göstermiştir. Bu çalışmalar cTnT ve cTnI'nın mikroyinfarktılar veya iskemik hasarı CK-MB veya Mgb gibi belirleyiciler veya EKG gibi daha az duyarlı tekniklerden daha farkedilir bir şekilde saptayabildiğini düşündürmektedir. Bu nedenle kardiyak troponinler koroner kalp hastalıklarının sadece tanısı için değil, takibi için de kullanılmaktadır. Troponin düzeyleri miyokard infarktüsünden sonra 3 saat içinde yükselir; 14 gün boyunca yüksek kalır (Tablo 1). Böylece duyarlılığı CK-MB ve Mgb düzeyleri normale döndükten sonra da yüksek kalmaktadır. Ancak bu durum AMİ'dan sonra gelişebilecek reinfarktüsü saptamaya da engel oluşturmaktadır (11-14). Koroner arter hastalıklarında biyokimyasal belirleyicilerin kullanımı için öneriler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Koroner arter hastalıklarının stabil olup olmadığını belirlemede kullanılan biyokimyasal testler

Stabil olmayan koroner arter plakları makrofajların birikimi, düz kas ve endotel hücrelerinde proinflamatuvar genlerin aktivasyonu ile karakterizedir. Akut faz proteinleri hastaların stabil olmayan koroner arter lezyonlarında ve kanlarında yüksek düzeyde saptanmıştır. C-reaktif protein, fibrinojen ve interlökin-6 sağlıklı insanlara göre stabil olmayan anjinal kişilerde önemli derecede yüksek bulunmuştur. C-reaktif protein ve serum amiloid A stabil olmayan anjinada prognoz açısından önem taşır (15-18). C-reaktif protein düzeylerinin prognoz açısından önemi akut miyokard infarktüsü olmayan troponin T negatif hastalarda da gösterilmiştir. Bununla beraber hem C-reaktif protein, hem kardiyak troponin T yükselmesi daha kesin bir bilgi vermektedir. Pıhtılaşma sisteminin aktivasyonunu veya fibrinolitik aktivitenin inhibisyonunu gösteren bazı değişkenler de tanımlanmıştır. Örneğin, fibrinopeptit A'nın yüksek düzeyleri yüksek risk grubunu göstermiştir.

Bununla beraber, inflamasyon ve pıhtılaşmanın aktivasyonunun biyokimyasal belirleyicileri stabil olmayan koroner arter hastalığının varlığının saptanmasında düşük özgüllükleri nedeni ile sınırlı

kullanılmaktadır. Pıhtılaşmanın aktivasyonu testlerinin analitik yöntemlerini standardize etmek zordur ve analiz öncesi problemleri önemlidir. Bu tür testlerin tanı ve izlemede ne yaygınlıkta kullanılacağı bugünkü verilerle çok kesinleşmiş değildir.

Sonuç olarak, kalple ilgili biyokimyasal belirleyicilerden AST, total LDH, LDH izoenzimleri ve total CK'nın yerini modern laboratuvarlarda Mgb, CK-MB, CK-MB izoformları ve troponinler almıştır. Troponinler altın standart olarak bilinen CK-MB'ye göre tanısal açıdan daha üstün bir performans göstermişlerdir. Mgb nekrozun başlamasının anlaşılması veya reperfüzyonun izlenmesinde seçilecek en iyi belirleyicidir. Son yıllarda Mgb, CK-MB, cTnT ve cTnI için "Point-of-Care" hasta başı testi (POCT) cihazları yapılmıştır. Bunlarla hasta başında, 15 dak. gibi kısa bir süre içinde, daha ucuzca, çok az miktarda kanla bu testleri yapmak mümkün hale gelmiştir. POCT acil servislerde, yoğun bakım ünitelerinde, göğüs ağrısı değerlendirme merkezlerinde kullanılmaya başlanmıştır. Böylece test isteme, örnek alma ve laboratuvara gönderme, laboratuvarıdan sonuç bekleme gibi aşamalar ortadan kaldırılarak tanıya daha hızlı ulaşılabilmektedir (19, 20).

KAYNAKLAR

1. Hartmann F, Kampmann M, Frey N, Müller-Bardorff M, Katus HA. Biochemical markers in the diagnosis of coronary artery disease. Eur Heart J 1998;19(Suppl N): N2-N7.
2. Wu AHB. Cardiac Markers: from enzymes to proteins, diagnosis to prognosis, laboratory to bedside. Ann Clin Lab Sci 1999;29(1): 18-25.
3. Henderson AR. An overview and ranking of biochemical markers of cardiac disease. Strengths and limitations. Clin Lab Med 1997;17: 625-54.
4. Bhayana V, Henderson AR. Biochemical markers of myocardial damage. Clin Biochem 1995;28: 1-29.
5. LaDue JS, Wroblewski F, Karmen A. Serum glutamicoxaloacetic transaminase activity in human acute transmural myocardial infarction. Science 1954;120: 497-500.
6. Wu AHB. Biochemical markers of cardiac damage: from traditional enzymes to cardiac-specific proteins. Scand J Clin Lab Invest 1999;59(Suppl 230): 74-82.

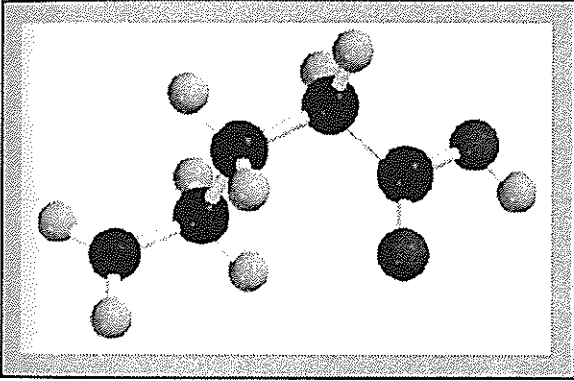
7. Wu AHB. Creatine kinase isoforms in ischemic heart disease. *Clin Chem* 1989;35: 7-13.
8. Mercer DW. Role of cardiac markers in evaluation of suspected myocardial infarction. *Postgrad Med* 1997;102(5): 113-22.
9. Plebani M, Zaninotto M. Diagnostic strategies in myocardial infarction using myoglobin measurement. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl N): N12-N15.
10. Panteghini M. Standardization activities of cardiac marker damage: the need of a comprehensive approach. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl N): N8-N11.
11. Brewer DE. Diagnostic testing. *Cardiovasc Dis* 2000;27(5): 785-802.
12. Chappelle JP. Cardiac troponin I and troponin T: recent players in the field of myocardial markers. *Clin Chem Lab Med* 1999;37(1): 11-20.
13. Collinson PO. Troponin T or Troponin I or CK-MB (or none?). *Eur Heart J* 1998;19(Suppl N): N16-N24.
14. Panteghini M. Present issues in the determination of troponins and other markers of cardiac damage. *Clin Biochem* 2000;33(3): 161-66.
15. Fyfe AI, Rothenberg LS, De Beer FC, Cantor RM, Rotter JI, Lysis AJ. Association between serum amyloid A proteins and coronary: evidence from two distinct arteriosclerotic processes. *Circulation* 1997;96: 2914-9.
16. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation* 1994;90: 775-8.
17. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331: 417-24.
18. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997;349: 462-6.
19. Hudson MP, Christenson RH, Kristin Newby L, Kaplan AL, Magnus Ohman E. Cardiac markers: point of care testing. *Clin Chim Acta* 1999;284: 223-37.
20. Plebani M, Zaninotto M. Cardiac markers: centralized or decentralized testing? *Clin Chem Lab Med* 1999;37(11/12): 1113-7.

GABA metabolizması bozuklukları

Dr. Turgay Coşkun

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Profesörü

Gamma-aminobütirik asit (GABA) protein yapısına girmeyen nonesansiyel bir amino asit olup memeli santral sinir sisteminin temel inhibitör nörotransmitörüdür (Şekil 1). Sadece beyinde değil aralarında karaciğer ve böbreğin de bulunduğu nöral olmayan dokularda da GABA bulunur.



Şekil 1. GABA'nın üç boyutlu yapısı

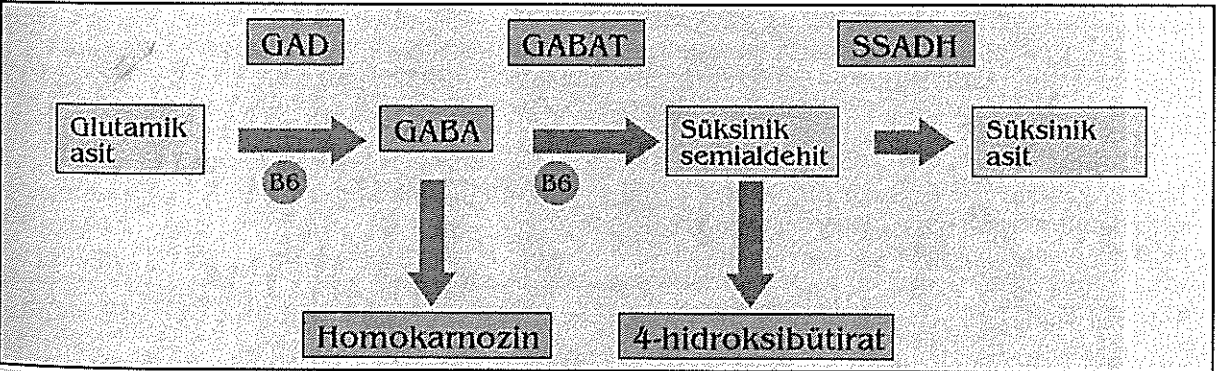
Glutamik asitten glutamik asit dehidrogenazın (GAD) katalizlediği bir reaksiyonla sentezlenir. Pütresinden de sentez edilebilir. GABA'nın trikarboksilik asit siklusu ile sonuçlanan katabolizmasında ise GABA transaminaz (GABA-T) ve süksinik semialdehid dehidrogenaz (SSADH) enzimleri rol oynar (1,2) (Şekil 2).

GABA metabolizması yoğun olarak araştırılan bir konu olmasına karşın klinik açıdan biraz ihmal edilmiştir (2). Bunun bir nedeni beyin omurilik sıvısında (BOS) GABA ölçümünde karşılaşılan güçlüklerdir.

GABA metabolizması ile ilgili olarak bugüne kadar tanımlanan bozukluklar:

- 1) Pridoksine bağımlı konvulsiyonlar (glutamik asit dehidrogenaz, (GAD) eksikliği?)
- 2) GABA transaminaz (GABA-T) eksikliği
- 3) Süksinik semialdehid dehidrogenaz (SSADH) eksikliği ve
- 4) Homokarnozinozistir.

Yukarıdaki bozukluklardan sadece GABA transaminaz ve süksinik semialdehid dehidrogenaz enzimlerinin eksikliği gösterilebilmiştir (1).



Şekil 2. γ-aminobütirik asit (GABA) sentez ve katabolizması

GAD: glutamat dekarboksilaz, B6: vitamin B6, GABA-T: GABA transaminaz,
SSADH: süksinik semialdehid dehidrogenaz

Konvulsiyonu pridoksine yanıt veren hastalar dolayısı ile glutamik asit dehidrogenaz eksikliği, organik asit incelemesinde bulgu vermesi dolayısı ile de SSADH eksikliği vakaları daha çok tanımlanmaktadır. GABA transaminaz eksikliği ve homokarnozinosisi olan hastalarda ise sadece BOS'da metabolit birikimi olduğundan tanımlanan vaka sayısı daha azdır (1).

Pridoksine yanıt veren konvulsiyonlar (glutamik asit dekarboksilaz eksikliği?)

Glutamik asit dekarboksilaz eksikliğinde alışlagelmiş antikonvulsanlara yanıt vermeyen nöbetler pridoksine dramatik yanıt verir (10-100 mg/gün) ve devamlı pridoksin verilmesi gerekir (1-4). GAD enziminin eksik olduğuna işaret eden verilerin elde edildiği bir çalışma rapor edilmişse de bu eksikliği doğrudan kanıtlayan bir enzimatik çalışma yoktur. Böbreklerde gösterilen bu enzim eksikliğinin beyin için ne kadar geçerli olduğu tartışmalıdır. Hastalarda vitamin B6 eksikliği de gösterilememiştir (1,5).

Otopsi çalışmasında bir hastanın beyin dokusunda, bir hastanın da BOS'unda GABA düşük bulun-

muştur (1). Glutamik asit dehidrogenaz enziminin kofaktörü pridoksindir. Bu vakalarda enzime kofaktör bağlanmasında bozukluk olduğu düşünülmektedir. Enzimin 65 ve 67kDa luk iki farklı moleküler ağırlıkta şeklinin olduğu ortaya konulmuştur. 65 kDa ağırlıkta olan enzim insülin bağımlı diabet ve "stiffman" sendromu ile ilişkilili bulunmuştur (1).

Bazı klinik ve biyokimyasal özellikler dikkate alınarak pridoksine yanıt veren konvulsiyon (GAD eksikliği?) tanısı konulabilir (1) (Tablo 1).

Konvulsiyonlar fokal veya multifokal klonik, myoklonik özelliktedir ve status gelişebilir. İntrauterin başladığında ise mekonyumla boyanma, hipotoni ve fetal distres eşlik eder. Sık tekrarlayan konvulsiyonlar tedavi edilmediğinde mental gerilikde görülür (4).

Kalıtımı otozomal resesif olup kromozomal lokusu 2q31 dir (3).

GABA transaminaz eksikliği

GABA transaminaz GABA'nın süksinik aside dönüştürüldüğü reaksiyonu katalizler. Kofaktör olarak pridoksal fosfata gereksinimi vardır (1,2).

TABLO 1. Pridoksine bağımlı nöbetlerin klinik ve biyokimyasal özellikleri ve tedavisi (1)

Klinik

Tipik

Konvulsiyonların doğumdan önce veya hemen sonra başlaması
Pridoksine dramatik yanıt
Diğer antikonvulsanlara direnç
Devamlı tedaviye gereksinim
Pridoksin eksikliğinin bulunmaması

Atipik

Konvulsiyonların daha geç ortaya çıkması
Pridoksin kullanmadan uzun (≈ 5 ay) konvulsiyonsuz dönemler olması
Bazı hastalarda daha yüksek dozda pridoksine gereksinim
Görülme sıklığının yüksek olması

Biyokimyasal

Beyinde (bir hastada postmortem) ve BOS'da (bir hasta) GABA düşüklüğü
BOS homokarnozin düzeyleri konusunda veri yoktur
GAD'ın kofaktör bağlayan bölgesinde bozukluk?

Tedavi

Maksimum pridoksin etkili dozu 10-100 mg/gün p.o. arasında değişmektedir.
Parenteral tedaviyle dakikalar, oral verildiğinde birkaç saat içinde konvulsiyonlar kontrol altına alınır.
Tek doz 2-5 gün kadar etkisini sürdürür.
Tedavi kesildiğinde konvulsiyonlar yeniden başlar
İntrauterin konvulsiyon şüphesi varsa anneye pridoksin verilmesi (100 mg/gün) etkili olur.

Belçika'da biri kız, diğeri erkek Flaman kökenli kardeşlerde tanımlanmıştır. Ağır psikomotor retardasyon, hipotoni, hiperrefleksi, konvulsiyon, lineer büyümede hızlanma, (Tablo II) erkek kardeşin beyininde lökodistrofi saptandı. Plazma ve BOS'da beta alanin ve serbest GABA artmıştı. Total GABA, tanımlanamayan GABA bileşikleri ve homokarnozinin

BOS'ndaki düzeyleri yüksekti. Açlıkla büyüme hormonu artışı GABA'nın büyüme hormonunu arttırıcı etkisiyle açıklandı ve lineer büyümenin artışı açıklayan bir bulgu idi. Karaciğer biyopsisi ve lökositlerde enzim eksikliği gösterildi (Tablo III). Bu enzim deri fibroblastları ve amniositlerde bulunmamaktadır (1, 6-9).

Bu hastaların en belirgin fenotipik bulguları psikomotor retardasyon, hipotoni, hiperrefleksi, letarji ve dirençli konvulsiyonlar idi (6,7) (Tablo II).

Bugüne kadar SSADH eksikliği 150 den fazla,

glutamik asit dekarboksilaz eksikliği olabilecek 100 den fazla vaka bildirilmiş olmasına karşın GABA-T için başka bir vaka bildirilmemiş olması bu hastalığın nadir olduğuna işaret etmektedir. Tanımlanan hasta sayısının az oluşunun diğer olası nedenleri: (1) Her iki hastanın da hayatın erken dönemlerinde ölmeleri bu vakaların bazılarının intrauterin olarak veya doğumdan hemen sonra teşhis edilemeden öldükleri fikrini ortaya çıkarmıştır (2). Konvulsiyonlu her hastanın BOS'nda GABA düzeyi ölçümü yapılmamaktadır. (3) Ayrıca BOS'nda hafifçe artmış GABA düzeylerini saptamak güçtür. (4) GABA-T aktivitesi dokuya özgü olabilir ve lökositlerde normal bulunabilir (8).

GABA-T eksikliği artmış GABA konsantrasyonlarının santral sinir sistemi üzerindeki etkilerini araştırabilmek için iyi bir model oluşturmaktadır.

TABLO 2. GABA-T eksikliği olan 2 hastanın kardinal klinik ve nörolojik görüntüleme bulguları (8)

Bulgu	1. Hasta	2. Hasta
Letarji	+	+
Konvulsiyon	+	+
Psikomotor retardasyon	+	+
Tiz sesle ağlama	+	+
Hipotoni	+	+
Hiperrefleksi	+	+
Lineer büyümede hızlanma	+	-
Anormal EEG/MRI/CT	+*	+**

* EEG: epileptik deşarjlar; CT: ventriküllerde, sisternalarda ve kortikal sulkuslarda genişleme; MRI: lökodistrofi

** EEG: "burst" supresyon; MRI: korpus kallozum agenezisi, serebellar hipoplazi.

TABLO 3. GABA-T eksikliği olan iki hastanın metabolik bulguları (8)

	1. Hasta		2. Hasta		
	Plazma	BOS	Plazma	BOS	İdrar
Total GABA µmol/L	2.9 k:<0.5	58 k:<10.2	90	113	2635 k:<300
Homokarnozin µmol/L	-	23 k:<9	-	-	47 k:<14
β - alanin µmol/L	23 k:<12	0.48 k:<0.1	-	-	0 k:<136
GABA-T aktivitesi	0.25 ± 3.2 (R: 0-0.8) k:27.5 ± 3.2 (R:7.7 -74)		7.3 ± 0.7 (R: 4.7 - 8.3)		

Enzim aktivitesi lenfoblastlarda ölçüldü: ortalama ± standart hata

BOS: beyin omurilik sıvısı, GABA-T: gamaaminobütirik asit transaminaz

k: kontrol, R: range.

Birinci vakanın DNA örneğinde 220 pozisyonunda arjinin yerine lizin geldiği saptanmıştır. Bu değişikliğin enzimin aktif bölgesi ile ilgili olduğu ve enzim aktivitesini çok düşürdüğü tahmin edilmektedir (8).

Bu enzimi kodlayan bölge 16. kromozom üzerinde (16p13.3) ve genetik geçişi otozomal resesiftir (6).

Bilinen bir tedavisi yoktur. Enzimin kofaktörü olan pridoksinle birlikte non-kompetitif bir GABA antagonisti olan pikrotoksin birlikte denenmiş ve başarılı sonuç alınamamıştır (2).

Süksinik semialdehid dehidrogenaz eksikliği (4-hidroksibütirik asidüri)

Süksinik semialdehid dehidrogenaz GABA yıkım yolunda süksinik semialdehidten süksinik asit sentez basamağını katalizler (1,2).

Süksinik semialdehid dehidrogenaz eksikliği 4-hidroksibütirik asidüri olarak da bilinir. İlk kez 1981 yılında Jakobs ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Enzim eksikliği nedeni ile biriken süksinik semialdehid, 4-hidroksibütirat dehidrogenaz ile 4-hidroksibütirik aside (4HB) dönüşür (1,2,9,10).

Entellektüel, motor, konuşmada ve dil gelişiminde gecikme vardır. Hastaların çoğu hipotonik ve ataksiktir. Ataksi yaşla birlikte düzelleme gösterir (10-18). Hasta çocuklar genellikle 2 yaşından sonra bulgu verir (12).

Başlıca bulguları psikomotor retardasyon, hipotoni, ataksi, koreoatetoz ve değişik derecelerde mental retardasyondur (9-18). Tek bulgusu gelişme geriliği olan bir vaka da bildirilmiştir (10) (Tablo 4). Vakaların yaklaşık %50 si Akdeniz ülkelerinden rapor edilmiştir (13).

TABLO 4. Süksinik semialdehid dehidrogenaz eksikliğinin klinik ve laboratuvar bulguları (10)

Nörolojik:	Hafif mental retardasyon Şiddetli ataksi Güçsüzlük olmadan belirgin hipotoni
Laboratuvar:	SSADH eksikliği 4-hidroksibütirik asidüri Glisinüri
Kalıtım:	Otozomal resesif

Bugüne kadar 150 den fazla hasta bildirilmiştir (10). Fenotipik bulgular bir aileden diğerine ve aynı ailenin hasta çocukları arasında değişiklik gösterir (14,16,18). Jakobs ve arkadaşları 1993 yılında o zamana kadar rapor edilmiş hastaların klinik, bi-

yokimyasal ve enzimatik bulgularını özetlemişlerdir (1) (Tablo 5).

TABLO 5. Bir seride SSADH eksikliği olan vakaların klinik, biyokimyasal ve enzimatik bulguları (1)

Klinik prezentasyon

(25 hasta)

Psikomotor retardasyon	25
Konuşma gecikmesi	21
Hipotoni	16
Ataksi	16
Hiporefleksi	12
Konvulsiyon	8
Agresif davranış	6
Hiperkinezi	5
Okulomotor praksi	4
Makrosefali	5
"Ragged red fiber"la birlikte myopati	2
Koreoatetoz	2
Nistagmus	2
Konjunktival telenjektaziler	2
Bilateral globus pallidusta anormallik	2

*Sadece bu iki hastada kas biyopsisi yapıldı.

Saptanan metabolitler (31 hasta)

4- hidroksibütirik asit	29
3,4 dihidroksibütirik asit	10
Glisin (İdrar, plazma, BOS)	8
4,5 dihidroksibütirik asit	7
3-okzo-4-hidroksibütirik asit	5
2,4-dihidroksibütirik asit	5
Glikolik asit	5
3- hidroksipropionik asit	4
Glutarik asit	4
Adipik asit	4
Suberik asit	4
Süksinik semialdehid	2
Homovanillik asit	2

SSADH aktivitesi (21 hasta)

Hücre tipi	Hasta sayısı	Rezidüel aktivite
Lenfosit	16	%0-19 (Ort.%4)
Lenfoblast	21	%0-6 (Ort.%2)

Genetik geçişi otozomal resesif, kromozomal lokusu 6p22 dir (10). Amniyon sıvısında metabolit ve amniotik hücrelerde enzim aktivitesi ölçümü ile prenatal tanısı mümkündür (1).

Teşhis idrarda 4-hidroksibütirik asit atılımının arttığına gösterilmesi ile konulur (2-800 kat) (11). Yaşla birlikte itrahta azalma bildirilmektedir. Bunun nedeni yaşla birlikte kreatinin itrahtının artması veya beyin/vücut kitlesi oranının azalması olabilir (1,2). Yenidoğan döneminde 4HB itrahi düşük olabileceğinden dikkatli olunmalı ve teşhiste daha hassas yöntemler kullanılmalıdır (12). Temel bulgular olan entellektüel, motor ve dil gelişiminde gerilik ve açıklanamayan hipotoniden iki veya daha fazlası bulunan hastalarda bu inceleme yapılmalıdır (14). Bulgu ve semptomlarının nonspesifik olması dolayısı ile organik asit analizi yapılmadığı takdirde teşhisi atlanabilir. Bazı vakalar bu nedenle başlangıçta serebral palsy ve frajil X sendromu tanısı almışlardır (14). MRI da globus pallidus ta hiperintens sinyaller rapor edilmiştir (15). Enzimin eksikliği lenfoblast ve fibroblastlarda gösterilebilir (14).

Tedavide klinik bulgu ve semptomların ortaya çıkmasından sorumlu tutulan 4-hidroksibütirik asit birikimini azaltmak için SSADH basamağından bir önceki basamağı katalizleyen GABA-T nin irreversibl inhibitörü olan vigabatrin (8-vinil GABA; 4-amino-5-heksanoik asit; Sabril) (doz: 40-100 mg/kg/gün) kullanılmaktadır (1,13,17). Vigabatrin tedavisinin serilerin %35 inde etkili olduğu görülmektedir (11). Bazı hastalarda vigabatrin başlandıktan sonra semptomlarda şiddetlenme ve generalize nöbetler görülmüştür (14,16). Vigabatrin kullanımı sonrası konvülsiyonların ortaya çıkış mekanizması bilinmemektedir. Bu nedenle, SSADH eksikliği olan hastalara vigabatrinin düşük dozlarda başlanması, hastanın klinik durumu ve EEG si kontrol edilerek dozun yavaş yavaş artırılması önerilmektedir (15). Vigabatrin santral sinir sisteminde GABA-T yi inhibe edebilir fakat periferik organlardaki GABA-T üzerindeki kısıtlı inhibitör etkisinden dolayı beyine 4-hidroksibütirik asit akımı devam eder, bu da vigabatrinin tedavideki etkinliğini kısıtlar (14,16). Vigabatrine değişken yanıt genetik ve enzimatik düzeyde hastalığın heterojenitesinin bir göstergesi olabilir. Karnitin düzeyi düşük bulunanlarda karnitin verilmesi gerekebilir (14).

Pediatrist ve pediatrik nörologlar SSADH eksikliğini sebebi izah edilemeyen mental retardasyonların incelenmesi sırasında ayrıntı tanıda hatırlarda tutmalıdırlar (14).

Homokarnozinozis

Beyine özgü L-histidin ve GABA dan oluşan bir dipeptittir. Fizyolojik rolü henüz bilinmemektedir. Norveçte iki erkek bir kız kardeşte ve annelerinde

BOS homokarnozin konsantrasyonu 20 kat artmış bulundu (50-75 mmol/L, n:< 3 mmol/L). İdrarlarında karnozin itrahi artmış olmasına karşın BOS karnozininde artma saptanmadı. Her üç kardeşte de spastik parapleji, mental retardasyon ve retinal pigmentasyon vardı (Tablo 6). Daha sonra incelenen spastik parapleji hastalarda aynı bulguya rastlanmadı. Bu kardeşlerin benzeri biyokimyasal bulgulara sahip annelerinde fenotipik bulgu yoktu. Homokarnozinaz aktivitesi normal insan dokularında tatmin edici bir şekilde gösterilememiştir. Karnozinaz aktivitesi gösterilebilmiş ve homokarnozin artışı olmadan nörolojik bulgularla seyreden serum karnozinaz eksikliği tanımlanmıştır. Her üç hastanın da BOS karnozinaz aktivitesi normaldi. Homokarnozinozisteki belirtiler karnozin eksikliğinde görülenleri taklit etse de üç kardeşin BOS larında karnozin artışı olmadığından farklı bir antite olarak görünmektedir. Serum karnozinaz aktivitesi ile homokarnozis arasındaki ilişki tam olarak anlaşılammıştır. Klinik nörolojik bulgular değişmese de hastalara histidinden fakir diyet verildiğinde BOS, plazma ve idrar histidin düzeylerinde %90, BOS homokarnozin düzeylerinde %70 azalma olduğu gösterildi (18). Sadece bir ailede tanımlanmış olduğundan bu hastalıkla ilgili bilgilerimiz henüz kısıtlıdır.

TABLO 6. Homokarnozisin klinik ve laboratuvar bulguları (18)

Gözler:	Retinal pigmentasyon
Nörolojik:	Spastik parapleji Mental retardasyon
Laboratuvar:	Artmış homokarnozin Beyinde homokarnozinaz eksikliği Serum karnozinaz eksikliği
Kalıtım	Otozomal resesif

KAYNAKLAR

1. Jakobs C, Jaeken J, Gibson KM. Inherited disorders of GABA metabolism. J Inher Metab Dis 1993;16:704-15.
2. Jaeken J, Casaer P, Haeghele KD, Schechter PJ. Review: normal and abnormal central nervous system GABA metabolism in childhood. J Inher Metab Dis 1990;13:793-801.
3. Glutamate decarboxylase deficiency. <http://www.ncbi.nlm.gov/htbin-post/Omim> (entry no. 605363).

4. Pyridoxine deficiency
<http://www.icondata.com/health/pedbase/files/PVRIDOXI.HTM>
5. Yoshida T, Tada K, Arakawa T. Vitamin B 6 - dependency of glutamic acid decarboxylase in the kidney from a patient with vitamin B 6 dependent convulsion. *Tohoku J Exp Med.* 1971;104:195-8.
6. GABA transaminase deficiency.
<http://www.ncbi.nlm.gov/htbin-post/Omim> (entry no. 137150).
7. Jaeken J, Casaer P, de Cock P, et al. Gamma-aminobutyric acid-transaminase deficiency: a newly recognized inborn error of neurotransmitter metabolism. *Neuropediatrics* 1984;15:165-9.
8. Medina-Kauwe LK, Tobin AJ, De Meirleir L, et al. 4-Aminobutyrate aminotransferase (GABA-transaminase) deficiency. *J Inherit Metab Dis* 1999; 22:414-27.
9. Jakobs C, Bojasch M, Monch E, Rating D, Siemens S, Hanefeld F. Urinary excretion of gamma-aminobutyric acid in a patient with neurological abnormalities. The probability of a new inborn error of metabolism. *Clin Chim Acta* 1981; III:169-78.
10. Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. <http://www.ncbi.nlm.gov/htbin-post/Omim> (entry no. 271980)
11. Anonymous. Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *Arch Dis Child* 1998;78:32.
12. Pitt JJ, Hawkins R, Cleary M, Eggington M, Thorburn DR, Warwick L. Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency: low excretion of metabolites in a neonate. *J Inherit Metab Dis* 1997;20:39-42.
13. Uziel G, Bardelli P, Pantaleoni C, Rimoldi M, Savoirdo M. 4-Hydroxybutyric acid uria: clinical findings and vigabatrin therapy. *J Inherit Metab Dis* 1993;16:520-2.
14. Gibson KM, Christensen E, Jakobs C, et al. The clinical phenotype of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency (4-hydroxybutyric aciduria): case reports of 23 new patients. *Pediatrics.* 1997;99:567-74.
15. Matern D, Lehnert W, Gibson KM, Korinthenberg R. Seizures in a boy with succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency treated with vigabatrin (gamma-vinyl-GABA). *J Inherit Metab Dis* 1996;19:313-8.
16. Gibson KM, Doskey AE, Rabier D, Jakobs C, Morlat C. Differing clinical presentation of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency in adolescent siblings from Lifu Island, New Caledonia. *J Inherit Metab Dis* 1997;20:370-4.
17. Gibson KM, Jakobs C, Ogier H, et al. Vigabatrin therapy in six patients with succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 1995;18:143-6.
18. Peters H, Cleary M, Boneh A. Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency in siblings: clinical heterogeneity and response to early treatment. *J Inherit Metab Dis.* 1999;22:198-9.
19. Homocarnosinosis.
<http://www.ncbi.nlm.gov/htbin-post/Omim> (entry no. 236130).
20. Sjaastad O, Berstad J, Gjesdahl P, Gjessing L. Homocarnosinosis. 2. A familial metabolic disorder associated with spastic paraplegia, progressive mental deficiency, and retinal pigmentation. *Acta Neurol Scand* 1976;53:275-90.
21. Sjaastad O, Gjessing L, Berstad JR, Gjesdahl P. Homocarnosinosis. 3. Spinal fluid amino acids in familial spastic paraplegia. *Acta Neurol Scand* 1977;55:158-62.

Cefizox® IM/IV-IM

Seftizoksım sodyum

ENFEKSİYON TEDAVİSİNDE DESTEĞİNİZ TAM OLMALI



KISA ÜRÜN BİLGİSİ: FORMÜLÜ: Her flakonda, 500 mg veya 1 g seftizoksım aktivitesine eşdeğer miktarda steril, ariprojen sodyum seftizoksım. Her çözücü ampulde, 2 veya 3 mL enjeksiyonluk suda % 0.5 lidokain hidroklorür ve sodyum hidroksit (pH'ı 5.0-7.0'ye ayarlanacak miktarda) bulunur. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** Intramüsküler yoldan kullanılmak üzere hazırlanmış, steril, ariprojen, yarı sentetik, geniş spektrumlu, beta-laktamaz enzimlerine dirençli, sefalosporin grubundan bir antibiyotiktir. **ENDİKASYONLARI:** Alt solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, gonore, karın-çi enfeksiyonları, septisemi, derinin yüzeysel ve derin enfeksiyonları, kemik ve eklemler enfeksiyonları, menenjit. **KONTRENDİKASYONLARI:** Cefizox® 500 mg ve 1 g IM. sefalosporin türü antibiyotiklere ve lokal anesteziyelere aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır. **UYARILAR/ÖNEMLER:** Cefizox® IM. tedavisine başlamadan önce, hastanın daha önce sefalosporinlere, penisilinlere ya da başka ilaçlara aşırı duyarlılık reaksiyonu gösterip göstermediği araştırılmalıdır. Penisiline aşırı duyarlı olan hastalarda bu preparat büyük bir dikkatle kullanılmalıdır. Herhangi bir maddeye ve özellikle ilaçlara alerjik olan hastalara antibiyotik verilirken dikkatli olunmalıdır. Akut aşırı duyarlılık reaksiyonlarında adrenalin uygulanmalı ve diğer acil önlemlere başvurulmalıdır. Bütün geniş spektrumlu antibiyotiklerde olduğu gibi, Cefizox® IM.'de mide-barsak hastalığı, özellikle kolit geçirmiş hastalara dikkatle uygulanmalıdır. Seftizoksımın uygulanmasına bağlı olarak hemolitik anemi ve şok görülebilir. Gebe kadınlar üzerinde yeterli ve kontrollü bir inceleme bulunmadığından bu ilaç gebelikte yalnızca kesinlikle gerekli durumlarda kullanılmalıdır. Doğum süreci ve doğum sırasında Cefizox® IM. kullanımının güvenliliği kanıtlanmamıştır. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Genelde iyi tolere edilir. %5'den düşük olmak üzere kızartı, Cefizox® IM. düşük konsantrasyonlarda anne sütü yoluyla atılır. Emziren kadına Cefizox® IM. uygulanırken dikkat gösterilmelidir. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Cefizox® IM. yalnız intramüsküler yoldan kullanılır. Damar içine uygulanmaz. **ERİŞKİNLER:** Ortalama doz 8-12 saatte bir 1-2 gramdır. Uygun dozaj, hastanın durumuna, enfeksiyonun şiddetine ve etken mikroorganizmanın duyarlılığına göre belirlenir. **PEDİATRİK KULLANIM:** Cefizox® IM. 6 ayıktan büyük çocuklara günde 50 mg/kg 2 veya 3 eşit dozda uygulanır. **ILAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER:** Diğer sefalosporinler ve aminoglikozitlerle birlikte kullanıldığında nefrotoksik reaksiyonlar bildirilmiştir. **SAKLAMA KOŞULLARI:** Cefizox® IM. aşırı ışıktan korunmalı ve 30°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Sulandırıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır. Ancak hemen kullanmak mümkün değilse oda sıcaklığında 12 saat, buzdolabında (2°C-8°C) 48 saat saklanabilir. **TİCARİ ŞEKLİ:** Cefizox® 500 mg IV/IM. Enjektabl Flakon: 500 mg seftizoksım aktivitesine eşdeğer miktarda steril, ariprojen sodyum içeren 1 flakon ile 2 mL enjeksiyonluk su içeren 1 adet çözücü ampul bulunan ambalajlarda. Cefizox® 1 g IV/IM. Enjektabl Flakon: 1 g seftizoksım aktivitesine eşdeğer miktarda steril, ariprojen sodyum içeren 1 flakon ile 3 mL enjeksiyonluk su içeren 1 adet çözücü ampul bulunan ambalajlarda. Cefizox® 500 mg IM. Enjektabl Flakon: 500 mg seftizoksım aktivitesine eşdeğer miktarda steril, ariprojen sodyum içeren 1 flakon ile 2 mL enjeksiyonluk suda %0.5 lidokain hidroklorür içeren 1 adet çözücü ampul bulunan ambalajlarda. Cefizox® 1 g IM. Enjektabl Flakon: 1 g seftizoksım aktivitesine eşdeğer miktarda steril, ariprojen sodyum içeren 1 flakon ile 3 mL enjeksiyonluk suda %0.5 lidokain hidroklorür içeren 1 adet çözücü ampul bulunan ambalajlarda. 13.01.2000 tarihi itibarı ile Cefizox® 500 mg IM. ve IV/IM. perakende satış fiyatı: 2.394.000 TL. Cefizox® 1 g IM. ve IV/IM. perakende satış fiyatı: 4.282.000 TL. Reçete ile satılır.

Fujiwara Pharmaceutical Co., Ltd.
Osaka, Japan
Türkiye'den getirilmiştir.

Ruhsat sahibi ve üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç

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

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

İlçEczacıbaşı

BİRİNCİ BASAMAK

Öksürüklü çocuğa yaklaşım

Dr. Ayhan Göçmen¹, Dr. Deniz Anadol²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Göğüs Hastalıkları Ünitesi Profesörü¹, Yardımcı Doçenti²

Öksürük, hem trakeobronşial sistemin zararlı maddelerden korunmasını, hem de kan, pü, nekrotik madde gibi endojen sekresyon veya diğer maddelerin dışarı atılmasını sağlayan ve aspirasyonu önlemeye yarayan bir savunma mekanizmasıdır (1). Nörofizyoloji, respiratuar ve üst solunum yolu kaslarının fonksiyonu, akciğer mekaniği ve sıvı dinamiğinin integrasyonu sonucu öksürük meydana gelmektedir. Farinks ve terminal bronşioler arasında yerleşmiş olan öksürük reseptörlerinden çıkan bir stimulus, glossofaringeal ve vagus sinirleriyle postta bulunan öksürük merkezine taşınır. Efferent sinyaller, buradan çıkarak vagus, frenik ve spinal motor sinirlerle larinks, diafram ve göğüs duvarı ve abdomendeki ekspiratuar kaslar gibi efektör dokulara giderek öksürüğü ortaya çıkarır, ayrıca, korteksin etkisiyle istemli olarak başlatılabilir ya da baskılanabilir (2,3).

Öksürük pediatriye çok sık rastlanan bir başvuru şikayetidir; sıklıkla solunum sisteminde irritasyon veya inflamasyon sonucu ortaya çıkar. En az 3 hafta, sıklıkla 6 hafta veya daha uzun süren öksürük "kronik öksürük" olarak adlandırılır (2,4). Bu durum, hastayı, ailesini ve hekimi çoğu zaman huzursuz kılmaktadır. Yapılan bir çalışmada, kronik öksürük 7-15 yaş arasındaki şehirde yaşayan çocukların %7-10'unda saptanmıştır (5). Çocuklarda kronik öksürüğün en sık nedenleri postnazal akıntı, astma ve gastroözefagial reflüdür (GER) (6). Akut ve geçici öksürüğün ise en sık nedeni üst solunum yolu enfeksiyonudur (1).

Çocuklarda kronik öksürüğe yol açan birçok neden bulunur. Çoğu zaman iyi bir hikaye, fizik muayene ve laboratuvar çalışma ile buna yol açan nedenin bulunması mümkündür.

Hikaye

Dikkatli alınacak bir hikaye, öksürüğün nedenini saptamakta önemli bir rol oynar. Öncelikle semptomların süresi, öksürüğün akut mu yoksa kronik mi olduğu hakkında yeterli bilgiyi verir. Hastanın yaşı da tanı açısından önemli bir ipucudur. Konjenital hastalıklar sıklıkla yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde ortaya çıkar; bu malformasyonlar bebekte aspirasyona yol açabilir. Yine, Klamidya, konjenital viral enfeksiyonlar gibi bazı enfeksiyonlar bu yaş grubu için spesifiktir. Pasif sigara içimi, özellikle bu yaş grubundaki çocukları daha ciddi olarak etkilemektedir. Astma ise altı aylıktan küçük çocuklarda çok nadir olarak karşımıza çıkmaktadır. Kistik fibrozis, süt çocukluğu döneminde kendini çoğunlukla öksürükle belli etmektedir. Tüberküloz, bu yaş grubunda konjenital ya da kazanılmış olabilir; miliar tüberküloz olma riski ise süt çocukluğunda diğer yaşlara göre daha yüksektir (4). Atopik hastalıklar, okul öncesi yaş grubunda daha sıklıkla ortaya çıkar. Bu yaş grubunda öksürük, astma, sinüzit veya rinit sonucunda ortaya çıkar. Çocuğun yaşı arttıkça yabancı cisim aspire etme olasılığı da artar. Yine bu yaş grubunda belirgin hale gelen tonsil ve adenoid hipertrofisi aspirasyon ya da üst solunum yolu sekresyonlarının artmasına yol açar. Çocukların okul öncesi çağda sosyal aktivitelerinin artmaya başlamasıyla üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme riskleri de artmaktadır. Okul çağı yaş grubunda ise (5-12 yaş) yabancı cisim aspirasyonu insidansı azalır. Spor gibi fiziksel aktiviteler arttığı için astma ya da kistik fibrozis belirgin hale geçebilir. Psikojenik öksürük, bu dönemde daha geç olarak ortaya çıkar. Adölesan yaş grubunda ise primer sigara içimi prevalansı artar.

TABLO 1. Çocuklarda kronik öksürük nedenleri

Süt çocukluğu:

Solunum yolu enfeksiyonu (Klamidya, Bordatella pertussis, Pneumocystis carinii)
 (postinfeksiyöz nedenler: RSV, parainfluenza virus, adenovirus, Ureaplasma)
 Solunum yolu hiperreaktivitesi/ astma
 Aspirasyon/gastroözefagial reflü
 Kistik fibrozis
 Sigara dumanına maruz kalma
 Konjenital malformasyonlar (pulmoner ve kardiyak)

Oyun çağı çocuğu:

Astma
 Postinfeksiyöz
 Sinüzit, rinit
 Atopi / allerjik rinit
 Kistik fibrozis
 Sigara dumanına maruz kalma
 Yabancı cisim aspirasyonu

Geç çocukluk çağı:

Astma
 Solunum yolu enfeksiyonu (Mikoplazma, B. pertussis)
 Sinüzit, rinit
 Sigara dumanına maruz kalma / sigara içme
 Kistik fibrozis
 Psikojenik öksürük
 İmmün yetmezlik

Adölesan çağı:

Astma
 Sigara içimi
 Kistik fibrozis
 Psikojenik öksürük
 Solunum yolu enfeksiyonu (Mikoplazma, B. pertussis, Influenza virusu)

İş nedeniyle çevresel irritan maddelere maruz kalındığı için öksürük ortaya çıkabilir (4). Yaş gruplarına göre öksürük nedenleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hikayeden öksürüğün hangi pozisyonda ortaya çıktığının anlaşılması da tanı için önemlidir; çocuk yatar pozisyondayken artan öksürük akla sinüzit, postnazal akıntı veya gastroözefagial reflüyü getirmelidir (2,7). Uykuda kaybolan öksürük ise genellikle psikojeniktir.

Öksüren hastanın sesi de önemli bir ipucudur. Havlar tarzda ve kaba öksürük, genellikle glottik,

subglottik ya da trakeal ödem, daralma veya irritasyon sonucu olur. Viral krup, glottik veya subglottik kistler, hemanjiom, vokal kord nodülleri ve trakeomalazi bu tip öksürüğe örnektir. Boğaz temizleme şeklinde olan öksürük ise genellikle allerjik veya vazomotor rinit, sinüzit sonucu ortaya çıkar. Trakeal irritasyona bağlı zil çınlaması veya metalik karakterde öksürük kızamıkta olduğu gibi trakeitin ve trakeobronşitin belirtisidir (2,8).

Prodüktif öksürük, genellikle alt solunum yollarında inflamasyon ve mukus hipersekresyonunun habercisidir; supuratif hastalıklardan bronşektazi,

Suprax®

Sefiksım

GÜNDE
TEK
DOZ

3. Kuşak Oral Sefalosporin

3. Kuşak parenteral bir sefalosporin ile başlanan tedaviye oral yoldan **Suprax®** ile devam edilebilir..

Sefiksım, sefotaksim ve seftriaksona benzer antibakteriyel spektruma sahiptir.

- β -laktamaz enzimlerine dayanıklıdır.
- Günde tek doz uygulama kolaylığıyla hastaların tedaviye uyumunu artırır.
- Herhangi bir ilaç etkileşimi bildirilmemiştir.
- Besinlerden etkilenmez.
- Çilek tadındaki süspansiyon formu çocuklar tarafından tercih edilmektedir.³

KAYNAK: 1) F. Vogel and the Multicenter trial group. "Efficacy and Tolerance of Cefotaxime followed by oral Cefixime versus Cefotaxime alone in patients with lower respiratory tract infections", *Current Therapeutic Research*, 55. (suppl A), 1994. 2) J. Ramirez, L. Spinath, S. Akee and K. Raff, "Switch Therapy with oral Cefixime after administration of intravenous broad-spectrum cephalosporins for the treatment of community-acquired pneumonia", *Prog. 18 th Congr. Chemother. (Recent Advances Chemother)* 42, 1993. 3) D. E. Low, S. R. Sriver, "Evaluation of the in vitro activity of Cefixime for the use in Switch Therapy", *Current therapeutic Research*; 55 (suppl. A) 1994. 4) Ruff M.E., "Antimicrobial drug suspensions: a blind comparison of taste of fourteen common pediatric drugs", *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1991, 10: 30-33. **KISA ÜRÜN BİLGİSİ:** **Suprax®** pediyatrik oral süspansiyon ve tablet. Bileşimi: 5 mL'lik bir ölçekte 100mg sefalosporindir. **Endikasyonları:** Üst solunum yolları enfeksiyonları, alt solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları. **Çocuklarda Şekli ve Dozu:** Yetişkinler ve 12 yaşından büyük çocuklarda, günde 400 mg tek doz ya da iki eşit dozda uygulanabilir. Çocuklarda günde 8 mg/kg toplam doz, bir veya iki defada verilir. **Yan Etkiler/Advers Etkiler:** Mide barsak bozuklukları, baş ağrısı, baş dönmesi, deri döküntüleri, kaşıntı, eklem ağrıları görülebilir. **İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler:** Bugüne kadar diğer ilaçlar arasında belirgin bir etkileşme bildirilmemiştir. **Uyarılar/Önlemler:** Bugüne kadar diğer ilaçlar arasında belirgin bir etkileşme bildirilmemiştir. **Benedict ya da Febling solüsyonları ile yapılan idrar glikoz testlerinde yalancı pozitif reaksiyon görülebilir. Kontrendikasyonları:** Sefalosporinlere aşırı duyarlı olan hastalarda kullanılmamalıdır. **Uyarılar/Önlemler:** Özellikle penisilin başta olmak üzere başka ilaçlara duyarlılığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. **Zorunlu olmadıkça gebelerde kullanılmamalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda gereken önlemler ve doz ayarlaması yapılmalıdır. Takdim Şekli:** 5 mL'sinde (bir ölçek) 100 mg sefiksım içeren 50 mL'lik şişelerde ve her tablette 400 mg sefiksım içeren 5 tabletlik blister ambalajlarda. Reçete ile satılır.



Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.
Osaka, Japan
tarafından geliştirilmiştir.

Ruhsat sahibi ve üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama
Büyükdere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

Eczacıbaşı

Suprax® GÜNDE
TEK
DOZ

β-laktamaz üreten mikroorganizmalar
tedavide başarısızlığa yol açabilir!

Direnç Bariyerini Suprax® ile Aşın...

β-laktamaz direnci artmaktadır²

β-laktamaz enzimlerine dayanıklıdır.

Günde tek doz uygulama kolaylığıyla hastaların tedaviye uyumunu artırır.

Herhangi bir ilaç etkileşimi bildirilmemiştir.

Antibiyotiklerden etkilenmez.

Yüksek tadındaki süspansiyon formu çocuklar tarafından tercih edilmektedir.³

ÖZET: 1) Bluestone C., "Review of cefixime in the treatment of otitis media in infants and children", *Pediatr. Infect. Dis. Journal*, 12 (1), 75-82. 2) Sunderland R., "Cefixime vs. Co-Amoxiclav in the treatment of pediatric upper respiratory tract infections", *Otitis media* Curr. Therapy Res., 1994, 55 (Suppl.A) 22-30. 3) Ruff M.E., "Antimicrobial drug suspensions: a blind comparison of fourteen common pediatric drugs", *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1991, 10: 30-33. **KISA ÜRÜN BİLGİSİ:** Suprax® pediyatrik oral süspansiyon ve tablet. Bileşimi: 5 mL'lik bir ölçekte 100mg ve her tablette 400 mg sefiksim. **Farmakolojik Özellikleri:** Geniş spektrumlu, bakterisit etkili, beta-laktamaz enzimlerine dirençli bir sefalosporindir. **Endikasyonları:** Üst solunum yolları enfeksiyonları, orta kulak enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları. **Kullanım Şekli ve Dozu:** Yetişkinler ve 12 yaşından büyük çocuklarda, günde 400 mg tek doz ya da iki eşit doza uygulanabilir. Çocuklarda günde 8 mg/kg toplam doz, bir veya iki defada verilir. **Yan Etkiler/Advers Etkiler:** Mide barsak bozuklukları, baş ağrısı, baş dönmesi, deri döküntüleri, kaşıntı, eklem ağrıları görülebilir. **İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler:** Bugüne kadar diğer ilaçlar arasında belirgin bir etkileşme bildirilmemiştir. Benedict ya da da diğer süspansiyonları ile yapılan idrar glikoz testlerinde yalancı pozitif reaksiyon görülebilir. **Kontrendikasyonları:** Sefalosporinlere duyarlı olan bastalarda kullanılmamalıdır. **Uyarılar/Önlemler:** Özellikle penisilin başta olmak üzere başka ilaçlara duyarlılığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Zorunlu olmadıkça gebelerde kullanılmamalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda gereken doz ayarlaması yapılmalıdır. **Takdim Şekli:** 5 mL'sinde (bir ölçek) 100 mg sefiksim içeren 50 mL'lik şişelerde ve her şişede 400 mg sefiksim içeren 5 tabletlik blister ambalajlarda. Reçete ile satılır.

Eczacıbaşı Pharmaceutical Co., Ltd.

İstanbul, Türkiye
Eczacıbaşı İlaç

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

Eczacıbaşı



akciğer absesi ve kistik fibroziste görülür (8). Kuru öksürük ise solunum yollarının nonspesifik irritasyonu sonucunda astma, allerjik rinit, pulmoner tüberküloz, plevral ve mediastinal hastalıklar, kalbin global büyümesi veya nadiren yabancı cisim aspirasyonu sonucu olabilir (2,8).

Öksürüğe yol açan faktörler de tanıda önemli ipucu olabilir. Egzersiz veya soğuk havaya maruz kalma sonucu ortaya çıkan öksürüklerin nedeni genellikle astmadır. Infantlarda solunum sıkıntısı ile birlikte olan ve beslenme ile artan kaba öksürük çift aortik arkı akla getirmelidir (2).

Paroksizmal öksürük boğmaca, astma, yabancı cisim aspirasyonu veya akut trakeitin belirtisi olabilir. Astma, yabancı cisim aspirasyonu, mediastinal tümörler ve kistik fibroziste öksürük wheezing ile birlikte (8).

Beslenme ile ortaya çıkan öksürük hipofarengial bölgede kitle veya anomali, akalazyza, gastroözefageal reflü ve trakeaözefageal fistülü akla getirmelidir. Yine beslenmeyle birlikte retrosternal ağrı, bulantı, rahatsızlık hissi, ağızda metalik tat da gastroözefageal reflünün belirtisidir (2,8).

Diğer şikayetlerin varlığı da kronik öksürüğün nedenleri hakkında ipucu olabilir. Öksürükle birlikte ateş, kilo kaybı, gece terlemeleri ve halsizlik gibi semptomlar, malignansi, romatoid artirit gibi ciddi bir sistemik hastalığı veya tüberküloz,

mononükleozis, HIV gibi enfeksiyonları ya da immün yetmezliği düşündürmelidir.

Hikaye alınırken mutlaka hastaya veya aileye yabancı cisim aspirasyonu ihtimali sorulmalıdır; öksürük ortaya çıkmadan önce, beslenirken boğulma, morarma gibi semptomlar bu tanıyı destekler. Ayrıca aile hikayesi de tanıda önemli ipuçları verebilir. Ailede atopi varlığı, spesifik olmamakla birlikte hastada astımı düşündürülebilir. Çocukta tüberküloz, sıklıkla aile içi temas ile kazanılır. Anne baba akrabalığı ve kardeşte benzer özelliklerin bulunması kistik fibrozis veya immün yetmezlikler açısından önemlidir.

Bazı akciğer hastalıklarında çevresel faktörler rol oynar. Evde kuş, köpek gibi hayvan beslenip beslenmediği sorulmalı, sigara içimi hakkında bilgi edinilmelidir. Ebeveynleri sigara içen çocuklarda akut ve kronik otitis media, sinüzit, alt solunum yolu enfeksiyonları, bronşiyal hiperreaktivite, astma ve öksürük prevalansının arttığı, astması olan çocuklarda da hastalığın daha şiddetli seyrettiği bilinmektedir (9-12). Bu nedenle öksürükle başvuran her hastanın ailesine evde sigara içilip içilmediği mutlaka sorulmalıdır. Hastanın hava kirliliğinin yoğun olduğu bölgelerde veya endüstri sahaları civarında yaşayıp yaşamadığı da öğrenilmelidir. Aşılarda da bilgi alınmalı, özellikle BCG aşısının kaç kez ve en son ne zaman yapıldığı mutlaka sorulmalıdır (8).

TABLO 2. Kronik öksürükte hikaye ile ilgili ipuçları

Semptom	Olası tanı
Hasta yatınca artan öksürük	Sinüzit, postnazal akıntı, astma, GER*
Uykuda tamamen düzelen öksürük	Psikojenik öksürük
Kaba, havlar tarzda olan öksürük	Boğmaca, psikojenik öksürük, anatomik anomali
Boğaz temizleme	Rinit, sinüzit
Prodüktif öksürük	Enfeksiyon, astma
Egzersizle artan öksürük	Astma
Hava değişiklikleriyle ilgili öksürük	Alerjik rinit, astma
Konstitüsyonel semptomlar	Sistemik hastalıklar, enfeksiyon, immün yetmezlik
Rekürren sinopulmoner enfeksiyon, veya otitis media	Immün yetmezlik
Substernal göğüs ağrısı, bulantı, acı tat	GER*
Yiyecek veya diğer maddelerle boğulma, morarma	Yabancı cisim aspirasyonu

*GER: Gastroözefageal reflü

Kronik öksürüğün tanısında hikaye ile elde edilebilecek ipuçları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Fizik muayene

Öksürüklü çocukta baş, boyun, göğüs ve kardiyovasküler sistem muayenesi dikkatle yapılmalıdır. Ayrıca boy ve vücut ağırlığı değerlendirilerek hastanın persentilleri hesaplanmalıdır. Yüzde, gözlerin altında vazodilatasyon sonucu olmuş olan allerjik şiner varlığı, nazal mukozada solukluk veya rinore allerjik olayları akla getirmelidir. Posterior farinkste granüler görünüm çoğu zaman postnazal akıntı veya allerjik rinit ile birlikte. Sinüzitte maksiller veya frontal sinüslerde perküsyonla hassasiyet ve 7-10 gün süren rinore olur. Nazal polipler atopik hastalarda veya kistik fibroziste olabilir (13). Boyunda aksesuar kasların solunuma katılıp katılmadığına dikkat edilmeli ve trakeanın pozisyonu incelenmelidir. Göğüste ise ön arka çapın artmış olması, hiperinflasyonu ve bu da kistik fibrozis ve astmayı düşündürür. Perküsyonla tek hemitoraksta hiperrezonans saptanması, yabancı cisim ile bronş obstrüksiyonuna ya da ateletaziye işaret eder. Tüm akciğer sahaları oskulte edilmelidir. Her iki hemitoraksta solunum seslerinin eşit olup olmadığına, inspiyum - ekspiyum oranının normal olup olmadığına, veziküler seslerin veya ral ve ronküs varlığına bakılmalıdır. Stridor, hastada trakeada daralma, laringomalazi veya trakeomalaziye işaret eder.

Kardiyovasküler sistemde öksürükle birlikte konjestif kalp yetmezliği bulunması hastada konjenital kalp hastalığının varlığını akla getirmelidir. Atrial veya pulmoner arterde genişlemeler solunum yolu kompresyonu, öksürük ve wheezinge yol açabilmektedir.

Parmak uçlarında çomaklaşma ailesel olabildiği gibi kistik fibrozis ya da diğer bronşektazi yapan durumlarda, pulmoner abse, ampiyem, kronik pnömoni, primer veya metastatik akciğer tümörleri, fibrotik akciğer hastalıklarında olabilir (8).

Diagnostik çalışmalar

Detaylı bir hikaye ve fizik muayene tanı için çoğu zaman yeterli olabilir. Bazı çalışmalar, hikaye ve fizik muayene ile %80 hastada öksürüğün nedeninin bulunduğunu ortaya koymuştur (14). Bunların yeterli olmadığı zamanlar da bazı laboratuvar metodlarına ihtiyaç duyulabilir. Bu amaçla istenmesi gereken ilk yöntem akciğer grafisidir. Bununla, infiltrasyon, ateletazi, amfizem, kardiyomegali veya

radyopak bir yabancı cisim hakkında bilgi edinilebilir. Yabancı cisim aspirasyonu düşünülüyorsa inspiratuvar ve ekspiratuvar filmler ve dekübit grafler de faydalı olur (6).

Üst solunum yolu problemleri için sinüs veya lateral boyun grafleri istenmelidir. Beş yaşının üzerindeki çocuklarda solunum fonksiyon testleri en yardımcı yöntemlerden biridir. Obstrüksiyon saptanan hastalarda bronkodilatör ilaç verilerek hastanın cevabı olup olmadığına bakılır. Ayrıca solunum fonksiyon testi normal veya hafif bozukluk olan hastalarda egzersiz, inhale kolinerjik ilaç veya histamin gibi maddelerle bronşiyal provokasyon testleri yapılabilir. Balgam çıkaran hastaların hepsinde balgam mikrobiyolojik olarak incelenmelidir; gram boyama ve bakteriyolojik kültür yanında, aside dirençli basil ve mantar için özel boyama yöntemleri ve kültürleri de yapılmalıdır. Nazal sürüntü örneği Mikoplazma, boğmaca veya Klamidya enfeksiyonları hakkında bilgi verebilir. Nedeni açıklanamamış öksürüğü olan her hastaya mutlaka tüberkülin deri testi yapılmalıdır. Yine nedeni bilinmeyen kronik öksürüğü ve persistan wheezingi olan her hastada kistik fibrozisi ekarte etmek için terde klor konsantrasyonu ölçülmelidir. GER veya aspirasyon düşünülüyorsa baryumlu ösefagus mide duodenum grafisi çekilmelidir. Bu yöntemle yutma mekanizması, özefagal anomalliler mide çıkış obstrüksiyonu veya vasküler ring hakkında bilgi edinilmiş olur. GER asılı tanısını koymak için de ph monitorizasyonu yapılması gereklidir. Tam kan sayımı ve periferik yayma nadiren yararlı olur. Hastada rekürren pnömoni atakları oluyorsa serumda kantitatif immünglobulinlerin ölçümü yapılabilir. Öksürük düzelmiyorsa ve atipikse, ve hastada öksürükle birlikte düzelmeyen bir infiltrasyon varsa, trakeomalazi gibi yapısal bir anomali veya mikroaspirasyonlarla birlikte GER düşünülüyorsa fleksible bronkoskopi ve bronkoalveolar lavaj tanı için faydalı olur. Yabancı cisim aspirasyonu düşünülüyorsa mutlaka rijid bronkoskopi yapılması gereklidir (15). Kronik öksürüğün tanısında laboratuvar inceleme metodları, Tablo 3'te görülmektedir.

Tedavi

Akut öksürüğün en sık nedeni olan üst solunum yolu enfeksiyonunda tedavi semptomatiktir. Bu durumda buruna serum fizyolojik damlatılması, hidrasyon, ateşli durumlarda parasetamol önerilmelidir; antibiyotik verilmemelidir. Sinüzitte öksürükle birlikte pürülan akıntı olması antibiyotik indikasyonu değildir; ancak sinüslerde duyarlılık,

TABLO 3. Kronik öksürükte laboratuvar inceleme metodları

Test	İndikasyon
Akciğer grafisi	Her yaşta açıklanamayan kronik öksürük
Torakal CT	Akciğer grafisi açıklayıcı değilse
Solunum fonksiyon testi	Akciğer grafisi açıklayıcı değilse ve çocuk 5 yaşından büyükse
Bronkoprovokasyon testi	Solunum fonksiyon testleri normale ve çocuk 5 yaşından büyükse
Baryumlu özefagogram	GER* veya vasküler ring düşünülüyorsa
Fleksible bronkoskopi	Anormal akciğer grafisi ve sebebi açıklanamayan öksürükte
Tüberkülin deri testi	Kilo kaybı, ateş, gece terlemeleri, anormal akciğer grafi bulguları, tüberkülozlu hastayla temas varlığı
Sinüs grafisi veya CT	Gece öksürüğü, 7 günden uzun süren rinore, yüzde hassasiyet
Balgam incelemesi	Herhangi bir yaşta prodüktif öksürük
Ter testi	Tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, büyüme geriliği, pansinüzit, parmaklarda çomaklaşma, ishal

*GER: Gastroözefagal reflü

fasiyal veya periorbital şişlik, persistan ateş gibi bakteriyel hastalık bulguları varsa antibiyotik verilir (16).

Süpüratif akciğer hastalığı gibi balgam yapımının arttığı durumlarda öksürüğün baskılanması doğru değildir (17). Öksürüğü supresse eden ilaçlar hem direkt farmakolojik etkilerinden dolayı, hem de altta yatan hastalığın değerlendirilmesini engelleyecekleri için önerilmemelidir (4). Fakat kuru ve irrite edici öksürüğü olan bir çocukta, gece rahat uyumasını sağlamak için bu tip ilaçlar kullanılabilir. Bu amaçla kullanılan birçok ajan, öksürük refleksinin santral komponentini deprese etmektedir. Öksürük merkezini baskımlarken de santral sinir sistemini ve bazen solunumu da aynı zamanda baskılayabilmeleri en büyük dezavantajlarıdır. Ayrıca, bu tür ilaçların tam olarak etkili olduğu gösterilememiştir (18). Ekspektoran ve mukolitik ajanlar, respiratuvar sekresyonların atılımını artırmakta ve yapısını değiştirmektedir. Fakat bu ajanların da kronik öksürükte etkili oldukları gösterilememiştir(17).

Bronkodilatör ajanlar, mukosiller transportu artırdıkları için trakeobronşial sekresyonları artmış hastalarda kullanılabilen, aynı zamanda astma, kistik fibrozis ve kronik bronşitli hastalarda fayda sağlamaktadır (17). Postural drenaj, göğüse vurma, vibrasyon gibi solunum fizyoterapi yöntemleri, bronşial sekresyonların atılmasında çok faydalıdır. Evde sigara içen ebeveyn varsa, aileye pasif sigara içiminin çocuğa vereceği zarar anlatılmalı ve sigaradan mutlaka kaçınılması gerektiği vurgulanmalıdır.

Öksürüğün tedavisi, öksürüğe neden olan ve altta yatan hastalığı tanımlamak ve ona yönelik spesifik tedavi vermek ile mümkün olmaktadır. Nedeninin bakteriyel olduğu enfeksiyon durumlarında uygun antibiyotik tedavisi verilir. Uzun ve ağır bir viral bronşit varsa göğüs fizyoterapisi, havanın nemlendirilmesi ve gerekirse sekonder bakteriyel enfeksiyonlar için antibiyotikler kullanılabilir. Nedeninin viral olduğu düşünülen akut bir bronşitten sonra 10-14 gün boyunca devam eden ve pürülan

balgam çıkarma ile seyreden öksürük, antibiyotik kullanımını için bir indikasyondur (17). Uygun doz ve uygun antibiyotik tedavisine rağmen cevap vermeyen ve 10-14 gün süren pnömonilerde, tüberküloz, kistik fibrozis, immün yetmezlik, astma, yabancı cisim aspirasyonu gibi diğer nedenler açısından araştırılmalıdır. Yabancı cisim aspirasyonu düşündürcek bulgular varsa hasta rijid bronkoskopinin bulunduğu bir merkeze sevk edilmelidir. Çocukta öksürük nedeni olarak astma saptanırsa bronkodilatör ve kortikosteroid tedavisi başlanmalıdır. Postnazal akıntı varsa, nazal dekonjestanlar, topikal kortikosteroidler ve antihistaminikler kullanılabilir. Gastroözefajial reflüde ise H₂ reseptör blokerlerinin yanında, yatarken başın yükseltilmesi, yatmadan önce katı gıdalarla beslenme, reflüyü artıracak yiyeceklerden kaçınma gibi önerilerde bulunulması gerekir.

KAYNAKLAR

- O'Connel EJ, Li JT. Differential diagnosis of allergic disease: masquerades of allergy. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 1996; 16: 1-17.
- Kercsmar CM. Chronic cough in children: a systematic approach. *The Journal of Respiratory Diseases* 1996; 17: 424.
- Pasterkamp H. The history and physical examination. In: *Disorders of the Respiratory Tract in Children*. Chernick V, Boat T, (eds). Philadelphia, WB Saunders Comp 1998: 85-106.
- Black P. Evaluation of chronic or recurrent cough. In: *Pediatric Respiratory Disease: Diagnosis and Treatment*. Hilman BC (ed). Philadelphia, WB Saunders Comp 1993: 143-54.
- Dockery DW, Gold DR, Ronitsky A, et al. Effects of age, sex and race on prevalence of respiratory symptoms among children. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: A23.
- Irwin RS, Boulet L, Cloutier MM, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. *Chest* 1998; 114: 133-81.
- Harding SM, Richter JE. The role of gastroesophageal reflux in chronic cough and asthma. *Chest* 1997; 111: 1389-402.
- Göçmen A. Solunum sistemi. In: *Çocuk Sağlığı*. Tunçbilek E (ed). Ankara, Öztürk Matbaası, 1990: 115-36.
- Cook DG, Strachan DP. Summary of effects of parental smoking on the respiratory health of children and implications for research. *Thorax* 1999; 54: 357-66.
- Kakish KS, Mahafza T, Batieha A, Ekteish F, Daoud A. Clinical sinusitis in children attending primary care centers. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 1071-4.
- Ilıcalı OC, Keleş N, Değer K, Sağun OF, Güldiken Y. Evaluation of the effect of passive smoking on otitis media in children by an objective method: urinary cotinine analysis. *Laryngoscope* 2001; 111: 163-7.
- Gürkan F, Kırıl A, Dağlı E, Karakoç F. The effect of passive smoking on the development of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Eur J Epidemiology* 2000; 16: 465-8.
- Meyer AA, Aitken PV. Evaluation of persistent cough in children. *Primary Care Clinics in Office Practice* 1996; 23: 883-92.
- Parks DP, Ahrens RC, Humphries CT, et al. Chronic cough in childhood: Approach to diagnosis and treatment. *J Pediatr* 1989; 115: 856-9.
- Wood R. Bronchoscopy. In: *Disorders of the Respiratory Tract in Children*. Chernick V, Boat T, (eds). Philadelphia, WB Saunders Comp 1998: 129-142.
- Çocuklarda Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları: Sağlık Kuruluşlarında Tanı ve Tedavi, Doktorlar ve Diğer Sağlık Çalışanları için Rehber. Ankara, Pelin Ofset, 1992.
- Mellis CM. Evaluation and treatment of chronic cough in children. *Ped Clin North Am* 1979; 26: 553-65.
- Taylor JA, Novack AH, Almquist JR, Rogers JE. Efficacy of cough suppressants in children. *J Pediatr* 1993; 122: 799-802.

TABLO 3. Kronik öksürükte laboratuvar inceleme metodları

Test	İndikasyon
Akciğer grafisi	Her yaşta açıklanamayan kronik öksürük
Torakal CT	Akciğer grafisi açıklayıcı değilse
Solunum fonksiyon testi	Akciğer grafisi açıklayıcı değilse ve çocuk 5 yaşından büyükse
Bronkoprovokasyon testi	Solunum fonksiyon testleri normale ve çocuk 5 yaşından büyükse
Baryumlu özefagogram	GER* veya vasküler ring düşünülüyorsa
Fleksible bronkoskopi	Anormal akciğer grafisi ve sebebi açıklanamayan öksürükte
Tüberkülin deri testi	Kilo kaybı, ateş, gece terlemeleri, anormal akciğer grafi bulguları, tüberkülozlu hastayla temas varlığı
Sinüs grafisi veya CT	Gece öksürüğü, 7 günden uzun süren rinore, yüzde hassasiyet
Balgam incelemesi	Herhangi bir yaşta prodüktif öksürük
Ter testi	Tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, büyüme geriliği, pansinüzit, parmaklarda çomaklaşma, ishal

*GER: Gastroözefajial reflü

fasiyal veya periorbital şişlik, persistan ateş gibi bakteriyel hastalık bulguları varsa antibiyotik verilir (16).

Süpüratif akciğer hastalığı gibi balgam yapımının arttığı durumlarda öksürüğün baskılanması doğru değildir (17). Öksürüğü supresse eden ilaçlar hem direkt farmakolojik etkilerinden dolayı, hem de altta yatan hastalığın değerlendirilmesini engelleyecekleri için önerilmemelidir (4). Fakat kuru ve irrite edici öksürüğü olan bir çocukta, gece rahat uyumasını sağlamak için bu tip ilaçlar kullanılabilir. Bu amaçla kullanılan birçok ajan, öksürük refleksinin santral komponentini deprese etmektedir. Öksürük merkezini baskımlarken de santral sinir sistemini ve bazen solunumu da aynı zamanda baskılayabilmeleri en büyük dezavantajlarıdır. Ayrıca, bu tür ilaçların tam olarak etkili olduğu gösterilememiştir (18). Ekspektoran ve mukolitik ajanlar, respiratuvar sekresyonların atılımını artırmakta ve yapısını değiştirmektedir. Fakat bu ajanların da kronik öksürükte etkili oldukları gösterilmemiştir (17).

Bronkodilatör ajanlar, mukosilier transportu artırdıkları için trakeobronşial sekresyonları artmış hastalarda kullanılabilen, aynı zamanda astma, kistik fibrozis ve kronik bronşitli hastalarda fayda sağlamaktadır (17). Postural drenaj, göğüse vurma, vibrasyon gibi solunum fizyoterapi yöntemleri, bronşial sekresyonların atılmasında çok faydalıdır. Evde sigara içen ebeveyn varsa, aileye pasif sigara içiminin çocuğa vereceği zarar anlatılmalı ve sigaradan mutlaka kaçınılması gerektiği vurgulanmalıdır.

Öksürüğün tedavisi, öksürüğe neden olan ve altta yatan hastalığı tanımlamak ve ona yönelik spesifik tedavi vermek ile mümkün olmaktadır. Nedeninin bakteriyel olduğu enfeksiyon durumlarında uygun antibiyotik tedavisi verilir. Uzun ve ağır bir viral bronşit varsa göğüs fizyoterapisi, havanın nemlendirilmesi ve gerekirse sekonder bakteriyel enfeksiyonlar için antibiyotikler kullanılabilir. Nedeninin viral olduğu düşünülen akut bir bronşitten sonra 10-14 gün boyunca devam eden ve pürülan

balgam çıkarma ile seyreden öksürük, antibiyotik kullanımını için bir indikasyondur (17). Uygun doz ve uygun antibiyotik tedavisine rağmen cevap vermeyen ve 10-14 gün süren pnömonilerde, tüberküloz, kistik fibrozis, immün yetmezlik, astma, yabancı cisim aspirasyonu gibi diğer nedenler açısından araştırılmalıdır. Yabancı cisim aspirasyonu düşündürecek bulgular varsa hasta rijid bronkoskopinin bulunduğu bir merkeze sevk edilmelidir. Çocukta öksürük nedeni olarak astma saptanırsa bronkodilatör ve kortikosteroid tedavisi başlanmalıdır. Postnazal akıntı varsa, nazal dekonjestanlar, topikal kortikosteroidler ve antihistaminikler kullanılabilir. Gastroözefajial reflüde ise H₂ reseptör blokerlerinin yanında, yatarken başın yükseltilmesi, yatmadan önce katı gıdalarla beslenme, reflüyü artıracak yiyeceklerden kaçınma gibi önerilerde bulunulması gerekir.

KAYNAKLAR

1. O'Connell EJ, Li JT. Differential diagnosis of allergic disease: masquerades of allergy. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 1996; 16: 1-17.
2. Kerckmar CM. Chronic cough in children: a systematic approach. *The Journal of Respiratory Diseases* 1996; 17: 424.
3. Pasterkamp H. The history and physical examination. In: *Disorders of the Respiratory Tract in Children*. Chernick V, Boat T, (eds). Philadelphia, WB Saunders Comp 1998: 85-106.
4. Black P. Evaluation of chronic or recurrent cough. In: *Pediatric Respiratory Disease: Diagnosis and Treatment*. Hilman BC (ed). Philadelphia, WB Saunders Comp 1993: 143-54.
5. Dockery DW, Gold DR, Ronitsky A, et al. Effects of age, sex and race on prevalence of respiratory symptoms among children. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: A23.
6. Irwin RS, Boulet L, Cloutier MM, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. *Chest* 1998; 114: 133-81.
7. Harding SM, Richter JE. The role of gastroesophageal reflux in chronic cough and asthma. *Chest* 1997; 111: 1389-402.
8. Göçmen A. Solunum sistemi. In: *Çocuk Sağlığı*. Tunçbilek E (ed). Ankara, Öztürk Matbaası, 1990: 115-36.
9. Cook DG, Strachan DP. Summary of effects of parental smoking on the respiratory health of children and implications for research. *Thorax* 1999; 54: 357-66.
10. Kakish KS, Mahafza T, Batieha A, Ekteish F, Daoud A. Clinical sinusitis in children attending primary care centers. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 1071-4.
11. Ilıcalı OC, Keleş N, Değer K, Sağun OF, Güldiken Y. Evaluation of the effect of passive smoking on otitis media in children by an objective method: urinary cotinine analysis. *Laryngoscope* 2001; 111: 163-7.
12. Gürkan F, Kırıl A, Dağlı E, Karakoç F. The effect of passive smoking on the development of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Eur J Epidemiology* 2000; 16: 465-8.
13. Meyer AA, Aitken PV. Evaluation of persistent cough in children. *Primary Care Clinics in Office Practice* 1996; 23: 883-92.
14. Parks DP, Ahrens RC, Humphries CT, et al. Chronic cough in childhood: Approach to diagnosis and treatment. *J Pediatr* 1989; 115: 856-9.
15. Wood R. Bronchoscopy. In: *Disorders of the Respiratory Tract in Children*. Chernick V, Boat T, (eds). Philadelphia, WB Saunders Comp 1998: 129-142.
16. *Çocuklarda Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları: Sağlık Kuruluşlarında Tanı ve Tedavi, Doktorlar ve Diğer Sağlık Çalışanları için Rehber*. Ankara, Pelin Ofset, 1992.
17. Mellis CM. Evaluation and treatment of chronic cough in children. *Ped Clin North Am* 1979; 26: 553-65.
18. Taylor JA, Novack AH, Almquist JR, Rogers JE. Efficacy of cough suppressants in children. *J Pediatr* 1993; 122: 799-802.

Döküntülü hastalıklar

Dr. Mehmet Ceyhan

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

KIZAMIK

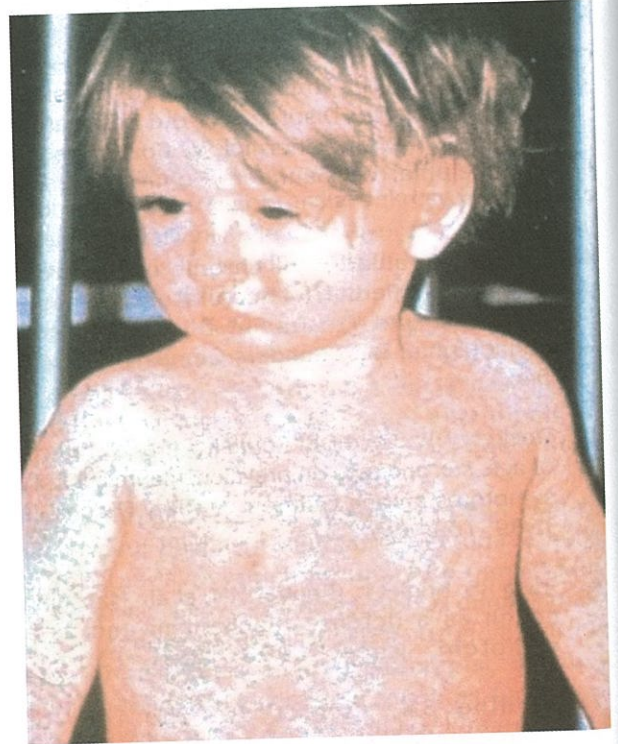
Morbillivirusların paramiksovirus ailesinden olan kızamık virusunun neden olduğu bir döküntülü hastalıktır.

Klinik bulgular: Asemptomatik enfeksiyon gösterilmemiştir. İnkübasyon dönemi 10-12 gündür; 2-4 gün süren prodromal dönem ateş, mide bulantısı, konjunktivit, koriza ve trakeobronşitle (kuru öksürük) karakterizedir. Bu dönemde kırıklık, miyalji, fotofobi ve periorbital ödem de olabilir. Ateş takibeden günlerde yükselir ve kızamığın patognomonik bulgusu

olan Koplik lekeleri döküntüden 1-2 gün önce bukkal mukozada belirir (Şekil 1). Koplik lekeleri döküntü başladıktan sonraki 1-2 gün içinde görülebilir. Döküntü eritemli, makülopapülerdir; genellikle temasdan 12-14 gün sonra başlar. Baştan başlayarak ekstremitelere 3-4 gün içinde yayılır. Ekzantem yüz ve gövdede daha belirgindir, bu bölgelerde yine baştan başlayarak birleşme gösterir ve başlangıçta basmakla solar. Yayıldığı şekilde baştan başlayarak 7-10 gün içerisinde kaybolur, yerine birkaç gün süreli, kahverengi bir iz bırakır. Deskuamasyon nadir görülür.



Şekil 1: Koplik lekesi



Şekil 2: Kızamık döküntüsü

Modifiye kızamık: Temastan sonra immün globulin verilen çocuklarda görülebilir. Bulgular klasik kızamıkla aynı, fakat daha hafiftir. İnkübasyon süresi 21 gün kadar uzun olabilir.

Atipik kızamık: Ölü kızamık aşısı yapılan kişilerde ortaya çıkabilir. Bu aşı artık kullanılmadığından, görülmemektedir. Prodromal bulgular hafiftir veya yoktur. Döküntü genellikle periferik başlayıp, santrale doğru yayılır ve peteşial veya urtikerial olabilir.

Kızamık döküntüden önceki 2-4 gün ve sonraki 4 gün bulaşıcı kabul edilir. Tekrar temasta antikor titrelerinde artış olsa da doğal enfeksiyonun yaşam boyu bağışıklık sağladığı düşünülmektedir.

Komplikasyonlar: Kızamık sonrası otitis media (%7-9), pnömoni (%1-6), postenfeksiyöz ensefalit (1/1000-1/2000), ve ölüm (1/10000) görülebilir. Komplikasyonlar döküntüden sonra ateşin uzun süre devam ettiği vakalarda daha siktir. Çocuklarda ölümlerin % 60'ından sorumlu olan pnömoni daha siktir; ensefalit ise erişkinlerde daha sık görülür. Vitamin A eksikliği olanlarda kızamığa bağlı komplikasyonlar daha siktir. Ayrıca kızamık vitamin A düzeyini daha da düşürerek, A vitamini eksikliği olan vakalarda körlüğe neden olabilir. Hastalığın trombositopeni, larenjit, hepatit, apandisit, perikardit, miyokardit, glomerulonefrit, Stevens Johnson sendromu gibi komplikasyonları da vardır. Kızamığın tüberkülozu aktive etmesi veya ağırlaştırdığına dair kesin bir bilgi yoktur. Kızamık gelişmekte olan ülkelerde %10'lara varan mortalite hızları ile görülebilir. Sekonder bakteriyel enfeksiyonlar ve virüsün yaptığı mukozal enflamasyona bağlı ishal bu ülkelerde kızamığa bağlı sık ölüm nedenlerindedir. Kızamık sonrası stafilokokkal enfeksiyonlar da sık görülür. Kızamığın diğer bir önemli komplikasyonu olan subakut sklerozan panensefalit (SSPE) nadir bir dejeneratif beyin hastalığıdır. Kızamıktan ortalama 7 yıl sonra, yine ortalama 9 yaşlarında ve erkeklerde daha sık görülür. Hamilelik sırasında enfeksiyon düşüklere ve prematürelığe neden olabilir. İmmün yetmezliği olan kişilerde enfeksiyon uzun sürer, şiddetlidir ve ölümle sonuçlanabilir. Özellikle ağır olan komplikasyonlar akut progresif ensefalit (inklüzyon cisim ensefaliti) ve dev hücreli pnömonidir (Hecht pnömonisi).

Epidemiyoloji ve bulaşma: Kızamık 2-5 yılda bir artışlar gösteren, tüm dünyada yaygın ve aşılanmamış toplumlarda tüm topluma yayılabilecek kadar bulaşıcı bir hastalıktır. Primer olarak insandan insana büyük damlacıklarla, yakın temasta bulaşır, ancak aerosolize damlacıklarla hava yolu ile de bulaşabilir. Prodrom dönemde bulaşıcılık maksimumdur; sekonder atak hızı %96'lara ulaşır.

Gelişmiş ülkelerde hastalık için en riskli grup okul çağı çocukları iken, maternal antikorların erken kaybolması ve malnutrisyon nedeniyle gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyon yaşı çok daha düşüktür (6-24 ay). Kızamığın erken yaşta görülmesi ve malnutrisyon komplikasyon oranını arttırır.

Tanı: Klinik tablosu tipik olan vakalarda, özellikle Koplik lekesi varsa, tanı klinikdir ve laboratuvar testlerine gerek yoktur. Şüpheli vakalarda serolojik tanı, immün floresan ile dokuda kızamık virüsü antijenlerinin gösterilmesi veya virüsün hücre kültürlerinde üretilmesi gerekebilir. Serolojik olarak Ig G antikorlarının enfeksiyon sırasında ve konvalesan dönemde bakılıp, antikor titresinin negatifken pozitif olduğu veya en az 4 kat arttığı veya Ig M antikorlarının pozitif bulunması esas alınır. Patolojik olarak lenfoid dokularda retiküloendotelial tipte multinkleer dev hücreler (Warthin-Finkeldey hücreleri), deri ve respiratuvar mukozada epitelial sinsitial dev hücreler ve silialı respiratuvar epitelde hasar görülebilir.

Ayrıcı tanı: Rubella, konjunktivit, menenjit, enfeksiyöz mononukleoz, sepsis, kızıl, eritema multiforme, enteroviral ve riketsiyal hastalıklar, ilaç erüpsiyonları

Tedavi: Spesifik tedavi yoktur. Ribavirin'in in vitro etkili olduğu gösterilmişse de, kontrollü klinik çalışmalar ile kanıtlanamamıştır. Öksürük şiddetli ise bol sıvı ve ekspektoran ilaçlar verilebilir, çevrenin nemlendirilmesi yararlı olabilir. Ateş varsa antipiretikler kullanılabilir. Vitamin A eksikliğinin yaygın olduğu ve kızamık mortalitesinin % 1'i geçtiği bölgelerde 2 gün süreyle, günde 200.000 (6-12 aylık bebeklerde 100.000) IU oral A vitamini verilmesi önerilmektedir. Vitamin A şu durumlarda endikedir:

1. Herhangi bir kızamık komplikasyonu nedeniyle hospitalize edilmiş, 6-24 aylık çocuklar
2. Yaşı 6 aydan büyük, immün yetmezlikli, malabsorpsiyonlu, malnutrisyonlu, vitamin A eksikliği ile ilgili oftalmolojik bulgusu olan veya vitamin A eksikliğinin yaygın olduğu bölgelerde yaşayan veya buralardan göç etmiş hastalar.

Korunma: Bütün vakalar döküntünün ilk 4 günü respiratuvar izolasyon yöntemlerine uygun olarak izole edilmelidir.

A. Pasif immünizasyon:

İmmün globulin (IG): Antikor verilmesinin etkisi kısa sürelidir, ancak 1 yaşından küçük temaslarda, hamilelerde, immün yetmezliği olan kişilerde (HIV enfeksiyonu dahil), canlı aşı için kontrendikasyon taşıyan kişilerde hızlı ve güvenilir korunma sağlar. Temasdan sonraki 6 gün içinde 0.25 ml/kg, immün

yetmezlikli kişilerde 0.5 ml/kg IG'in intramusküler verilmesi önerilmektedir. Maksimum doz 15 ml'dir. Aşı IG'den 3 ay sonra yapılabilir.

Intravenöz immün globulin (IVIG): Tüm IVIG preparatlarında değişen oranlarda kızamık antikoruna vardır. IVIG intramusküler enjeksiyon yapılamayanlarda (kanama diyatezi...) ve immün yetmezlikli kişilerde kullanılabilir (41.25 mg/kg, immün yetmezliklerde 82.5 mg/kg dozunda).

B. Aktif immünizasyon: Canlı virus aşısı temastan sonraki 72 saat içerisinde verilirse, koruyucudur.

Ülkemizde canlı kızamık aşısı liofilize olarak bulunur ve 0.5 ml distile su ile sulandırılarak, subkütan, 9 aylık çocuklara rutin olarak uygulanır. Son yıllarda ilköğretim okullarının 1. sınıflarında 2. doz da yapılmaktadır. Yüzde 90-95 oranında koruyucudur. Kızamık aşısı 12 aydan önce yapıldığında koruyucu antikor cevabı yetersiz olabilir. Bu nedenle ve çocukları kızamıkçık ve kabakulağa karşı da korumak için 9 aylık aşılanmış çocukların 15. ayda kızamık-kızamıkçık-kabakulağ (MMR) aşısı ile tekrar aşılamak uygun olur. MMR aşısı gelişmiş bütün ülkelerde ve gelişmekte olan ülkelerin çoğunda rutin olarak 12-15. aylarda uygulanmaktadır. Ayrıca aşı antikorları 11 yaş civarında koruyucu değerini altına indiğinden, 4-6 yaşta 2. dozun yapılması gerekir.

Aşının yan etki oranı oldukça düşüktür. Aşılananların % 5-15'inde ateş görülebilir. Ateş

genellikle aşıdan 5-6 gün sonra başlar ve ortalama 2 gün sürer. Kızamıkta görülen ateşin tersine, kişide rahatsızlık yaratmaz, ancak febril konvülsiyonlara zemin hazırlayabilir. Döküntü aşılananların yaklaşık % 5'inde görülür; aşıdan 7-10 gün sonra başlar ve 2-4 gün sürer. Aşıdan sonraki 30 gün içinde ortaya çıkan ensefalopati ve ensefalit gibi santral sinir sistemi disfonksiyonları bildirilmiştir (3.6 milyon dozda bir). Aşıya bağlı SSPE riski varsa da, bunun doğal enfeksiyona göre 1/10 veya daha az olduğu bilinmektedir. Akut Guillain-Barre sendromu, Reye sendromu, oküler motor paralizisi, optik nörit, retinopati, işitme kaybı ve serebellar ataksi, artralji, artrit, allerjik reaksiyonlar, trombositopeni, aşıya bağlı cilt ve yumuşak dokuda reaksiyonlar da gözlenmişse de, bunların aşıya mı bağlı, yoksa tesadüfi mi olduğu bilinmemektedir.

Yüksek ateş, immün supresyon, hamilelik, neomisine karşı anafilaksi hikayesi varsa, 3 ay içerisinde immün globulin veya kan ürünleri verilmişse aşı yapılmamalıdır. Yumurta allerjisi relatif bir kontrendikasyon olarak kabul edilir, genellikle aşının yapılabileceği belirtilmektedir. Aşıdan sonra immün globulin verilecekse en az 2 hafta geçmelidir.

RUBELLA (Kızamıkçık)

Bir togavirusun neden olduğu, akkiz formunun son derece hafif bir hastalık olmasına karşın, konjenital enfeksiyon yaparak ciddi malformasyonlara neden olabilen bir enfeksiyon hastalığıdır.

TABLO 1. Konjenital rubellada klinik bulgular

Geçici	Kalıcı	Geç başlangıçlı ve gelişimsel
Sık:		
Hepatosplenomegali	IUGR	Psikomotor retardasyon
Konjüge hiperbilirubinemi	Büyüme geriliği	Davranış bozuklukları
Purpura	PDA	Hipotoni
Trombositopeni	Pulmoner stenoz	Diabetes mellitus
"Blueberry muffin" döküntüsü	Katarakt	Kronik geçici rubelliform döküntü
Adenopati	Mikroftalmi	
Kemiklerde radlölusensi	Retinopati	
Meningoensefalit	Sensorinöral işitme kaybı	
EEG bozuklukları	Küçük baş çevresi	
Nadir:		
Prematürite	VSD	Otizm
Miyokardit	ASD	Kronik progresif panensefalit
Bulanık kornea	Glokom	İnterstiyel pnömoni
Hepatit	Mikrosefali	Hiper-, hipotirodizm
İnterstiyel pnömoni	İntrakranial kalsifikasyonlar	Tiroidit
Hemolitik anemi, lökopeni	Hipertansiyon, renal a. stenozu	Precocious puberte
Hipogammaglobulinemi	Timik hipoplazi	Growth hormon eksikliği
Geniş ön fontanel	Anormal diş morfolojisi	Subretinal
neovaskularizasyon		
İshai		Keratit, keratokonus

Klinik bulgular:

Akkiz rubella: 14-21 günlük inkübasyon döneminden sonra yüz ve boyunda başlayan, 1-3 günde vücuda yayılıp kaybolan makülopapüler döküntü ile karakterizedir. Oksipital ve posterior aurikular lenfadenopati sıklıkla tabloya eşlik eder. Erişkinlerde artralji ve artrit görülebilir. Bazı vakalarda yumuşak damakta peteşiler şeklinde bir enanitem (Forschheimer lekeleri) görülebilir. Trombositopeni, ensefalit ve progresif panensefalit nadir komplikasyonlardır.

Konjenital rubella: Tüm organ sistemlerini tutar, hem teratolojik hem de enflamatuvar hastalığa yol açabilir. Belirgin klinik bulgular şu şekildedir (Tablo 1). (Şekil 3):

Hamileliğin erken dönemlerinde olan enfeksiyon genellikle körlük, geç dönemlerinde ise sağırlıkla sonuçlanır. Ancak hangi dönemde olursa olsun tüm organ tutabilir. İlk 12 hafta en tehlikeli dönemdir, takibeden 4 hafta içinde fetal enfeksiyon riski azalır. 16-20. haftalar arasında sadece sağırılık bildirilmiştir.

Epidemiyoloji ve bulaşma: Bulaşma solunum yoluyla olur, en sık ilkbahar aylarında görülür.

Tanı: Vakaların büyük çoğunluğunda klinik tanı yeterlidir. Şüpheli vakalarda, özellikle gebelerle temas varsa, serolojik tanı yapılabilir. Spesifik Ig M pozitifliği veya Ig G'nin konvelasan dönemde akut dönemdekine göre en az 4 kat artması veya negatifken pozitifleşmesi ile tanı konur. Ayrıca periferik kan yaymasında Türk hücreleri olarak adlandırılan virositler görülebilir.

Ayrıntı tanı: Kontakt dermatit, ilaç döküntüleri, kızamık, eritema multiforme, kızıl, riketsiyal ve enteroviral döküntüler.

Korunma: Akkiz rubellalı hastalar döküntü çıktıktan sonraki 5 gün bulaştırıcı iseler de, hastaların izole edilmeleri gerekmez. Yalnız gebe kadınlardan uzak tutulmalıdırlar. Konjenital rubellalı hastalar ise virüsü yıllarca etrafa bulaştırabilirler. Bu nedenle bu hastaların bakıldığı merkezlerde doğurganlık çağındaki kadınların rubella serolojisi bakılmalı, negatifse aşılanmalıdır. Rubellanın klinik tablosu çok spesifik olmadığından, kızamığın aksine, bulaşıklıktan emin olmak için hastalığın geçirilme hikayesi yeterli değildir.

Pasif immünizasyon: ISG için tek endikasyon rubellaya maruz kalan ve abortusu kabul etmeyen hamile kadınlardır. Temasdan 1 hafta veya daha az süre geçmişse ISG 20 ml gibi büyük volümlerde

intramusküler olarak verilebilir. Üç - dört hafta sonra Ig M antikor ve Ig G titrelerinde yükselme tayini için konvelasan serumları alınmalıdır. Döküntünün olmaması vireminin veya fetal enfeksiyonun önlendiğini göstermez.

Aktif immünizasyon: Canlı rubella virus aşısı MMR kombinasyonunda, kızamık ve kabakulak aşıları ile birlikte, 12-15. aylarda ve 4-6 yaşta 2 doz olarak, subkutan uygulanır. % 97-100 koruyucudur. Artrit, polinöropati, döküntü, lenfadenopati, ateş, trombositopeni, boğaz ağrısı ve baş ağrısı nadir olarak görülebilen yan etkilerdir. Yan etkiler yetişkinlerde daha sık görülür. Aşının hamilelik sırasında yapılması kontrendike ve aşından sonra 3 ay hamile kalınmaması gerekli ise de, kazaen uygulanmış aşılarından sonra teratojen etki görülmemiştir. Teorik olarak aşı sonrası fetal enfeksiyon için maksimum risk % 1.4'dür. Aşı abortus için endikasyon oluşturmaz. Temas sonrası aşılanmanın rubellayı önlediğine dair bilgi yoktur. Ancak amaç risk altındaki toplumdun her fırsatta immünizasyonu olduğundan, risk varsa aşılama önerilir. Yüksek ateşli ve immün suprese kişilere aşı yapılmamalıdır. Konjenital immün yetmezliği olanların aile üyelerine MMR aşısı uygulanabilir. Kısa süreli steroid tedavisi kontrendikasyon değildir. Neomisine karşı anafilaksi geliştirmiş kişilere aşı yapılmamalıdır. Monovalan RA27/3 aşısı insan diploid hücrelerinde üretilir ancak MMR'deki diğer suşlar avian dokulardan elde edildiği için, kombine aşının yumurta allerjisi olanlara uygulanmasında dikkatli olmak gerekir.

ROSEOLA İNFANTUM (6. hastalık)

Herpesvirus tip 6'nın neden olduğu, iyi huylu, yaklaşık 3 gün süren ateşin arkasından ortaya çıkan pembe, makülopapüler döküntü ile karakterize bir çocukluk çağı hastalığıdır. Hastalık solunum yolu sekresyonları ile bulaşır. Dört yaşına kadar çocukların hemen hemen tamamı hastalığı geçirmekte ve ömür boyu bağışıklık kazanmaktadır. En sık ilk yaşın ikinci yansında ve, ilkbahar ve sonbahar aylarında görülür.

Klinik: Yaklaşık 3 günlük ateşli bir dönemden sonra ateşin normale dönmesinden hemen sonra makülopapüler veya eritematöz döküntü ortaya çıkar. Döküntü gövdeden başlar, boyun ve ekstremitelere yayılabilir, 2 gün içerisinde, iz bırakmadan kaybolur. Kaşıntı yoktur, basmakla solar. Vakaların bir kısmında ishal görülebilir. Yüzde 14 vakada huzursuzluk ve iritabilite şeklinde prodromal semptomlar olabilir. Fontanel belirginliği (% 26), Nağayama lekeleri (yumuşak damak ve uvulada eritematöz papüller - % 65), periorbital ödem (ateşli



Şekil 3: Konjenital rubellalı bir infant

dönemde, % 30), servikal, postaurikular ve postoksipital lenfadenopati (% 31) bulunabilecek diğer bulgulardır. Nadiren splenomegali, ensefalopati ve konjunktival eritem görülebilir. İnkübasyon süresi ortalama 9 (5-15) gündür.

Komplikasyonlar: Hastalığın en önemli komplikasyonu ateşli dönemde görülebilen febril konvülsiyondur (% 6-15). Ensefalit, fulminan hepatit, hemofagositik sendrom ve dissemine enfeksiyon herpesvirus tip 6'nın nadiren neden olduğu klinik tablolardır.

Tanı: Rutin tanı testleri gereksizdir. Kesin tanı gerekirse, virus periferik kandan izole edilebilir veya serolojik olarak herpesvirus tip 6 Ig M pozitifliğine konvelasan serumda akut döneme göre herpesvirus tip 6 Ig G'nin en az 4 kat artışına veya negatifken pozitif oluşuna bakılabilir. Lökosit düzeyine bakılırsa, lökopeni bulunabilir.

Ayrıncı tanı: Enfeksiyöz mononükleoz, febril konvülsiyon, eritema infeksiyozum, kızamık, menenjit, rubella, ilaç erüpsiyonu.



Şekil 4: Su çiçeği lezyonları

Tedavi: Spesifik tedavi yoktur. Ateşli dönemde ateşin antipiretikler ile ve ılık banyolarla düşürülmesi önerilir.

Korunma: İzolasyon önerilmez. Etkin bir aşı bulunmamaktadır.

ERİTEMA İNFEKSİYOZUM (5. hastalık)

Parvovirus B19'un neden olduğu, genellikle çocuklarda görülen bir enfeksiyon hastalığıdır. Kızlarda görülme oranı erkeklerden biraz daha fazladır. Vakaların % 70'i 5-15 yaş arasındaki çocuklardır.

Klinik: İnkübasyon süresi 7-10 gün (4-21 gün)'dür. Subklinik enfeksiyonlar siktir. Bifazik bir hastalıktır. Temastan yaklaşık bir hafta sonra hafif prodromal semptomlar (başağrısı-% 20, ateş-% 20, boğaz ağrısı-% 15, kaşıntı-% 15, burun akıntısı-% 10, karın ağrısı-% 10, artralji-% 10) ortaya çıkar ve 2-3 günde kaybolur. Artralji yetişkinlerde % 50 kadar yüksek oranda görülebilir. Yaklaşık 7 günlük bir

semptomsuz dönemden sonra tipik ekzantem ortaya çıkar, bunun da 3 dönemi vardır: Önce yüzde kırmızı, "tokat yemiş çocuk görünümü" olarak tarif edilen eritem ve peroral solukluk görülür. Genellikle 1-4 gün sonra gövdede ve ekstremitelerin proksimalinde dantel görünümünde makülopapüler döküntü gelişir. Üçüncü dönemde ise kaybolan döküntünün haftalar veya aylar sonra, egzersiz, irritasyon, banyo veya güneş ışıkları ile ısınma gibi uyarılarla rekürrensi söz konusudur. Döküntü özellikle yetişkinlerde kaşıntılıdır. Enanem görülmez. Döküntü çocukların % 75'inde, yetişkinlerin ise % 50'den azında görülür.

Komplikasyonlar: Artropati (Simetrik poliartrit tarzındadır, genellikle parmaklar tutulur, temastan 2-5 hafta sonra gelişir, daha çok yetişkin kadınlarda görülür), kronik hemolitik anemili hastalarda aplastik krizler, hidrops fetalis (gebeliğin erken döneminde hastalığı geçiren annelerin çocuklarının % 10'unda görülebilir. Malformasyon bildirilmemiştir, bu nedenle abortus endikasyonu yoktur).

Epidemiyoloji ve bulaşma: Bulaşma genellikle solunum yolu sekresyonları ile olursa da, atıklarla ve kan transfüzyonu veya anneden bebeğe vertikal geçiş şeklinde parenteral bulaşma da bildirilmiştir. Daha çok kış ve ilkbahar aylarında görülür, 4-7 yılda bir sıklık epidemiler yapar. Eviçi temaslarda bulaşma şansı % 30-50'dir.

Tanı: Döküntünün tipik olması ve hastalığın prognozunun iyiliği nedeniyle rutin laboratuvar testi gerekmez. Beyaz küre sayısı genellikle normaldir, hafif eozinofili görülebilir. Birlikte hemolitik anemi, gebelik veya artropati varsa serolojik tanı gerekebilir. Akut dönemde Ig M pozitifliği veya konvalesan serumda akut döneme göre en az 4 kat Ig G artışı veya negatifken pozitifleşme tanıyı doğrular. Virus standart hücre kültürlerinde üretilmez. PCR ve antijen testleri de mevcuttur.

Ayrıncı tanı: Kızamık, rubella, rozeola infantum, kızıl, riketsiyal ve enteroviral döküntüler, sistemik lupus eritematosus, ilaç erüpsiyonları, allerjik döküntüler.

Tedavi: Spesifik tedavi yoktur. Semptomatik tedavi (antipiretik, antihistaminik...) uygulanabilir. Vakaların aşırı sıcaktan ve güneş ışığından uzak tutulmaları uygun olur.

Korunma: Döküntü çıktığında bulaşıcılık kaybolmuştur. Aplastik krizli hastalar eritrosit sayısı normale dönünceye kadar viremiktir ve virüsü

bulaştırabilir. Bu vakaların gebe kadınlardan, kronik hemolitik anemili ve immün yetmezlikli hastalardan uzak tutulması uygun olur.

KAWASAKİ HASTALIĞI

Özellikle 5 yaşın altındaki çocuklarda döküntü ve ateşle giden ve koroner arterler dahil orta büyüklükte arterlerde vaskulite neden olabilen bir hastalıktır. Bulaşıcı değildir, ancak bazı bakteri toksinlerinin patogenezi superantijen rolü oynadığı sanılmaktadır. Otoimmünite üzerinde de durulmaktadır, ancak kesin bilgi yoktur. Prognoz koroner anevrizma gelişmemişse iyidir, hastalık kendiliğinden düzelir.

Klinik: En az beş gün süreli ateşle birlikte aşağıdaki beş bulgudan en az dördü varsa ve klinik tablo başka bilinen bir hastalıkla açıklanamıyorsa tanı için yeterli kabul edilir:

1. Bilateral, nonpürülan konjunktival hiperemi,
2. Orofaringeal mukoza değişiklikleri: Farinkste hiperemi; dudaklarda kuruma, fissür ve/veya enfeksiyon; kırmızı çilek dili,
3. Periferik ekstremitte değişiklikleri: El ve ayaklarda ödem ve/veya eritem, genellikle periungual başlayan deskuamasyon,
4. Özellikle gövdede görülen, polimorf, non-veziküler döküntü,
5. Servikal lenfadenopati (en az 1.5 cm büyüklüğünde).

Hastalığın dört evresi vardır:

1. Akut dönem: Yaklaşık 10 gün süren; ateş, konjunktivit, oral mukoza ve ekstremitte değişiklikleri, irritabilite, döküntü, servikal lenfadenopati, eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği, aseptik menenjit, miyokardit ve perikarditin görülebildiği dönemdir.
2. Subakut dönem: Hastalığın 11-21. günleri arasında genellikle ateş düşer, irritabilite devam eder ve klinik bulguların çoğu normale dönmeye başlar. Bu dönemde palpe edilebilen anevrizmalar gelişebilir.
3. Konvalesan dönem: Hastalığın 21-60. günleri arasında klinik bulguların çoğu düzelmiştir, periferik damarlarda anevrizmal dilatasyonlar, konjunktivit, miyokardial infarkt ve anevrizma rüptürleri görülebilir.
4. Kronik dönem: Hastalığın 60. gününden sonra anjina pektoris, koroner stenoz veya miyokard yetmezliği görülebilir.

Komplikasyonlar: En önemli komplikasyonu koroner arter yetmezliği ve anevrizma kanamalarıdır.

Tanı: Genellikle yukarıda belirtilen klinik kriterlerle konur. Spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Lökositoz, trombositoz (2-3. haftada) ve anemi sıktır. Eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP genellikle yüksektir. Hepatik transaminazlarda ve bilirubin düzeyinde hafif yükselme olabilir. Ekokardiografi akut dönemde ve 2 hafta sonra her hastada yapılmalı ve miyokard fonksiyonları değerlendirilmelidir.

Ayırıcı tanı: Kızıl, toksik şok sendromu, leptospirozis, EBV enfeksiyonu, juvenil romatoid artrit, kızamık, riketsiyal ve enteroviral enfeksiyonlar, ilaç reaksiyonları, Stevens-Johnson sendromu ve vaskulit sendromları.

Tedavi: Akut dönemde uygulanan IVIG ve salisilata cevap son derece iyidir. Tedavinin etkili olması için, ilk 10 gün içerisinde başlanması gerekir. IVIG 2 gr/kg dozunda, 10-12 saat süreyle uygulandığında ateş ve diğer sistemik semptomlar 24 saat içerisinde kontrole alınır ve koroner anevrizma gelişme riski önemli oranda azalır. Salisilat ateşli dönemde 80-100 mg/kg/gün, 4 dozda (20-30 mg/kg serum düzeyi sağlayacak şekilde) verilir. Ateş kontrol altına alınınca antitrombotik dozda (5 mg/kg/gün), 6-8 hafta devam edilir. Düşük dozda aspirin, yalnız olarak veya dipiridamol ile birlikte, koroner tutulum varsa, bu lezyonlar düzelineye kadar verilmelidir. Kortikosteroidlerin ve trombolitik ajanların yararı gösterilememiştir. Ağır koroner tıkanıklıklarda bypass cerrahisi uygulanabilir.

KIZIL

Grup A streptokokun eritrojenik toksininin neden olduğu, skarlantiform döküntü ile karakterize bir hastalıktır. Genellikle bu bakteriyle ortaya çıkan tonsillit ile birlikte, nadiren deri enfeksiyonu, pnömoni veya bakteriyemiye bağlı olarak gelişebilir.

Klinik: İnkübasyon süresi 12 saat ile 7 gün arasında değişir, genellikle 2-4 gündür. Boğaz ağrısı, baş ağrısı, kusma, karın ağrısı ve ateşle giden bir prodromal dönem görülebilir. Yaklaşık 12-24 saat içerisinde gövdeden veya baştan başlayıp ekstremitelere doğru yayılan döküntü ortaya çıkar. Yüzde yaygın eritemle birlikte ağız kenarında solukluk vardır. Taşikardi, halsizlik, ateş, kriptik tonsillit, yumuşak damakta peteşiyal enanem, servikal lenfadenopati görülebilir. Deride genellikle zımpara kağıdına benzer bir görünüm vardır. Ekzantem toplu iğne başı büyüklüğünde küçük makülopapüler bir döküntüdür. Basmakla solar ve altındaki deri sarı refle verir. Kaşınıtı sıklıkla vardır, ancak ağrı yoktur. Döküntü birkaç gün içerisinde iyice yayılır ve deri

kıvrımlarında bazan peteşilerle birlikte yoğunlaşır. Kapiller frajilitenin artmasına bağlı olan bu çizgilere Pastia çizgileri adı verilir. Döküntü başlangıçtan 3-4 gün sonra solmaya başlar ve deskuamasyon ortaya çıkar. Önce yüzde, yaklaşık bir hafta sonra parmaklarda olan soyulma bir ay kadar devam edebilir. Dil ilk 2 gün beyaz eksuda ile kaplıdır (beyaz çilek dili), sonra eksuda soyulur ve dilin kırmızı ve papillaların belirgin olduğu dikkati çeker (kırmızı çilek dili).

Komplikasyonlar: Süpüratif komplikasyonlar: Servikal adenit, otitis media ve mastoidit, etmoidit, sinüzit, peritonsiller abse, pnömoni, sepsis. Menejit, osteomyelit, septik artrit. Nonsüpüratif komplikasyonlar: Akut romatizmal ateş, glomerulonefrit.

Epidemiyoloji ve bulaşma: Kış aylarında ve 5-15 yaş arasındaki okul çocuklarında sık görülür. En sık damlacıklar yoluyla, solunum yolundan bulaşır.

Tanı: Boğaz kültürü ve grup A streptokok için hızlı tanı testleri yapılmalıdır. Streptokok antijenlerine karşı antikor testleri (ASO, anti-Dnaz...) akut enfeksiyonu göstermediğinden tanıda yerleri yoktur.

Ayırıcı tanı: Eksfoliyatif dermatit, eritema multiforme, beşinci hastalık, Kawasaki hastalığı, kızamık, rubella, pitriazis rozea, skabies, stafilokoksik haşlanmış deri sendromu, toksik epidermal nekrolizis, ilaç erüpsiyonu, viral döküntülü hastalıklar.

Tedavi: Grup A streptokok tonsilliti ile aynıdır.

Korunma: Hastalar tedavi başladıktan sonraki 24 saatte okul veya işe gitmemelidir. Bu sürede hava yolu izolasyonu uygulanır. Etkili bir aşı mevcut değildir. Hastalık tam bağışıklık bırakmadığından, tekrarlayan ataklar olabilir.

SU ÇİÇEĞİ ve ZONA ZOSTER

Su çiçeği herpes virus grubundan varicella-zoster virusunun neden olduğu primer enfeksiyondur. Yaygın, kaşınıtılı, makülopapüler, veziküller ve büllöz döküntülerin aynı anda görüldüğü, ateşin sıklıkla tabloya eşlik ettiği, ancak sistemik semptom ve bulguların seyrek görüldüğü bir enfeksiyon hastalığıdır. Zona zoster ise aynı virusun vücutta bir süre latent kaldıktan sonra ortaya çıkardığı bir post-primer enfeksiyondur.

Klinik:

- **Su çiçeği:** İnkübasyon süresi 10-21 (ortalama 14-16) gündür. Özellikle varicella-zoster immün

globulini (VZIG) kullanılan vakalarda bu süre 28 güne kadar uzayabilir. Primer enfeksiyonda asemptomatik olma şansı düşüktür (% 3-5). Birden çok su çiçeği geçirilmesi son derece nadir görülürse de, serolojik testlerle tesbit edilen asemptomatik rekürren enfeksiyonlar gelişebilir. Tipik klinik tablo ateşle birlikte genelize, kaşıntılı, veziküler lezyonlardır (Şekil 4). Döküntü pleomorfiktir, yani aynı anda farklı evrelerde (makül, papül, vezikül, büll) döküntüler bulunur. Veziküller eritemli zemin üzerinde, birbirinden ayrı olarak görülür.

- **Zona zoster:** Varisella-zoster virusu primer enfeksiyondan sonra sinir sisteminde latent olarak kalır. Aylar veya yıllar sonra, immüntenin baskılandığı bir anda bir veya birkaç sinir trasesi boyunca ilerleyerek, o sinirlerin dermatomunda ağrılı vezikül kümeleri oluşturur. Genellikle organ tutulumu yoktur, ancak ağır immün yetmezlikli vakalarda dissemine deri ve organ tutulumu gözlenebilir.

Komplikasyonlar: Sekonder bakteriyel deri enfeksiyonları, meningoenfalelit, hepatit, pnömoni, artrit, trombositopeni ve dissemine intravasküler koagülasyon gibi komplikasyonlar düşük oranda görülürse de, hastalığın insidansının çok yüksek olması nedeniyle yılda görülen su çiçeği komplikasyonlu vaka sayısı kızamıktan daha az, ancak kabakulak komplikasyonlu vaka sayısına yakındır. Su çiçeği özellikle salisilat alan hastalarda nadir görülen fatal bir hastalık olan Reye sendromuna da sıklıkla yol açarsa da, esas önemi başta kemoterapi alan kanserli ve HIV enfeksiyonlu hastalar olmak üzere, immün yetmezlikli kişilerde çok komplikasyonlu seyretmesi ve ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer almasıdır. Bu vakalarda klinik tablo da farklı olabilir, döküntünün karakteristik özelliği olan pleomorfizm gözlenmeyebilir. Yetişkinlerde de, pnömoni başta olmak üzere (özellikle sigara içenlerde) komplikasyonlar çocuklara göre daha sık görülür.

İlk trimesterde geçirilen maternal su çiçeği bebekte ekstremitelerde atrofileri ve deride skatrisyel lezyonlarla karakterize, nadiren de santral sinir sistemi ve göz bulgularının eşlik ettiği "konjenital varisella sendromu"na yol açabilir. Bu çocuklarda primer su çiçeği görülmeden, infant döneminde zona ortaya çıkabilir. Ayrıca yenidoğan döneminde su çiçeği hafif bir enfeksiyon olarak seyrederse de, annenin doğumdan önceki 5 gün ve doğumdan sonraki 2 gün içerisinde geçirdiği su çiçeği, bebeğe maternal antikor geçmesi yada bebeğin kendi

antikorunu yapması için yeterli zaman bulunmadığı için, % 30 gibi yüksek bir mortalite ile seyrederek.

Epidemiyoloji ve bulaşma: Tek konak insandır. Genellikle hastalarla direk temas veya sekresyonlardan hava yolu ile, nadiren de zona lezyonlarından bulaşır. Bilinen en bulaşıcı enfeksiyondur. Kapalı odada bir hasta ile bir saat birlikte bulunan, bağışık olmayan bir kişinin hastalığa yakalanma şansı % 96'dır. Uzun mesafelere de bulaşabilmesi nedeniyle, "koridor enfeksiyonu" adı verilir. En fazla kış sonu ve ilkbaharda epidemiler yapar. Solunum yoluyla bulaşma döküntünün ilk beş gününde görülür, ancak lezyondan temasta bulaşma en son vezikül kabuklanıncaya kadar devam eder.

Tanı: Tipik vakalarda tanı klinik olarak konur. Laboratuvar testi ancak atipik seyreden, özellikle immün yetmezlikli vakalarda gerekebilir. Virus döküntünün ilk 3-4 günü veziküllerden izole edilebilir, virus antijeni dokuda immünofloresan boyama ile gösterilebilir veya serolojik olarak Ig M veya Ig G bakılabilir. Ig M pozitifse veya konvelasan dönemde Ig G akut dönemdeki Ig G'nin en az 4 katı ise veya negatifken pozitif olmuşsa tanı konulur. Lezyonlarda intranukleer inklüzyonlar içeren çok çekirdekli dev hücrelerin görülmesi (Tzank testi) çok güvenilir değildir, çünkü herpes simplex virus enfeksiyonlarında da pozitifdir.

Ayrıcı tanı: Böcek ısırıkları, ilaç erüpsiyonları, el-ayak-ağız sendromu, eritema multiforme, petigo, uyuz, dermatitis herpetiformis ve diğer herpetik enfeksiyonlar.

Tedavi: Tedavi semptomatiktir. Ateş yükselse aspirinin dışındaki (Reye sendromu riski nedeni ile) antipiretikler, kaşıntı fazla ise antihistaminikler kullanılabilir. Sekonder bakteriyel enfeksiyonu önlemek için veziküllerin temiz tutulması ve el temasının önlenmesi gerekir. Acyclovir hastalığın ilk 24 saatinde verilirse hastalığın şiddetini ve süresini azaltabilir. Oral formu 12 yaşın üzerindeki hastalar, kronik deri veya solunum yolu hastalığı olanlar, kronik salisilat tedavisi alanlar gibi hastalığın komplikasyonlu seyretme şansı yüksek olan kişilerde verilir. Bazı merkezlerde eviçi temas sonrası gelişen sekonder vakalar daha ağır seyrettiğinden bu vakalara ve gebeliğin 3. trimesterinde gelişen maternal su çiçeğinde de oral acyclovir verilmektedir. İ.v. acyclovir esas olarak immün yetmezlikli hastalardaki su çiçeği enfeksiyonlarında kullanılır. Hafif immün yetmezlikli hastalarda yüksek doz oral acyclovir de kullanılmaktadır. Oral acyclovir ağır zona zoster tedavisinde de kullanılabilir. Yetişkinlerde bu amaçla

kullanılan diğer iki ilaç famciclovir ve valacyclovir'dir, bu ilaçların çocuklarda kullanımının güvenilirliği henüz tam olarak bilinmemektedir.

Korunma: Hastalık ömür boyu koruyuculuk sağlar. Hastalar döküntünün ilk 5 günü ve bütün veziküller kabuklanıncaya kadar hava yolu ve temas izolasyonunda tutulmalıdır. Hastalarla teması bulunan duyarlı kişilerin ve doğum sırasında veya doğuma yakın su çiçeği geçiren annelerden doğan bebeklerin 21 gün (VZIG almışlarsa 28 gün) süreyle izole edilmeleri gerekir. Konjenital varisella sendromlu bebeklerin izolasyonu gerekmez.

Zona zosterli hastalar immün yetmezlikleri varsa veya immünitesi normal olduğu halde hastalığı ağır veya dissemine geçiriyorlarsa, döküntü kabuklanıncaya kadar hava yolu ve temas izolasyonunda bulundurulurlar. Hafif zona zosterde temas izolasyonu yeterlidir.

Okul çocukları döküntüleri kapalı ise döküntünün 6. günü okula gidebilirler. El ve yüz gibi açık vücut bölgelerinde lezyon varsa, çocuğun okula başlaması döküntüler tamamen kabuklanıncaya kadar geciktirilebilir.

Hastanelerde, yatan hasta servislerinde su çiçeği geçiren bir hasta tesbit edildiğinde; aynı servisteki temaslı ve duyarlı hastalar temasın 8-21. günleri arasında (VZIG almışlarsa 28. güne kadar) tam izolasyonda tutulmalı; temaslı personel bağışık değilse, aynı sürelerde duyarlı hastaların bakımından uzak tutulmalı; temin edilebilirse, VZIG endikasyon olan personele uygulanmalıdır.

VZIG temastan sonraki 96 saat içerisinde, su çiçeği geçirme öyküsü olmayan immün yetmezlikli hastalara; duyarlı gebe kadınlara; annesi doğumdan önceki 5 gün veya doğumdan sonraki 2 gün su çiçeği geçiren yenidoğanlara; anneleri su çiçeği geçirmemiş veya seronegatif olan 28 haftalık veya büyük hospitalize prematürelere ve anne hikayesi ne olursa olsun, 28 haftalıktan küçük hospitalize prematürelere endikedir. Vücut ağırlığının her 10 kg'ı için 1.25 ml (125 ünite), i.m. verilir. VZIG çok pahalı olduğundan, bazı merkezlerde immün yetmezliği olmayan temaslılara varisella Ig G bakılıp, negatifse verilmektedir. Ancak immün yetmezlikli hastalarda serolojik testler güvenilir değildir. Tekrarlayan temaslarda, endike hastalar için 3 haftada bir VZIG enjeksiyonu önerilmektedir. Aylık IVIG alan hastalar temas sırasında son IVIG enjeksiyonu 3 hafta içerisinde yapılmışsa, su çiçeğinden korunurlar.

Kesin olmamakla birlikte, temastan sonraki ilk 3 gün içerisinde yapılan su çiçeği aşısı hastalığın gelişmesini önleyebilir, önlemese bile yapılmasında sakınca yoktur. Acyclovir ile kemoprofilaksinin ise yararı yoktur.

Su çiçeği aşısı gelişmiş ülkelerde 12 aylıktan itibaren tek doz olarak, rutin, 0.5 ml, s.c. uygulanmaktadır. Onüç yaşından itibaren en az bir ay ara ile, iki doz verilir. Yüzde 97-100 oranında ve en az 20 yıl süre ile koruyucudur, revaksinasyon henüz önerilmemektedir. Diğer aşularla aynı anda, farklı bölgelerden verilebilir. Ailede immün yetmezlikli hasta bulunması kontrendikasyon değildir. Yan etkileri çok azdır; enjeksiyon yerinde ağrı ve kızarıklık (% 20-30) ve hafif veziküler döküntü (% 7-8) görülebilir. Zona zoster insidansı doğal enfeksiyona göre düşüktür.

İmmün yetmezlikli hastalarda uygulanması önerilmezse de, ALL'li hastalarda en az bir yıl süre ile remisyonunda olmak, lenfosit düzeyi 700/mL'nin, trombosit düzeyi 100.000/mL'nin üzerinde olmak kaydıyla yapılabileceğine dair çalışmalar vardır, ancak kemoterapiye en az 3 ay ara verilmesi ve aşıdan sonra 1 ay beklenilmesi gerekir. Steroid tedavisi 2 mg/kg veya yüksek uygulanıyorsa aşıdan önce en az 1 ay, daha düşük dozda uygulanıyorsa en az 2 hafta ara verilmesi, aşıdan sonra tedaviye de bu süreler kadar geç başlanması uygun olur. Gebelere, jelatin ve neomisine karşı anafilaksi hikayesi olanlara yapılmamalıdır. Aşı yapılanların 6 hafta süre ile salisilat kullanmamaları önerilmektedir.

MOLLOSKUM KONTAGIOZUM

Bir poxvirus tarafından ortaya çıkarılan, derinin iyi huylu bir hastalığıdır.

Klinik: İnkübasyon süresi 2-7 haftadır, bazan 6 ay kadar uzun olabilir. Vücutta yaygın, az sayıda, birbirinden ayrı, ciltten kabank, papüler lezyonlardır. Bazı lezyonların orta kısmında umbilikus adı verilen çöküntüler bulunur. Vakaların % 10'unda papüllerin etrafında ekzamatöz reaksiyon bulunur. Sistemik semptom ve bulgu yoktur. Ekzemalı veya immün yetmezlikli hastalarda çok yaygın olabilir.

Komplikasyonlar: Bilinen bir komplikasyonu yoktur.

Epidemiyoloji ve bulaşma: Direk temas, cinsel temas veya havlu gibi bulaşık eşyalarla yayılır. Enfektivite düşüktür, bulaştırma süresi bilinmemektedir.

Tanı: Genellikle lezyonların tipik görünümü ve sıkıldıkları zaman içeriden süt rengi ve kıvamında sıvı gelmesi ile tanı konur. Bu sıvının yaymasında Wright veya Giemsa boyası ile intrasitoplazmik inklüzyonlar ve elektron mikroskopide tipik virus partikülleri görülebilir.

Ayırıcı tanı: Siğiller, su çiçeği, herpetik enfeksiyonlar.

Tedavi: Lezyonlar spontan olarak, iz bırakmadan iyileşir. Ancak kısa sürede iyileşmeyen lezyonların yayılmasını ve başka kişilere bulaşmasını önlemek için, lokal anestetik kremler sürüldükten veya sıvı nitrojen uygulandıktan sonra içindeki sıvının çıkarılması önerilmektedir.

Korunma: İzolasyon gerekli değildir. Açık lezyonlarda temas izolasyonu ile ilgili kurallara uyulması yararlı olur. Nadir görülen epidemi durumlarında hastalarla direk vücut temasından kaçınmak ve hastaların havlu, çarşaf gibi vücuduyla temas eden eşyalarının başkaları tarafından kullanımını engellemek gerekir.

HERPES SİMPEKS VİRUS ENFEKSİYONLARI

İki herpes simpleks virus tipinden HSV-1 % 80 oranında oral, % 20 de genital lezyonlar; HSV-2 ise % 80 genital, % 20 oral lezyonlar yapar.

Klinik: Hastalığın iki evresi vardır:

1. Primer enfeksiyon: Genellikle hafif, vakaların çoğunda asemptomatiktir. Deride lezyonların gelişebilmesi için deri bariyerinin bozulması gerekir. İştahsızlık ve kırgınlık gibi sistemik semptomlar görülebilir. Lokal semptomlar lezyonların yerine göre değişir. Orofaringeal lezyonlarda ağız ve boğaz ağrısı, genital lezyonlarda dizüri ve tenezmus, immün yetmezlikli hastalarda görülebilen dissemine yayılım varsa ensefalopati, başağrısı, öksürük, solunum sıkıntısı, sarılık gözlenebilir. Genellikle lezyonlar çıkmadan önce lezyonun çıkacağı bölgede yanma ve kaşıntı şeklinde prodromal semptomlar ortaya çıkar. Daha sonra eritematöz bir taban üzerinde ağrılı sert kabuklu veziküller ve ülseler görülür. Bu lezyonlar bir süre sonra birleşip, vezikül kümeleri haline gelirler. Komşu lenf bezleri büyük ve ağrılı olabilir. Ağız lezyonları gingivostomatit (gingiva, ağız boşluğu, tonsil ve farinkste ağrılı ülsere lezyonlar) veya herpes labialis (dudak ve çevresinde ağrılı veziküller ve ülseler) şeklindedir, birlikte submandibular lenfadenopati ve ateş bulunabilir. Genital herpeste de şankroid ve sifilizdekine benzer ağrılı veziküller ve ülsere lezyonlar yanında inguinal lenfadenopati vardır. Keratokonjunktivit gelişirse, göz kapağında veziküller, korneal ülseler ve yarık lamba muayenesinde dendritik keratit saptanır. HSV-2 maternal - fetal geçişle yenidoğanda enfeksiyona neden olabilir. Bir çeşit meslek hastalığı olarak, çocuk bakımı ve sağlığı ile uğraşanlarda parmak

ucunda veziküller döküntü şeklinde (herpetik whitlow) ve güreşçilerde herpes gladiatorum görülebilir.

2. Latent dönem ve rekürrens: HSV-1 genellikle trigeminal, HSV-2 ise sakral ganglionda latent olarak kalır. Virus ateş, fiziksel veya emosyonel stres, ultraviyole ışınları ve aksonal hasar gibi uyarılarla reaktif olur. Rekürren enfeksiyonlar gelişen immünite nedeniyle, genellikle hafiftir. Özellikle HSV-2 sık rekürrens gösterir. Bir genital herpes atağı geçiren hastaların en az % 85'i bir kez, % 38'i 6 kez, % 20'si ise 10 kezden fazla rekürrens gösterir.

Komplikasyonlar: Ensefalit, neonatal enfeksiyon, konjenital enfeksiyon, immün yetmezlikli hastalarda dissemine hastalık (pnömoni, hepatitkardit, pankreatit...), akut üriner retansiyon.

Epidemiyoloji ve bulaşma: HSV-1 enfeksiyonları genellikle damlacık veya enfekte tükürük ile, HSV-2 ise cinsel temasta bulaşır. HSV-1 en sık 6 ay ile 3 yaş arasındaki çocuklarda, HSV-2 ise 18-25 yaş arasında görülür.

Tanı: Vakaların büyük çoğunluğunda klinik tanı yeterlidir. Şüpheli durumlarda Tzank testi (lezyondan alınan yaymaların Giemsa veya Wright ile boyanmasında multinukleer dev hücreler ve intranukleer inklüzyonlar), virus kültürü (daha sensitif), monoklonal antikor testi veya seroloji (sistemik tutulum varsa) kullanılabilir.

Ayırıcı tanı: Şankroid, enteroviral enfeksiyonlar (el-ayak-ağız sendromu), su çiçeği, sifiliz, molloskum kontagiozum, tonsillofaringit.

Tedavi: İmmünitesi bozuk olmayan kişilerde orofaringeal herpesde ve herpes labialisde antiviral tedavi endikasyonu yoktur. Lokal ve sistemik ağrı kesiciler kullanılabilir. Tedavide kullanılan ilaçlar virus replikasyonunu inhibe ederler, ancak kür sağlamazlar. Bu nedenle rekürrens şansını azaltmazlar.

Acyclovir genital herpesin primer, rekürren ve supresif tedavisinde (yılda en az 6 atak varsa), immün yetmezlikli hastaların orofaringeal herpes enfeksiyonunda ve herpes ensefalitinde etkilidir. İlacın prodromal dönemde başlanması etki şansını artırır. Döküntünün 48. saatinden sonra etkisi yok denecek kadar azdır. Genital herpesin ilk atağında 10 gün, p.o., günde 5x200 mg, ya da 3x400 mg; rekürren ataklarda 5 gün, p.o., günde 3x400 mg; supresif tedavide günde 2x400 mg kullanılır. İmmüno-supresif hastaların mukokutenöz HSV enfeksiyonunda hafifse 10 gün, p.o., günde 5x200-

400 mg; orta derecede ise 7-10 gün, i.v., 3x5 mg/kg veya 14-21 gün, p.o., 5x400 mg, ensefalitte 14-21 gün, i.v., 3x10 mg/kg, herpetik whitlow'da 10 gün, p.o., 3x400 mg, sık tekrarıyan herpes labialisde 4 ay, p.o., 2x400 mg dozunda kullanılır. Çocuk dozu oral kullanımda 4-5x250-600 mg/m²'dir, i.v. dozu yetişkin ile aynıdır. Hipersensitivite varsa kullanılmamalıdır, gebelikte güvenilirliği de kesin değildir. Bulantı, kusma, döküntü, nadiren böbrek yetmezliği ve santral sinir sistemi semptomlarına neden olabilir. Topikal acyclovir'in primer herpetik lezyonlarda etkisi minimaldir, rekürren enfeksiyonlarda ise etkisi yoktur.

Famciclovir esas olarak rekürren genital herpesde, 5 gün, p.o., günde 2-3x125-250 mg kullanılır. Çocuklarda kullanımı ile ilgili yeterli bilgi yoktur. Kontrendikasyonları ve yan etkileri acyclovir gibidir. Valacyclovir de rekürren genital herpesde kullanılır. Vücutta acyclovir'e çevrilir. Acyclovir'den daha pahalıdır, ancak kullanımı daha kolaydır. Dozu 5-10 gün, p.o., 2x500-1.000 mg'dır. Bu ilacın da henüz çocuklarda kullanımı konusunda yeterli bilgi yoktur. Kontrendikasyonları ve yan etkileri acyclovir'e benzerdir, ayrıca hemolitik üremik sendrom da bildirilmiştir.

Herpes simplex keratokonjunktivitinde % 1 trifluridine kullanılır.

Korunma: Temas izolasyonu ve immün yetmezlikli hastalarda hava yolu izolasyonu önerilir. Genital herpesle lezyonlar süresince cinsel ilişkiden kaçınılmalı, asemptomatik virus yayılması nedeniyle rutin prezerfatif kullanılması yönünde halk eğitimi yaygınlaştırılmalıdır. Hastalar ve temaslıları cinsel temasa geçen diğer hastalıklar yönünden de araştırılmalıdır. Sağlık personeli herpetik whitlow'dan korunmak için, lezyonlara ve sekresyonlara temas edileceği zaman eldiven kullanılmalıdır. Doğum sırasında aktif lezyonlar varsa, neonatal herpesi önlemek için, doğumun sezaryen ile yaptırılması uygun olur. Aşı çalışmaları devam etmektedir. Henüz klinikte kullanılan etkin bir aşı yoktur.

PEDİKÜLOZ (Bit hastalığı)

İnsan kanı ile beslenen *Pediculus humanus capitis* (baş biti), *Pediculus humanus corporis* (vücut biti) ve *Phthirus pubis* (kasık biti)'in neden olduğu bir enfestasyondur.

Klinik: İnkübasyon süresi 6-10 gündür. Yetişkin bitler 2-3 hafta sonra görülmeye başlar. Üç klinik tipi vardır:

- **Pedikülozis kapitis (baş biti):** Bit genellikle kulak arkasındaki ve boyun bölgesindeki saçlarda

daha belirgin olmak üzere saçta yerleşir. En belirgin semptom kaşıntıdır, ancak hafif vakalar asemptomatiktir. Birlikte saçlı deride enfeksiyon sık görülür, bu durumda saçlı deride kabuklanma ve sulanma görülebilir. Bit yumurtalarını saçın deriden 3-4 mm uzağına depolar. Saçın ayda 1 cm uzadığı dikkate alınırsa, yumurtaların saçlı deriden uzaklığına bakarak, hastalığın süresi belirlenebilir.

- **Pedikülozis pubis (kasık biti):** Anogenital bölgede kaşıntı tek semptomdur. Bu bit vücudun bütün kıllı bölgelerine (kaş, kirpik, göğüs, saç, sakal, bıyık, aksilla...) yerleşebilir. Bazı vakalarda "maculae ceruleae" adı verilen, mavi renkte maküller görülür.

- **Pedikülozis korporis (vücut biti):** Özellikle gece artan kaşıntı en belirgin semptomdur. Kaşıntıya bağlı sekonder bakteriyel deri enfeksiyonları siktir.

Epidemiyoloji ve bulaşma: Pediküloz pubis kreş ve okul çocuklarında sık görülür. Her sosyoekonomik düzeyde görülebilir. Saç uzunluğunun ve yıkama sıklığının hastalık riski ile ilgisi yoktur. Bulaşma genellikle saçla direk temas veya hastaya ait tarak, şapka, başörtüsü veya havlu gibi eşyaların kullanılması sonucu olur. Yumurtalar saçtan uzaklaştırdıklarında hemen canlılıklarını yitirirler, yetişkin bitler de dış ortamda 1-2 gün yaşayabilirler.

Pediküloz pubis daha çok genç yetişkinlerde görülür ve genellikle cinsel temas ile yayılır. Hastalarda cinsel temasa bulaşan diğer hastalıkların da araştırılması gerekir.

Pediküloz korporis genellikle hastaların giyeceklerinin veya havlularının kullanılması ile bulaşır. Daha çok kötü hijyen şartlarında yaşayan kişilerde görülür. Saç biti herhangi bir hastalık için vektör rolü oynamazken, vücut biti tifüs gibi bazı hastalıkları taşıyabilir.

Tanı: Bitin erişkin formlarının veya yumurtalarının görülmesi tanı için yeterlidir. Erişkin bitler hızlı hareket ettiklerinden, görülmeleri zordur. Şüpheli durumlarda saç veya kıl büyüteç veya mikroskop ile incelenebilir.

Ayırıcı tanı: Böcek ısırığı, piyodermi, ilaç erüpsiyonu, seboreik dermatit, kontakt dermatit.

Tedavi:

- **Pedikülozis kapitis:** Permethrin % 1 krem saç ve saçlı deriye bir kez 10 dakika süre ile uygulanıp, yıkanır. Genellikle tek uygulama yeterlidir. Yumurtalar çok yoğunsa, 7-10 gün sonra ikinci kez uygulanabilir. Doğal pyrethrin'li şampuanlarla 10 dakika saçın yıkanması da etkilidir, ancak bunların etkisi daha az olduğundan, bütün vakalarda 7-10 gün sonra tekrarlamak gerekir. Bu tedavilere cevap

vermeyen vakalarda % 1'lik lindane içeren şampuanlarla saçın 4 defa yıkanması hastalığı düzeltilebilir. Bu ürünlerin 7-10 gün sonra tekrar uygulanması gerekir. Ayrıca lindane'in toksik etkileri nedeniyle prematürelde, saçlı deride lezyon bulunanlarda, gebelerde, emziren kadınlarda ve konvülsiyonlu hastalarda kontrendikedir. Etkili diğer bir tedavi de % 1'lik malathion'lu şampundur. Bu da 7-10 gün arayla iki kez, 2-10 dakika süreyle uygulanır. Kaşını için oral antihistaminikler veya topikal kortikosteroidler kullanılabilir. Tedaviden sonra saçta kalan kabukların temizlenmesi şart değildir, ancak estetik nedenle yapılacaksa, sık dişli bir tarak % 3-5 asetik asit (sulandırılmış sirke)'e batırılarak saç taranırsa, bu kabuklar ortadan kalkar.

- **Pedikülozis pubis:** Pedikülozis kapitis için kullanılan bütün pedikülosidler bu vakalarda kullanılabilir. Hepsinde de 7-10 gün sonra tedavinin tekrarlanması gerekir. Kirpiklerde varsa, % 1 cıva oksitli kremler veya petrolatum yağları günde 4 kez, 2 hafta süre ile uygulanır. Bu vakalarda kabuk ve yumurtaların kirpiklerden mekanik olarak temizlenmesi şarttır.

- **Pedikülozis korporis:** Pedikülosidlere gerek yoktur. İç çamaşın, havlu, çarşaf gibi eşyaların yüksek ısıda yıkanıp kurutulması ve hijyen kurallarına dikkat edilmesi yeterlidir.

Korunma: Tedavi uygulanıncaya kadar temas izolasyonu gerekir.

- Pedikülozis kapitide aile bireyleri, hasta çocuksa okul arkadaşları kontrol edilmelidir. Bu kontrollerde saçlı deri ve saçlardaki kepeklenmelerin bit yumurtalarından ayırılması önemlidir (kepek saçtan kolayca ayrılır, bit yumurtaları yapışiktır). Aynı yatağı paylaşan kişilerin de tedavisi önerilir. İlk tedaviden sonra çocuk okula gidebilir. Tarak ve fırçaların 53.5°C'dan yüksek ısıda 5 dakika tutulması, biti ortadan kaldırmak için yeterlidir. Bunların temizlenmesi için pedikülosidler de kullanılabilir. Eşyaların kuru temizlenmesi veya iyi kapatılmış plastik torbalarda en az 10 gün bırakılması da bitin ölmesini sağlar. Ev eşyalarının insektisid spreyler ile temizlenmesinin yararı gösterilmemiştir, ayrıca bu işlem insan sağlığı üzerinde zararlı olabilir. Bunun yerine elektrikli süpürge ile vakumlama daha güvenilir bir yöntemdir.

- **Pedikülozis pubis:** Cinsel teması olan herkes tedavi edilmelidir.

- **Pedikülozis korporis:** En önemli korunma giyeceklerin değiştirilmesi ve yüksek ısıda yıkanması veya kuru temizleme ile temizlenmesidir.

KAYNAKLAR

1. Bialecki C, Feder HM, Grant-Kels JM. The six classic childhood exanthems: a review and update. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 891-903.
1. Georges P. (ed). *Varicella-Zoster infections*. In: 1997 Red Book Report of the Committee on Infectious Diseases. 1997; 24th ed.: 573-85.
2. Feder HM Jr, Anderson I. Fifth disease. A brief review of infections in childhood, in adulthood, and pregnancy. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2176-8.
3. Frieden IJ, Resnick SD. Childhood exanthems. Old and new. *Pediatr Clin North Am* 1991; 38: 859-87.
4. Hart G. Factors associated with pediculosis pubis and scabies. *Genitourin Med* 1992; 68: 294-5.
5. Kanra G, Ceyhan M. Kızamık, kızamıkçık ve kabakulak aşılıarı. *Katkı* 1994;84-94.
6. Okada K, Ueda K, Kusuhara K, et al. Exanthema subitum and human herpesvirus 6 infection: clinical observations in fifty-seven cases. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 204-8.
7. Omer MI. Measles: a disease that has to be eradicated. *Ann Trop Paediatr*, 1999; 19: 125-34.
8. Resnick SD. New aspects of exanthematous diseases of childhood. *Dermatol Clin* 1997; 15: 257-66.
9. Robert P. Sundel, Jane C. Burns, Annette Baker, Alexa Beiser and Jane W. Newburger. Gamma globulin re-treatment in Kawasaki disease: *J PEDIAT* 1993. vol 123:657-9.
10. Rockley PF, Tying SK. Pathophysiology and clinical manifestations of varicella zoster virus infections. *Int J Dermatol* 1994; 33: 227-32.
11. Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki syndrome. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46: 313-29.
12. Watson BM, Laufer DS, Kuter BJ, Staehle B, White CJ. Safety and immunogenicity of a combined live attenuated measles, mumps, rubella, and varicella vaccine (MMR(II)V) in healthy children. *J Infect Dis* 1996;173: 731-4.

Fenilpropanolamin "dedikodusu" ve öğrettikleri

Dr. Melih Ö. Babaoğlu¹, Dr. İlknur Ay² ve Dr. Hakan S. Orer³

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi¹, Yardımcı Doçenti², Doçenti³

İkibin yılı Kasım ayında New England Journal of Medicine, "grip ilacı" fenilpropanolamin (FPA) hakkında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde sonuçlandırılan bir epidemiyolojik araştırmayı, halk sağlığını doğrudan ilgilendirmesi nedeniyle, henüz basılmadan INTERNET'ten yayımladı (1). Bu araştırma sonucunda bir çok ülke gibi Türkiye'de de FPA günlerce gündemde kaldı. Fakat, konu üzerindeki tartışmalar aydınlatıcı olmaktan çok kafa karıştırıcı nitelikteydi.

Bu yazıda amacımız, FPA hakkında temel farmakolojik bilgilerin sunulması yanında, sözkonusu araştırmanın ve kullandığı yöntemin klinik farmakoloji açısından değerlendirmesidir. Teknik ayrıntıların anlaşılabilmesi için şüphesiz makalenin tümünün okunması gereklidir. Burada sadece önemli noktalar vurgulanarak izlenen araştırma stratejisi konu edilecek ve benzer türde araştırmaların yurdumuzda da yapılması gerekliliği üzerinde durulacaktır.

Fenilpropanolamin nedir?

FPA, dekonjestan özelliği nedeniyle soğuk algınlığı (grip) ilaçları, iştah kesici özelliği nedeniyle de bazı ülkelerde diyet ilaçlarının bileşimine yaygın olarak girmiştir ve reçetesiz olarak satılmaktadır. FPA, diyet amaçlı olarak dekonjestan dozundan daha yüksek dozda alınma ve suistimal edilme riskine sahiptir. Türkiye'de kullanımı sadece dekonjestan ilaçlar ile sınırlıdır. Ülkemizde soğuk algınlığının semptomatik tedavisi için kullanılan FPA içeren/içermeyen ilaçların bir listesi Tablo 1'de verilmektedir (2).

FPA, yapısal olarak psödoefedrine benzer ve alfa adrenoseptörleri uyarak vazokonstriksiyon

yapar. Bunun yanısıra, beta adrenoseptörler üzerindeki etkisi nedeniyle pozitif kronotrop ve pozitif inotrop etkileri de vardır. Özellikle yüksek dozlara çıktığında, FPA'nın yaptığı kan basıncı artışı diğer dekonjestanlardan daha fazladır. Tablet ve kapsül şeklinde alınan tek doz 1.5 saat içinde plazmada doruk konsantrasyona ulaşır ve dekonjestan etki 3 saat kadar sürer. İlacın eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 3.5 saattir ve kronik kullanımda 12 saatte kararlı durum konsantrasyonuna ulaşır. FPA, %90 oranında böbreklerden değişmeden atılır. Yüksek dozlarda ortaya çıkan önemli yan etkileri arasında hipertansiyon, kalp çarpıntısı, göğüs ağrısı, bulantı/kusma ve santral sinir sisteminin aşırı uyarılmasına bağlı bulgular sayılabilir (3).

FPA kullanımı tehlikeli midir?

Piyasaya sürüldüğünde güvenli olarak kabul edilen FPA hakkında 1965-1990 yılları arasında sadece ABD'nde, aralarında hipertansiyon da bulunan 142 istenmeyen ilaç reaksiyonu olgusu bildirilmiştir (4). Bu olguların yaklaşık 2/3'ü 30 yaşın altındaki kadınlardır. Ciddi yan etkilerin görüldüğü hastaların 24'ünde intrakraniyal kanama, sekizinde konvülsiyon saptanmış, sekiz hasta ise ölmüştür. Ölüm nedeni genellikle inmedir. FPA'nın bu etkilerinin doza bağımlı olup olmadığı tartışmalıdır. Bu olgu raporlarına göre, ciddi yan etkiler daha çok zayıflama amacıyla FPA alanlarda, yani yüksek dozlarda görülmekle beraber (5) ender de olsa, yalnızca tek doz grip ilacı olarak alınmasıyla bile intraserebral kanama olabilmektedir (6). Burada akılda tutulması gerekli bir nokta,

OKUYUCU ANKETİ

Dergimiz içeriği konusunda siz okurlarımızın değerli görüşlerini almak, ayrıca sizlere gönderdiğimiz dergilerin elinize ulaştığından emin olmak ve adres listemizi güncelleştirmek istiyoruz.

Bu nedenle aşağıdaki formu eksiksiz doldurarak, faks,posta veya size dergiyi ulaştıran arkadaş aracılığı ile bize gönderiniz.

Katkılarınız için teşekkür ederiz. Saygı ve sevgilerimizle

Yayın Kurulu

1. Dergi elinize nasıl ulaşıyor?

- a. Adresime posta ile gönderildi
 b. İlaç firması aracılığı ile elden
 c. Diğer (açıklayınız)

2. Dergide en çok ilginizi çeken bölümler hangileridir?

- a. Derleme yazılar
 b. Panel
 c. Nasıl tedavi edelim
 d. Birinci basamak
 e. Bir konu iki görüş
 f. Sorun vaka
 g. Temel tıptan kliniğe
 h. Radyoloji
 i. İlaç derlemesi
 j. Tıp ve mizah
 k. Tıbbi istatistik
 l. Haberler

3. Dergide yer almasını istediğiniz konular nelerdir?

4. Dergi hakkında iletmek istediğiniz düşünce ve görüşleriniz nelerdir?

ADI SOYADI:

ÜNVANI:

MEZUNİYET YILI:

MEZUN OLDUĞU OKUL:

VARSA UZMANLIK ALANI:

UZMANLIK ALDIĞI YER:

ÇALIŞTIĞI KURUM:

.....

.....

İŞ TEL:

EV TEL:

FAKS:

E-MAIL:

POSTA ADRESİ:

.....

.....

.....

Adres:

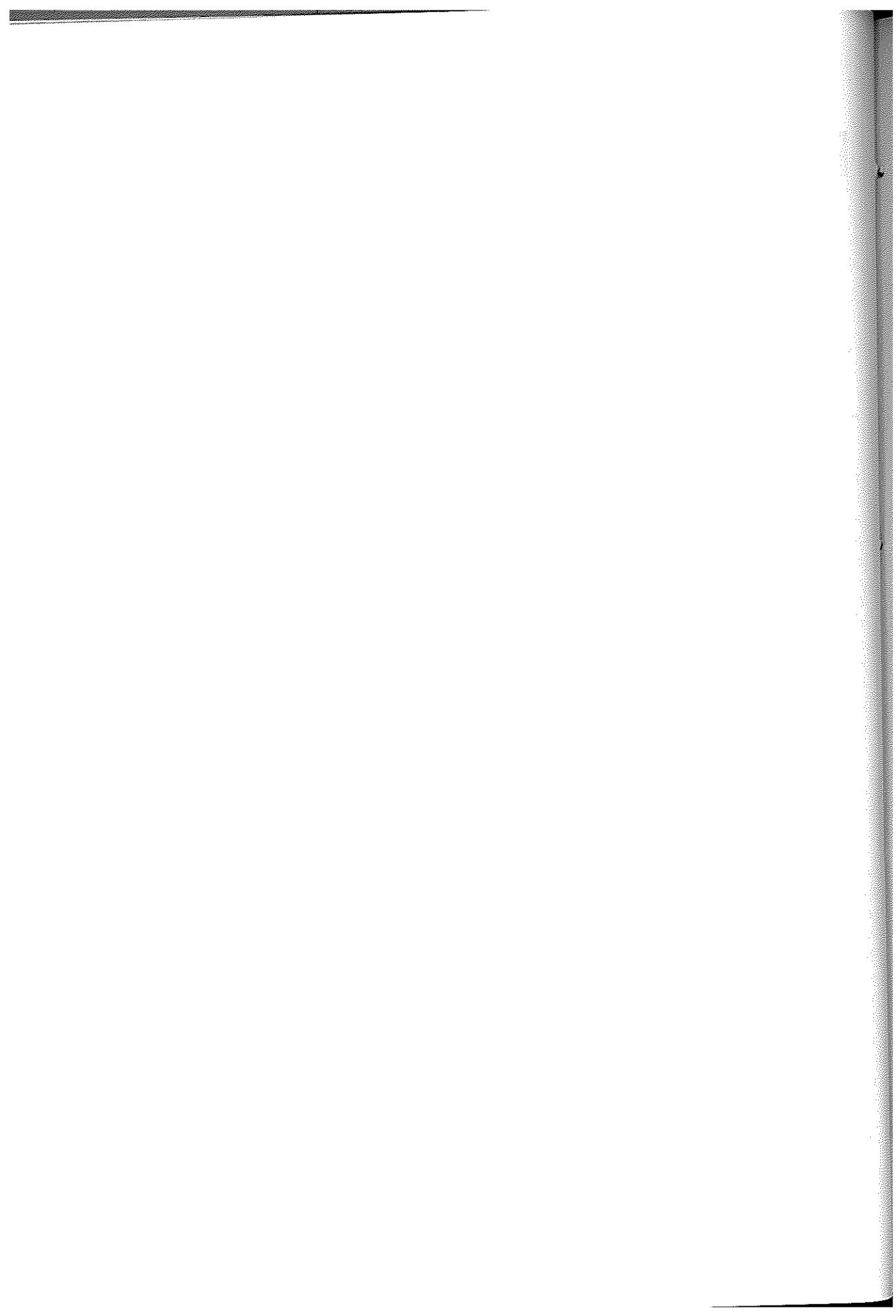
Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekanlığı

Hacettepe Tıp Dergisi Editörlüğü

06100 Ankara

Faks: 0(312) 310 0580

e-mail: tip.dekanlik@hacettepe.edu.tr



TABLO 1. Türkiye İlaç Kılavuzu-1999 Formülleri (2)'ne göre Soğuk Algınlığı Tedavisinde Kullanılan Müstahzarlar:

FPA içeren müstahzarlar	FPA içermeyen müstahzarlar
A-ferin (Bilim-Hüsnu Arsan)	Actidem (Glaxo-Wellcome)
Alfarol (Alfa)	Actifed (Glaxo-Wellcome)
Apex (Bio-Kem)	Antibeksin (Fako)
Babyrhinol (Hoechst-Marion-Russel)	Artu (Günsa)
Contex (Mecom)	Benical (Roche)
Corsal (IE Ulagay)	Benical Cold (Roche)
Coryban-D (Pfizer)	Brodil (Adilina-Sanovel)
Ekorinol (Ekofarma)	Broksin (Abdi İbrahim)
Forza (Ali Ralf)	Bronkar-A (Nobel)
Gerakon (Münir Şahin)	Clarınase Repetabs (Sherring-Plough)
Katarin (Biofarma)	Coldeks (Deva)
Kongest (Eczacıbaşı)	Deflu (Yeni)
Parol Cold (Atabay)	Deksan (Deva)
Theraflu Fort (Novartis)	Disophrol Repetabs (Sherring-Plough)
Tuseptil (Münir Şahin)	Dorfan (Akdeniz)
Dristan (Wyeth)	Duact (Glaxo-Wellcome)
	Efetal (Atabay)
	Eupnase (Bilim)
	Griban (Abdi İbrahim)
	Kaf (Polifarma)
	Latusin (Sano)
	Metofan (Biosel)
	Neofedrin (Akdeniz)
	Neo-Jucodine (Akdeniz)
	Peditus (İlsan)
	Pedrin (Aroma)
	Penikin (Radyum)
	Pereks (Kurtsan)
	Theraflu Poşet, Draje (Novartis)
	Radyocodin (Radyum)
	Tylol Cold (Nobel)
	Vicks MediNait (Eczacıbaşı)
	Vicks VapoDry (Eczacıbaşı)
	Wintus (İlsan)

ABD'nde bu yan etki olgularının tamamına yakınının gönüllü bildirim dayanan "MedWatch" programı ile toplanmış olmasıdır. Doktor tarafından gönüllü bildirim esasına dayandığı için, programa ulaşan olguların, tüm olguların ancak % 10'u olduğu varsayılmaktadır. Bu gerçek gözönüne alındığında, FPA'e bağlı yan etki gelişen olgu sayısının aslında daha yüksek olduğu düşünülmelidir. Gönüllü bildirim sisteminin yetersizliğine karşın, bu düşük bildirim oranı bile ilaçların yan etki profillerinin ortaya çıkmasında büyük rol oynamaktadır. Yakın zamanda ciddi yan etkileri nedeniyle piyasadan çekilen sisaprid ve terfenadin gibi ilaçlar hakkındaki ilk uyarılar yine

MedWatch aracılığı ile toplanan bilgiler sayesinde ortaya çıkmıştır.

FPA kullanımına bağlı inme olgularının ilaç hakkında doğurduğu kuşkuğu gidermek ve bu maddeyi kullananlar ile hemorajik inme arasında ilişki olup olmadığını saptamak amacıyla 1992 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi öncülüğünde, üretici firmaların da katılımı ile "Hemorajik İnme Projesi" başlatılmıştır. Yale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden Walter Kernan ve diğ. tarafından yürütülen bu çalışmanın sonuçları Ekim ayında halka açık bir tartışma ile kamuoyuna duyurulmuş (Internet adresi: <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/ppa/default.htm>) ve New England Journal of Medicine'de yayımlanmıştır.

Hemorajik İnme Projesi

Bu proje ile, 1994-99 yılları arasında ABD’nde dört ayrı bölgeden 43 hastanede, çalışmaya dahil edilmeden bir ay öncesine kadar subaraknoid/intraserebral kanama tanısı alan hastalar, semptomların başlamasından önceki son üç gün içinde FPA kullanımı ve hemorajik inmeye neden olabilecek diğer risk faktörlerinin varlığı açısından sorgulanmıştır. Araştırma, klinik çalışmalarda altın standart olan prospektif randomize, çift-kör ve kontrollü bir çalışma olmayıp olgu-kontrol türü epidemiyolojik bir çalışmadır. Her kanama olgusu için iki adet kontrol birey rastgele telefon numarası çevirme yöntemi ile toplumdan seçilmiştir. Kontrol bireylerin cinsiyet, ırk ve yaş gibi parametreler açısından benzer olmasına özen gösterilmiştir. Çalışmanın asıl üzerinde durduğu nokta, hasta/kontrol gruplarının ve kadın/erkek alt gruplarının FPA kullanımı açısından karşılaştırılmasıdır. Karşılaştırmalar, göreceli riskin bir ölçütü olan şans oranı (odds ratio) hesaplanarak yapılmıştır. Şans oranı “1”den ne kadar büyükse hasta grup kontrole göre o derecede yüksek “artmış risk” altındadır. Bu tür araştırmalarda şans oranı değerleri incelenirken dikkat edilmesi gereken bir kaç nokta vardır. Bunlardan ilki istatistiksel güvenilirlik aralığı (GA-confidence interval) alt sınırıdır. Şans oranı ne kadar büyük olursa olsun, istatistiksel olarak anlamlı bir risk artışından söz edebilmek için GA alt sınırının 1’den büyük olması gerekir. Bir başka önemli nokta ise şans oranı değerlerinin, sıklığı hesaplanan olay (bu araştırmada inme) için diğer risk faktörleri açısından düzeltilmiş olmasıdır. Bu makalede verilen tüm şans oranı değerleri subaraknoid/intraserebral kanama için risk faktörleri olan hipertansiyon, ırk, sigara içimi ve gruplar arasında dağılım farkı gösteren eğitim düzeyi açısından düzeltilmiştir.

702 hasta ve 1376 kontrol birey üzerinde yapılan çalışmanın önemli bulguları şöyle özetlenebilir: En büyük şans oranı değeri kadınlarda hemorajik inme ile FPA içeren iştah kesicilerin kullanımı arasındaki ilişki için bulunmuştur (16.98, $GA_{(95)}=1.51-182.21$; $P=0.02$). Buna dayanarak, iştah kesici olarak FPA kullanımının genç kadınlarda subaraknoid/intraserebral kanama için ciddi bir risk faktörü olduğu söylenebilir. Kadınlarda FPA içeren herhangi bir ürünün ilk kez kullanımı için bu değer 3.13 ($GA_{(95)}=0.86-11.46$; $P=0.08$) olarak hesaplanmıştır ve ilk kez kullananların tümü ilacı öksürük veya soğukalgınlığı için kullandıklarını belirtmişlerdir. İlk kez kullanımda şans oranı

güvenilirlik aralığı alt sınırı 1’den küçük olduğu için risk artışı istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Yine de araştırmacılar 3.13 şans oranı değerinin yeterince büyük ve anlamlılık sınırına yakın olduğunu belirterek, FPA maddesinin kadınlarda ilk kez kullanımının da kanama açısından olası bir risk faktörü olabileceği yönünde bir yorumda bulunmuşlardır. Erkek ve kadın grupları bir arada ele alındığında, FPA içeren herhangi bir ürünün kullanımı ile hemorajik inme arasındaki ilişkiyi göstermek için hesaplanan şans oranı 1.49 ($GA_{(95)}=0.84-2.64$; $P=0.17$), FPA içeren öksürük veya soğuk algınlığı ilaçları için 1.23 ($GA_{(95)}=0.68-2.24$; $P=0.49$) ve iştah kesiciler için 15.92 ($GA_{(95)}=1.58-184.13$; $P=0.03$) bulunmuştur. Erkeklerde, FPA içeren öksürük ve soğuk algınlığı ilaçlarının kullanımıyla hemorajik inme riskinde artış bulunamamıştır ve erkek bireylerin hiçbiri iştah kesici amaçlı FPA kullanmadıklarını bildirmişlerdir.

Risk faktörü hesabına dayalı çalışmalarda, ilacın toplum sağlığı için ne kadar büyük bir risk faktörü olduğunun belirlenmesi önemlidir. Bu riskin ölçümü, tek bir olgunun ortaya çıkması için risk altındaki toplumda ilacı kullanması gereken kişi sayısının (number needed to harm yan etki ortaya çıkarıcı sayı) hesaplanmasıyla olanaklıdır. Yan etki ortaya çıkan sayı çeşitli ilaçların yan etki profillerinin karşılaştırılmasında kullanılabilir. Kernan ve diğ.’nin yaptığı çalışmada hesaplanan şans oranı değerleri temel alınarak, Amerikan toplumunda iştah kesme amaçlı FPA kullanan her 107 000-3 268 000 kadından birinde inme görüleceği öngörülmüştür.

Makalenin tartışma bölümünde, bilimsel açıdan yanlışlıklara yol açabilecek “yanlılık” (bias) faktörünü azaltmak için ne tür önlemler alındığı anlatılmaktadır. Olgu-kontrol çalışmalarında istemsiz ve sistematik yanlışlıklara dikkat edilmezse sonuçlar saptancı olabilir. Yanlılıklardan başlıcaları zamanda-öncelik (temporal precedence), anımsama ve denek seçme yanlışlıklarıdır. Bizce makale, bu problemlerle başa çıkmada başarılı, bilimsel anlamda iyi planlanmış, zorluğuna rağmen iyi yürütülmüş ve sonuçları açısından da güvenilir ve örnek oluşturabilecek bir araştırmadır.

Araştırmacılar bu bulgular ışığında, 18-49 yaş grubu kadınlarda hemorajik inme için FPA’ın diyet ilacı olarak kesin, dekonjestan olarak ise olası bir bağımsız risk faktörü olduğuna karar vermişlerdir.

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi de daha önce bildirilen olgular ve “Hemorajik İnme Projesi”nin bulguları ile şu sonuçlara varmıştır:

1. İnme olgularının görece daha az olduğu 18-49 yaş arasındaki kadınlarda FPA, hemorajik inmeye yol açabilir. İştah azaltıcı olarak kullanılan FPA içeren ilaçların inme yapma potansiyeli anlamlı olarak daha yüksektir. Ancak, soğuk algınlığı ilaçlarının kullanımından sonra da hemorajik inme olgularının bildirilmesi bu konuda net bir ayırma varılmasını zorlaştırmaktadır.

2. Bu ilaçların kullandığı hastalıkların (grip gibi) yaşamı tehdit etme özelliği göstermemesi, hemorajik inme gibi ağır yan etkilerin olması ve piyasada benzer yan etkileri göstermeyen eşdeğerlerinin bulunması nedeniyle Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi, üretici firmalardan ürünlerindeki FPA maddesini gönüllü olarak çıkarmalarını ve FPA içeren ürünleri gönüllü olarak piyasadan çekmelerini önermiştir.

Türkiye için anlamı:

İlaçların çeşitli yan etkilerinin görülme sıklığı (yan etki profili) her toplumun kendi genetik havuzu ve çevresel özelliklerine bağlı olarak farklılık gösterebilir. Dolayısıyla, ABD'nde yapılan bir araştırmanın farklı bir toplumda aynen kabul edilmesi beklenmemelidir. Yan etki profilindeki farklılıkların sadece bir bölümü farmakogenetik çalışmalarla öngörülebilir. Bu nedenle, her toplumda öngörülemeyen etkileri izleyecek pazarlama sonrası sürveyans mekanizmaları (farmakovijilans) bulunmalıdır.

FPA örneğinde, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nin yaklaşımı spekülasyondan uzak, halk sağlığını güvenceye almaya yönelik ve aynı zamanda üretici firmaların zarar görmelerini önleyicidir. Ülkemizde de benzer bir süreç işlemiş ve birçok üretici firma müstahzarlarındaki FPA'ı başka etken maddelerle değiştirmek için Sağlık Bakanlığı'na başvurmuştur. Uzun süredir pazarlandıkları halde ne yazık ki, FPA içeren müstahzarlara ilişkin Türkiye'ye ait bir veri bulunmamaktadır. Dolayısıyla, başka toplumlardan elde edilen çıkarımlar bir anlamda "koşulsuz" olarak kabullenilmek zorunluluğunda kalınmaktadır.

Bu olaydan Türkiye için çıkarılabilecek önemli bir ders, ülke çapında MedWatch türünde bir sürveyans/yan etki izleme programının kurulması gerekliliğidir. FPA'in kamuoyunda yarattığı momentum ile başta Sağlık Bakanlığı ve tıp fakülteleri olmak üzere ilgili kurumlar harekete geçmeli ve toplumumuzun "yan etki profili"ni çıkaracak mekanizmalar kurulmalıdır. Bu alanda veri toplamak sadece üretici firmaların inisiyatifinde olamaz. Sağlık Bakanlığı'nın bir farmakovijilans programı bulunmasına karşın, doktor ve eczacıların katılımı sağlanamadığı için etkin şekilde işletildiğini söylemek güçtür. Altyapı yatırımları bir yana, konuyu ülke çapında geliştirmek ve yaymak için atılabilecek gerçekçi adımlardan birisi, eğitimlerinin son yılında tıp fakültesi öğrencilerine farmakovijilans uygulamaları yaptırmaktır. Benzeri bir eğitim ABD'nde MedWatch kullanımını önemli ölçüde iyileştirmiştir.

KAYNAKLAR

1. Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, et al. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J Med* 2000; 343:1826-32.
2. Türkiye İlaç Kılavuzu 1999 Formülleri (Ed. S. O. Kayaalp). İstanbul, Turgut Yayıncılık, 1999.
3. Reents S, Seymour J. *Clinical Pharmacology*, v. 1.16, Gold Standard Multimedia, 1998.
4. Lake CR, Gallant S, Masson E et al. Adverse drug effects attributed to phenylpropanolamine: a review of 142 case reports. *Am J Med* 1990; 89:195-208.
5. Lake CR, Zaloga G, Bray J, et al. Transient hypertension after two phenylpropanolamine diet aids and the effects of caffeine: a placebo-controlled follow-up study. *Am J Med* 1989; 86:427-32.
6. Edwards M, Russo L, Harwood-Nuss A, et al. Cerebral infarction with a single oral dose of phenylpropanolamine. *Am J Emerg Med* 1987; 5:163-4.

DE-NOL®

Kolloidal bizmut subsitrat



FORMÜLÜ: Her tablette, Kolloidal bizmut subsitrat 300 mg (120 mg Bi₂O₃ eşdeğerdir). Literatürde etken madde, çoğunlukla koordinasyon bileşiği olarak tripotasyum disitratato-bizmutat (TDB) adıyla geçmektedir. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** De-Nol tabletin yutulmasından sonra midede gastrik asidin etkisiyle bizmut içeren bir çökeltilin oluştuğu gösterilmiştir. Bu çökeltili özellikle ülser bölgesinin üzerine sıkıca bağlanmaktadır. Mide ve duodenum ülserleri olan hastaların tedavisinde De-Nol'un yüksek orandaki iyileştirici etkinliği klinik araştırmalarla kanıtlanmıştır. De-nol'un antibakteriyel etkisi, mide mukozasındaki enfeksiyonların iyileşmesini sağlar. **ENDİKASYONLARI:** Mide ve duodenum ülserleri, gastrit ve mide mukozasındaki enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. **KONTRENDİKASYONLARI:** Ağır böbrek yetmezliği. **Gebelikte ve Çocuklarda Kullanım:** Gebelikte, süt veren annelerde ve çocuklarda kullanımı tavsiye edilmez. **UYARILAR/ÖNEMLER:** De-Nol alınmadan yarım saat önce ve yarım saat sonra antiasit ilaçlar ve süt alınmamalıdır. Çünkü ülser üzerindeki koruyucu tabakanın oluşumu için gastrik asit gereklidir. Tedavi sırasında alkol alınmamalıdır. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Bizmut sülfid oluşumu nedeniyle dışkı siyah renkte olabilir. Dilde esmerleşme, bulantı ve kusma görülebilir. Bu yan etkiler, tehlikeli değildir ve tedavinin bitiminden sonra kaybolur. **BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ. İLAÇ ETKİLEŞMELERİ VE DİĞER ETKİLEŞMELER:** Tedavi sırasında diğer bizmutlu bileşimlerin kullanımı ya da alkol alınması tavsiye edilmez. Birlikte kullanıldığında tetrasiklinlerin etkisini inhibe eder. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Aç karnına günde iki defa 2 tablet sabah kalktıktan sonra yarım saat önce ve 2 tablet akşam yemeğinden yarım saat önce veya aç karnına günde 4 kez birer tablet alınmalıdır. Bu durumda, tabletler 3 ana öğünden yarım saat önce veya yarım saat sonra ve yatmadan önce alınmalıdır. Tabletler su ile yutulmalıdır. Tedavi 4-8 hafta sürer. Bu süreden sonra, 8 hafta boyunca De-Nol ya da diğer bizmut bileşimlerini kullanılmamalıdır. Daha sonra eğer gerekirse 4-8 haftalık ikinci bir tedavi uygulanabilir. Hasta belirli bir öğünde yemek yemese bile De-Nol tableti almamalıdır. Ağrılar azalsa dahi, doktorun önerdiği miktar ve süre değiştirilmemelidir. **DOZ AŞIMI HALİNDE ALINACAK TEDBİRLER:** Doktor tarafından belirlenir. Doz aşımı halinde spesifik bir antidotu yoktur. Bu durumda destekleyici tedavi uygulanır. **SAKLAMA KOŞULLARI:** De-Nol oda ısısında, kuru bir yerde saklanmalıdır. Doktoru danışmadan kullanılmamalıdır. Çocukların ulaşamayacağı yerlere ve ambalajında saklayınız. **TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI:** De-Nol Yutma Tableti: 60 tablettik ambalajlarda. Gist-Brocades, Hollanda lisansı ile üretilmektedir. PERAKENDE SATIŞ FİYATI(PŞF) KDV'LI: 5.828.000 TL. Reçete ile satılır. © Tescil edilmiş marka

Gist Brocades, Hollanda
lisansı ile
Ruhsat sahibi ve Üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç

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

Eczacıbaşı

Görüntüleme eşliğinde perkütan toraks biyopsisi

Dr. O. Macit Anyürek¹, Dr. Mert Köroğlu²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı Doçenti¹, Araştırma Görevlisi²

GÖRÜNTÜLEME EŞLİĞİNDE PERKÜTAN TORAKS BİYOPSİSİ

Akciğer iğne biyopsisi ilk kez Leyden tarafından 1883'de pnömonilerin tanısında kullanılmıştır. Ancak günümüzde kullanıldığı anlamda perkütan yaklaşım 1965 yılında Nordenstorm'un ince iğne tekniğini geliştirmesiyle yaygınlaştı (1,2).

GÖĞÜS DUVARI BİYOPSİSİ

Göğüs duvarındaki en sık lezyon kot metastazıdır. Genellikle daha kısa iğneler kullanılır. Floroskopi görünen kemik lezyonun varlığında başarılıdır. BT, yumuşak doku lezyonu olduğunda kullanılır (3).

Göğüs duvarıyla ilişkisi olan lezyonlarda US, BT'ye göre daha etkili ve güvenli bir alternatiftir. Daha kısa işlem zamanı gerektirir, uyumlu olmayan hastalarda daha kolay uygulanır ve iğne lokalizasyonunu tam olarak gösterir (4).

Pnömotoraks oluşturmamak için tanjansiyel yol kullanılabilir (3).

PERKÜTAN AKCİĞER BİYOPSİSİ

Soliter pulmoner nodülün değerlendirilmesinde perkütan akciğer biyopsisi güvenli, kolay uygulanabilir ve kesin sonuçlar veren bir yöntemdir (1). Bir çok araştırmacı perkütan akciğer ince iğne aspirasyon biyopsisinin kanser tanısındaki sensitivitesini %90-95 arasında bildirmiştir (5). Benign lezyonların sitolojik tanısı ilk sitolojik incelemeden sonra %30-50 doğrulukla konulabilmektedir (6). Ancak ince iğne aspirasyon biyopsisinde nonspesifik bulgular nedeniyle biyopsi tekrar edildiğinde malignite çıkma oranı %35 civarındadır (3).

Hasta bilgi ve onayı

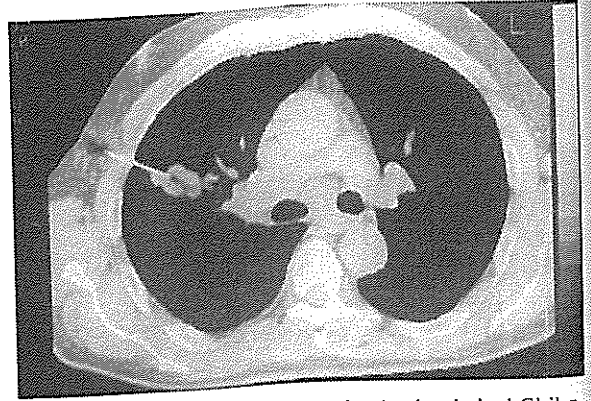
Hastaya işlemden önce perkütan akciğer biyopsisi, başarı oranı, avantajları, riskleri, olabilecek

komplikasyonlar, alternatifleri, alternatiflerinin etkinliği ve riskleri hakkında bilgi verilmeli ve mutlaka hastanın yazılı onayı alınmalıdır (3).

Endikasyonları

Akciğer kanseri riski olan hastada soliter pulmoner nodülün değerlendirilmesi en sık endikasyonudur (Resim 1). Toraks dışı malignitesi olan veya immünsuprese hastalarda soliter veya multipl nodül varlığında da uygulanır (3). Ancak cerrahi için kontraendikasyonu olmayan ve kuvvetle malignite düşündürülen operabl hastalarda öncelikle cerrahi düşünülmelidir (7). Bu özelliklere sahip soliter pulmoner nodülü olan hastalarda açık cerrahi biyopsinin doğru tanı başına en düşük maliyetli yöntem olduğu gösterilmiştir (8).

Cerrahi için uygun olmayan hastalarda tanıda ilk kullanılacak başlangıç yöntemi perkütan akciğer biyopsisi olmalıdır (8).



Resim 1: 62 yaşında erkek hasta, koaksiyel Chiba iğnesi, indifferansiye akciğer karsinomu.

Kontraendikasyonları

Hastanın nefesini tutamaması ve koopere olamaması en sık rastlanılan kesin kontraendikasyonlardandır. Toraksda yerleşen anevrizmalar ve A-V malformasyonlar diğer kesin kontraendikasyonlardır (3).

Kanama diyatezi, pulmoner hipertansiyon relativ kontraendikasyonlardandır (3). Kitleye komşu yerleşimli amfizem ve büller, forced expiratuar volume (FEV) 1'in 1 lt'den küçük olması, kronik solunum yetmezliği de relativ kontraendikasyon kabul edilmeli bu durumlarda hastanın biyopsiden göreceği fayda ve zarar tekrar değerlendirilmelidir (3,9-11). Geçirilmiş pnömonektomi, tek fonksiyonel akciğer relativ kontraendikasyonlara eklenebilir (3).

Pozitif basınçlı ventilasyon uygulanan hastaya biyopsi yapılması,ölümcül bir komplikasyon olan hava embolisi riskini arttırdığı için kesin kontraendikasyon olarak kabul edilmelidir (12,13).

İşlem öncesi değerlendirme

İşlem öncesi soliter pulmoner nodülün tam evaluasyonu özellikle benign olduğu takip edilerek kanıtlanmış veya benign özellikleri kesin olan lezyonların gereksiz yere biyopsiye alınmasını engelleyeceği için mutlaka gereklidir (3).

Nodül çapı 1 cm veya daha büyük ise hemen her zaman başarı ile biyopsi yapılabilir. 0.5-1 cm arasındaki boyutlarda başarı oranı düşüktür. Yarım santimetreden küçük lezyonlar biyopsi için uygun değildir (3).

Li ve arkadaşlarının yaptıkları ve küçük-büyük sınırının 1.5 cm olduğu çalışmada küçük nodüller için perkütan akciğer biyopsisi istatistiksel olarak daha az sensitiv (%74) bulunmuştur. Bu düşük sensitivitenin nedeni olarak küçük bir lezyondan lezyonu temsil eden bir parçanın alınmasının güçlüğü ve biyopsi almadaki teknik zorluklar gösterilmiştir (14).

von Sonnenberg ve arkadaşları da değişik boyuttaki lezyonlardan alınan biyopsilerin sensitiviteilerinin değişik olacağını bildirmişlerdir. Bu seride 1 cm veya daha küçük boyuttaki lezyonlarda sensitivite %73.9, 1.1-2.0 cm arasındaki lezyonlarda %83.9 ve 2 cm'den büyük lezyonlarda yaklaşık %90 dır. Ancak bu seri parankimal, plevral ve mediastinal lezyonları içermektedir (15).

Westcott ve arkadaşlarının 64 küçük nodülün (<1.5 cm) değerlendirilmesi için yaptıkları retrospektif perkütan biyopsi çalışmasında büyük nodüllerle küçük nodüller arasında yöntemin sensitivitesi ve spesifitesi açısından bir fark olmadığı yayınlanmıştır (%93 sensitiv, %100 spesifik) (5).

Abdominal BT karaciğer ve adrenallerin metastaz açısından değerlendirilme, evreleme, operabilite kararı ve belki de daha uygun biyopsi alanının seçimi için gereklidir (3).

Biyopsi öncesi akciğer fonksiyon testleri biyopsi nedeniyle gelişebilecek pnömotoraks riskinin değerlendirilmesi ve hastanın pnömotoraksı tolere edip edemeyeceğini anlamak için klinik olarak süpheli olgularda uygulanmalıdır (3,9). Özellikle FEV 1'deki düşme pnömotoraks riskindeki artışla kuvvetle ilişkilidir (9).

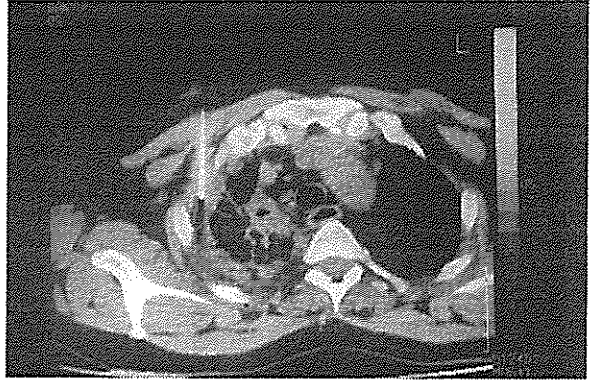
İşlem öncesi toraks BT ile amfizem, interstisyel fibrosis ve dolayısıyla artmış pnömotoraks riski saptanır (10,11).

Koagülasyon tablosu aşırı kanama riskini değerlendirmek için gereklidir (16).

Eşlik eden radyolojik yöntem ve biyopsi planı

Floroskopideki teknolojik gelişmeler ve sitopatolojideki ilerlemelerle teknik yaygınlaşmış ve kolay uygulanabilir olmuştur (1).

Bilgisayarlı tomografinin (BT) kullanıma girmesiyle daha önce floroskopik olarak saptanamayan küçük lezyonlardan ve lokalizasyonu nedeniyle ulaşılması zor olan lezyonlarda da (Resim 2) biyopsi yapılması mümkün olmuştur (5).



Resim 2: Romatoid artrit'e bağlı interstisyel fibrosis nedeniyle izlenmekte olan 56 yaşında kadın hastada yeni oluşan sağ plevral kalınlaşma. 18 G kor biyopsi. Biopsinin BT eşliğinde olması akciğer parankimine girmeden seçilen bölgeden biopsi yapılabilmesini sağlamıştır. Patoloji sonucu: Interstisyel fibrosis zemininde akciğer adenokarsinomu.

Ultrasonografi (US) özellikle plevra tabanlı, diyafragma komşuluğundaki ve göğüs duvarındaki lezyonlarda eşlik eden yöntem olarak daha sık kullanılmaya başlamıştır (4).

Floroskopi BT'den daha ucuzdur. Özellikle akciğerlerin alt kısımlarında yerleşen lezyonlarda yararlıdır. Floroskopi eşliği ile muhtemelen işlem daha kısa sürdüğü için pnömotoraks riski de azalır.

Diğer bir avantajı da pnömotoraks geliştiği zaman plevral kateterin floroskopi eşliğinde hemen takılabilesidir (3).

BT eğer lezyon hiluslara, kalbe yakınsa veya mediastinalise tercih edilir. Oblik veya açılı yaklaşımlarda veya nodül küçükse avantaj sağlar (5). BT ile iğnenin nodülün içinde olduğunun gösterilmesi özellikle sitoloji sonucu malignansi olmadığında klinik ve radyolojik izleme karar vermede daha emin olmayı sağlar (17).

Ghaye ve arkadaşları prospektif olarak yaptıkları çalışmalarında eşlik eden yöntem olarak spiral BT'yi konvansiyonel BT ile karşılaştırmışlar ve spiral BT'nin işlem zamanını veya komplikasyonlarını azaltmadığını bulmuşlardır. Bu çalışmada lezyonun çapının, derinliğinin, hasta pozisyonunun ve iğne giriş bölgesinin sonuçları etkilemediği saptanmıştır. Ancak spiral BT kullanıldığında hastanın aldığı doz artmaktadır (18).

Apikal bir lezyona girişte posterior yaklaşım hastanın işleme müdahalesini engellemek, endişesini azaltmak ve posterior kotların nefesle daha az hareket etmesi nedeniyle tercih edilmelidir (Resim 3) (3).



Resim 3: 48 yaşında erkek hasta, 19 G Burney tipi iğneyle koaksiyel plevral biyopsi, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, superior sulkus tümörü.

Kotların hemen altındaki interkostal damarlardan ve sternum kenarındaki internal mamarian damarlardan uzak durulmalıdır (7).

Glynn 1990 yılında torasik iğne biyopsisinde transosseöz yaklaşım ile kotu ve sternumu geçerek iki farklı hastada lezyona ulaşmıştır (19).

İğne tiplerinin karşılaştırılması

Koaksiyel aspirasyon biyopsisi iğneleri, tek geçiş aspirasyon iğnelere göre daha geniş olmaları ve işlem zamanının uzamasına rağmen birçok kez

aspirasyon yapılmasına olanak sağlarlar. Özellikle eşlik eden sitopatolog varsa ve lezyon boyutu küçükse tercih edilmelidir (3).

Haramati 18-20G iğnelerle yapılan biyopsinin güvenli ve pnömotoraks riskinin düşük olduğunu bildirmiştir. Ayrıca bu yöntemle işlem esnasında sitopatolog tarafından yeterli veya yetersiz değerlendirilmesi yapılması gerekliliğinin ortadan kalktığını belirtmiştir (20).

1996'da Arakawa ve arkadaşları retrospektif olarak ince iğne aspirasyon biyopsisi ile otomatik kor biyopsiyi karşılaştırdıkları yazılarında kor biyopsiyle diagnostik sensitivitenin arttığı ve ek hiçbir komplikasyon riski getirmediği sonucuna ulaşmışlardır (21).

1996'da Klein ve arkadaşları retrospektif olarak 19G koaksiyel dış kanülle yaptıkları otomatik kor biyopsileri değerlendirmişler ve benign lezyonlarda diagnostik sensitivitenin arttığını bulmuşlardır. Ancak kanama ve pnömotoraks riskleri de artmıştır. Bundan otomatik biyopsi iğnesinin fırlama mesafesi nedeniyle normal akciğere verdiği zararı sorumlu tutmuşlardır (22).

Boiselle ve arkadaşları prospektif olarak yaptıkları ince iğne aspirasyon biyopsisine otomatik biyopsi iğnesi ekledikleri çalışmalarında diagnostik sensitivitenin akut enfeksiyon olmayan benign lezyonlarda arttığını saptamışlardır. Kullandıkları otomatik iğnelerinin fırlama mesafelerinin diğer çalışmalara göre kısa (10mm) olması nedeniyle pnömotoraks ve kanama risklerinin daha az olduğunu iddia etmişlerdir. Ancak yine aynı nedenle diagnostik sensitivite de diğer serilere göre düşüktür (23).

1998'de Lucidarme ve arkadaşları 18G boyutundaki koaksiyel iğnelerin içinden çentikli iğne geçirerek koaksiyel iğneyi aynı zamanda kesici iğne olarak kullanmışlar ve bu şekilde koaksiyel teknikte kor biyopsi yaparak daha küçük iğne boyutu ile daha büyük boyutta örnek elde edebilmişlerdir. Ayrıca hemoraji (%10) ve pnömotoraks (%34) risklerinin ince iğneler için bildirilen sınırlar içinde kaldığını belirtmişlerdir (24).

McCloud özellikle eşlik eden sitopatolog olmayan durumlarda ve benign lezyonların tanı oranını arttırmak için komplikasyon oranını da arttırmayan kesici iğne biyopsisini önermiştir. Bu sayede hastaların daha büyük bir oranının, benign lezyonların tanısı için genel anestezi gerektiren torakotomi veya video eşliğinde torakoskopik biyopsiden kurtarılabilceğini bildirmiştir (25).

Staroselsky ve arkadaşları göğüs boşluğu lezyonlarında kesici iğne biyopsisinin benign lezyonlarda ve lenfomada ek tanısal avantaj sağladığını bildirmişler, karsinoma, lenfoma ve benign lezyonun eşit ağırlıkla düşünüldüğü olgularda ince iğne biyopsisinin ardından kesici iğne biyopsisi kullanılmasını önermişlerdir (26).

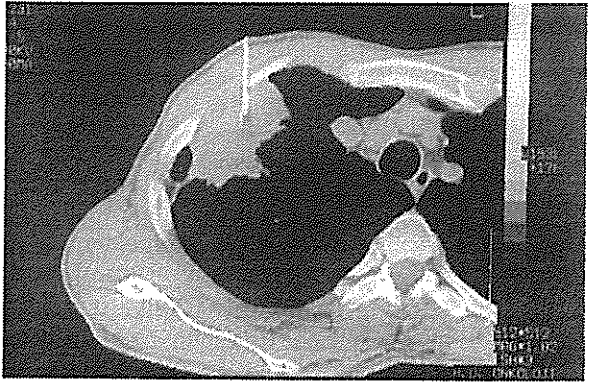
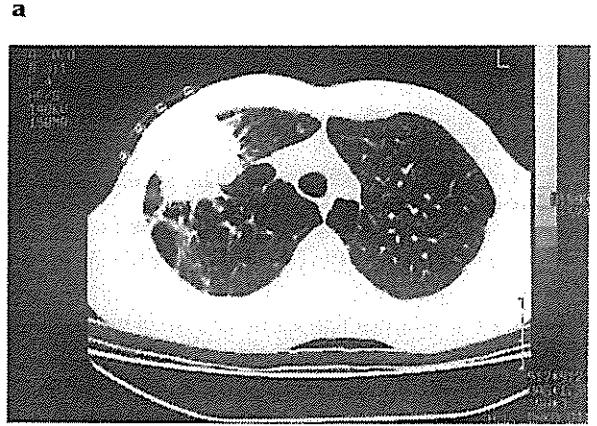
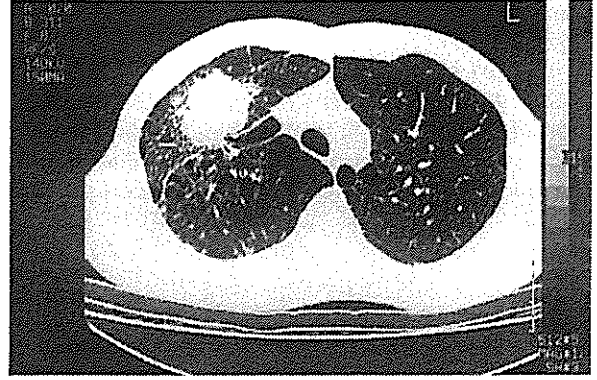
Wilkinson ve arkadaşları 6 çocuğa 14G otomatik kesici iğne biyopsisi yapmışlar ve bu yöntemin açık akciğer biyopsisine alternatif olacak minimal invaziv bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir (27).

Connolly ve arkadaşları çocuk hastalarda 16 küçük nodül için koaksiyel kor biyopsi uygulamıştır ve sadece 5 hastada asemptomatik pnömotoraks gelişmiştir ancak hiç göğüs tüpü takılması gerekmemiştir. Tanı sensitivitesi ise %94'dür (28).

Teknik:

Biyopsiler genellikle floroskopi veya BT eşliğinde yapılır. Hasta lezyona en uygun giriş için sırt üstü, yan veya yüz üstü olarak yatırılır. Hastaya işlemin nasıl yapılacağı tekrar anlatılır. Genellikle en kısa ve dik olarak giriş seçilir. BT eşliğinde biyopsi yapıldığında cilde metal işaretler (genellikle birbirine paralel olarak bantlanmış enjektör iğneleri) konularak uygun kot aralığı seçilir (Resim 4). Cilt temizliğinden sonra lokal anestezi uygulanır. Lokal anestezi sırasında pnömotoraksa neden olunmamalıdır. Lokal anestezi için kullanılan iğne lokal anestezi verilmesi sonrası çıkarılmadan kesitler alınarak iğne giriş yeri ve açısı, lezyon uzaklığı tekrar kontrol edilir. Biyopsi iğnesinin giriş yeri sivri uçlu bistüri ile kesilerek iğnenin girişi kolaylaştırılır. Biyopsi iğnesinin plevrayı geçişi sırasında nefes tutturularak pnömotoraks komplikasyonu azaltılmaya çalışılır. İğne hasta derin inspiryumda veya ekspiryumda plevrayı geçmemelidir, tersi durumda hasta nefes alıp verdikçe plevra daha çok travmatize olur (3). İğnenin girişinden sonra hastaya derin nefes alması, yüzeysel solunum yapması istenir. Plevra geçildikten sonra derinde yer alan lezyonlar da ilave BT kesitleri alınarak iğne lezyona doğru ilerletilir. İğnenin lezyon içinde olup olmadığı ince kesitler ile kontrol edilir. İnce iğne kullanıldığında enjektör ile aspirasyon yapılır ve nefes tutturulduğu sırada iğne geri çıkarılır. Aspirasyon yapılırken iğne ucu çok küçük hareketler ile ileri geri oynatılmalı ve kuvvetli aspirasyon yapılmalıdır. Koaksiyel sistemde ise dış iğne içinden diğer iğne ile girilerek biyopsi işlemi yapılır. Floroskopide bu işlem daha hızlı olup yine nefes tutturularak plevra geçilir. İğnenin ucunun lezyon içinde olup olmadığına C kollu floroskopiyi yan çevirerek bakılır veya iğne ileri geri küçük hareketlerle oynatılarak lezyon ile ilişkisi gözlenir.

Alınan sitolojik örnek ince iğne tekniğinde lam üzerine yayılarak hiç bekletilmeden alkol bulunan kavanozlara konular, kor biyopsi iğnesi ile alındığında formol içine konular. Aspirasyonla alınan sitolojik örnek lam üzerine yayıldıktan sonra ilave olarak havada da kurutulabilir. Bu işlemlerin beraber çalışılan sitopatolog ile birlikte yapılması başarı



Resim 4: 55 yaşında erkek hasta, 19 G Burney tipi iğneyle koaksiyel biyopsi, adenokarsinom.

a. Sağ akciğer üst lob anterior segmentte kitle ve yaygın amfizem.

b. Kitlenin göğüs duvarına komşu olduğu lokalizasyonun seçilmesi. Sağda göğüs duvarı önünde biyopsi iğnesi giriş yerinin belirlenmesi için konulmuş enjektör iğne uçları görülmektedir.

c. 19 G Burney tipi iğneyle koaksiyel biyopsi. Bu hastada akciğer parankimine giriş olasılığını azaltmak için kitlenin uzun aksına paralel olarak giriş seçilmiştir. İğne interkostal aralıkta, üste yer alan kostanın alt kenarına komşu olarak yer almakla birlikte herhangi bir komplikasyon oluşmadı.

şansını arttırmakta ve alınan örneğin en iyi şekilde değerlendirilmesini sağlamaktadır.

Biyopsi sonrası floroskopik değerlendirme ile veya BT ile biyopsi alınan yerden tek kesit alınarak pnömotoraks kontrolü yapılır. Ayrıca pnömotoraks için 1. ve 4. saat kontrolleri yapılır. Yatan hastaların 4. saat kontrolü servisinde yapılabilir. Biyopsi sonrası iğne giriş yeri altta kalacak şekilde yatma pnömotoraks oranını azaltmaktadır.

Hasta biyopsi sonrası yollarırken olası komplikasyonlar hatırlatılarak komplikasyon geliştiğinde ne gibi şikayetleri olabileceği ve ne yapması gerektiği tekrar anlatılır. Ayaktan gelen hastaların yanında biyopsi sonrası yakın takip ve gereğinde hastaneye getirebilecek birisinin en az 24 saat süre ile bulunması gerekmektedir. Pnömotoraks gelişirse yakın olarak takip edilir ve gerekirse göğüs tüpü konulur.

Sitoloğun rolü

İşlem sırasında odada bulunan sitolog örneğin yetersiz olduğunu veya kültür akım sitometrisi veya elektron mikroskopisi için ek doku örneği gerektiğini belirterek işlemin başarısını artırır (3,29,30). Eğer ilk örnek nekrotik veya dejenere ise radyolog lezyonun daha periferine yönlendirilebilir. Ayrıca işlem esnasında sitolojik değerlendirme ile plevra geçiş sayısı ve dolayısıyla komplikasyon oranı da düşürülür. Ancak dezavantajı biyopsi süresinin uzamasıdır (31).

Komplikasyonları

Pnömotoraks en sık görülen komplikasyon olup literatürde %30(%5-55) civarında bildirilmektedir. Bunlardan %2-15'i göğüs tüpü gerektirmektedir (1). Biopsinin BT eşliğinde yapılması (uzayan işlem), iğne boyutu, plevradan geçiş sayısı, lezyonun derinliği, boyutlarının küçüklüğü, obstruktif akciğer hastalığı amfizem ve büller pnömotoraks riskini artırır (1,3,9-11). Obstruktif akciğer hastalığı olanlarda pnömotoraks geliştiikten sonra göğüs tüpü takılması gerekliliği de daha siktir (10). Yaşlı, kronik akciğer hastalığı olan, sigara içen hastaların genel popülasyona göre solunum rezervleri daha düşük olduğu için pnömotoraks daha zor tolere edilir, bu hastalarda pnömotoraks önceden tahmin edilmeli ve zamanında tedavi edilmelidir (1).

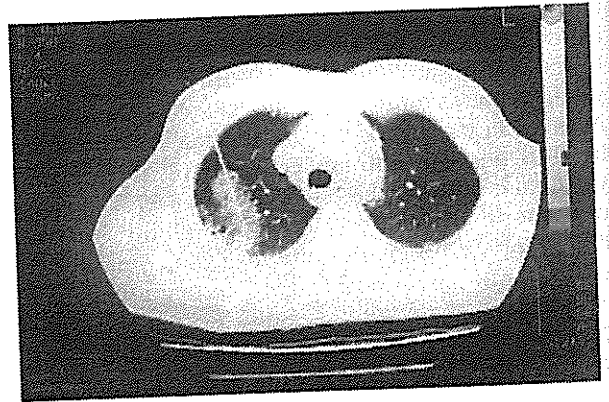
Pnömotoraks takibinde eskiden 1. ve 4. saatte ekspiryumda PA akciğer grafisi önerilmekle birlikte 1999 yılında Byrd ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada geç dönemde alınan grafiğin hastanın tedavisine ve bakımına çok katkıda bulunmadığı ve

hastanın 1.saat ekspiryumda PA akciğer grafisi elde olunduktan sonra semptomu olursa gelmek üzere gönderilmesinin daha doğru bir yaklaşım olacağı vurgulanmıştır. Bu 64 vakalık seride 13 pnömotoraks oluşmuş, 11'i(%85) işlem sırasında BT'de saptanmış, 3 hastaya göğüs tüpü takılmıştır. 2 geç pnömotoraks gelişmiş birinin göğüs tüpüne ihtiyacı olmuştur. Tüm pnömotorakslar 8F'lik göğüs tüpü tatbiki ile tedavi edilmiştir (16).

Perlmutter ve arkadaşlarının 673 vakalık serisinde 4.saatten sonra gelişen pnömotoraks olmaması nedeniyle 1. ve 4. saatte ekspiryumda PA akciğer grafisi önerilmiştir. Ancak Trail ve Gleeson işlemden 24 saat sonra gelişen 2 pnömotoraks vakası bildirmişler ve hastaların nadir de görülse, bu komplikasyon açısından uyarılması göğüs ağrısı veya nefes darlığı gibi semptomları olduğunda başvurmalarını istemişlerdir (32).

Gruden ve Stern sağ taraftaki lezyona perkütan akciğer biyopsisi yapılması sonrasında gelişen bilateral pnömotoraks olgusu bildirmişler ve iki plevral boşluk arasında ilişki olabileceği konusunda uyarılmışlardır (33).

Pnömotoraks gelişen hasta semptomatikse pnömotoraks artıyorsa veya pnömotoraks göğüs duvarından sonra 2 cm'lik alanı kaplıyorsa tedavi edilmelidir. Oksijen verilmesiyle hastanın dispnesi düzelir ve oksijenin daha hızlı rezorbe olması nedeniyle pnömotoraksın ilerlemesi azalır veya geriler. Pnömotoraks ilerlerse göğüs tüpü takılması gerekir. Genellikle 8F boyutunda takılan drenaj kateterleri yeterlidir. Ancak beraberinde plevral sıvı varlığı veya kateterin kıvrılması kalın göğüs tüplerinin takılmasını gerektirebilir (1,3).



Resim 5: 57 yaşında erkek hasta, 22 G Chiba iğnesi, epidermoid karsinom, iğne çevresi akciğer parankimine kanama, minör hemoptizi gelişti tedavisisiz düzeldi. Bu hastada kola pozisyon verilerek skapulanın uzaklaştırılması sağlanamamış ve posterior yaklaşımla biopsi yapılamamıştır.

pnömotoraks gelişince takılan göğüs tüpü sayesinde biyopsi işlemine devam edilebilir (1).

Minör hemoptizi hastaların yaklaşık %5'inde biyopsi sırasında veya hemen sonrasında görülür (Resim 5). Devam eden hemoptizi tedavi gerektirir. Tedavi için bronşial arter embolizasyonu bronkoskopide balonla tıkkama veya cerrahi rezeksiyon gerekebilir (3).

Sistemik hava embolisi perkütan akciğer biyopsisi sonrasında gelişebilir. Ölümcül ancak çok nadir bir komplikasyondur. Sistemik hava embolisi düşük pulmoner venöz basınç (hipovolemi) veya artmış hava yolu basıncı (pozitif basınçlı ventilasyon, öksürük veya tansiyon pnömotoraks) gibi durumlarda havanın pulmoner venlere geçmesiyle oluşur. Gelişen kollaps tipik olarak resusitasyona cevap vermez. Torakotomide nonfonksiyonel kalp ve koroner arterlerde sol kalp boşluğunda veya aort kökünde hava görülür. Serebral dolaşıma 2-3 ml hava embolizasyonu ölümcüldür. Pulmoner vene 1ml hava verilmesi koroner emboli nedeniyle kardiyak arreste neden olabilir. Ekokardiyografi kalp içindeki havayı sensitiv olarak tesbit eder. BT serebral ve torasik damarlar içindeki havayı gösterir. Tedavide hastaya hemen %100 oksijen verilmelidir çünkü oksijenin çözünürlüğü nitrojenden daha fazladır ve daha hızlı absorbe olur. Hipovolemi önlenmelidir. Anestezistle durum konsulte edilmeli çift lümenli trakeal tüpler kullanılarak sadece işlem yapılmayan akciğer havalandırılmalıdır. Proksimaldeki lezyonlarda hava embolisi daha sık ve daha çabuk geliştiği için lezyon proksimalde olmadığında bronkoskopiyle konservatif tedavi yapılabilir. Ancak torakotomi ve işlem yapılan akciğerin hilusunun klempelenmesi gerekebilir (12,34).

Pahani ve Scott perkütan akciğer biyopsisi sonrası frenik arter hasarı bildirmişlerdir (35).

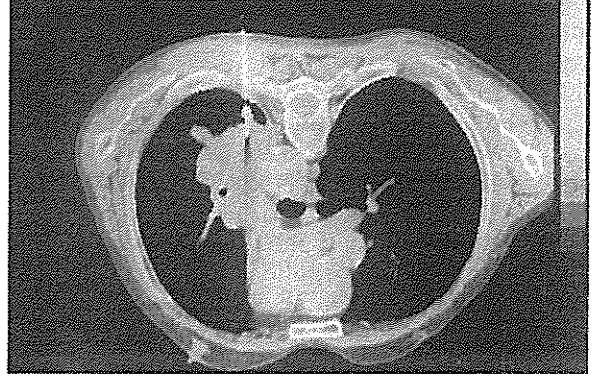
Shevland perkütan akciğer biyopsisi sonrası sağ ventrikül perforasyonu vakası bildirmiştir (36).

Ayar ve arkadaşları İngiliz literatürünü taradıkları ve torasik radyoloji topluluğuna üye radyoloji bölümlerine gönderdikleri formlarla perkütan toraks biyopsisi sonrası iğne giriş bölgesinde tümör ekilimi insidansını 10.000 de bir (%0.012), biyopsi sonrası ekilime bağlı kitlenin ortaya çıkışı arasında geçen süreyi ise 2.6 ay olarak rapor etmişlerdir. Yazarlar malign mezotelyomada ince iğneler kullanılmasını ve biyopsi bölgesinin irradiasyonu veya cerrahi olarak çıkarılmasını önermişlerdir (37). İğne giriş bölgesinde tümör ekilimi bildirilen bir patoloji de timomadır (38).

PERKÜTAN HİLER VE MEDIASTİNAL BİYOPSİ

Hasta hazırlığı, iğne seçimi perkütan akciğer biyopsisi ile aynıdır. Eşlik eden yöntem olarak BT tercih edilir.

İğnenin uygun lokalizasyona iletilmesi çok zaman alan bir işlem olduğu için koaksiyel teknik tercih edilir (Resim 6). Mediastene girince iğne kalp hareketleriyle hareket edebilir, hayati anatomik oluşumlara zarar verebileceği için bu harekete karşı konulmamalıdır.



Resim 6: Sol hiler kitlesi olan 61 yaşında erkek hasta, prone pozisyonda koaksiyel teknikle biyopsi. Dış iğne (19 G introducer) içinden geçilerek 22 G Chiba iğnesi ile birden fazla sayıda aspirasyon biyopsisi yapıldı. Komplikasyon oluşmadı. Patoloji sonucu: küçük hücreli olmayan akciğer kanseri.

Biyopsi riskleri perkütan akciğer biyopsisi ile aynıdır. Daha çok plevra geçilmiş olmasına rağmen pnömotoraks riski, yine kalp ve büyük damarlara çok yaklaşılmamasına rağmen kanama riski farklı değildir (3).

Belfiore ve arkadaşları BT eşliğinde orta mediasten kitlelerinde suprasternal yaklaşımla aspirasyon biyopsisini tanımlamışlardır. Bu yaklaşım büyük mediastinal kitle varlığında uygulanabilir (39).

Grant ve arkadaşları 20 hastaya BT eşliğinde ekstraplevral yaklaşımla, mediastinal biyopsi yapmışlardır. Bu yaklaşımda lidokain ve serum fizyolojik karışımı ekstraplevral aralığa verilerek genişletmişler ve genişleyen aralıktan biopsi iğnesi ilerletilerek biopsi yapmışlardır. 18 hastada kesin tanıya ulaşmışlardır. Ancak pnömotoraks, vazovagal reaksiyon, interkostal nörit, geçici Horner sendromu gibi komplikasyonlar oluşmuştur. Yazarlar ekstraplevral aralığı genişletmek için sadece serum fizyolojik kullandıkları son 3 hasta grubunda ise bu komplikasyonlara rastlamadıklarını belirtmişlerdir (40).

İnce iğne aspirasyonunun diagnostik sensitivitesi hiler mediastinal kitlelerde de yüksektir (1).

Protopoulos ve Westcott mediastinal lenfadenopati için iğne biyopsisinin evrelemede mediastinoskopiye alternatif, güvenli ve kesin tanısal bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir. Mediastinoskopi

genel anestezi gerektirir. Mediastinoskopide anterior, posterior subkarinal ve bazı paraaortik ve aortopulmoner nodlar izlenemediği için mediastinotomi veya torakoskopi gerekir. İğne biyopsisiyle mediasteninin her bölgesine ulaşılabilir ve mediastinoskopiye göre daha ucuzdur (39,41).

KAYNAKLAR

1. Perimutt LM, Johnston WW, Dunnick NR. Percutaneous transthoracic needle aspiration: a review. *AJR* 1989; 152:451-5.
2. Gasparini S, Ferretti M, Secchi EB, Baldelli S, Zuccatosta L, Gusella P. Integration of transbronchial and percutaneous approach in the diagnosis of peripheral pulmonary nodules or masses. *Chest* 1995; 108:131-7.
3. Tarver RD, Conce DJ. Interventional chest radiology. *Radiol Clin North Am* 1994; 32:689-709.
4. Sheth S, Hamper UM, Stanley DB, Wheeler JH, Smith PA. US guidance for thoracic biopsy: a valuable alternative to CT. *Radiology* 1999; 210:721-6.
5. Westcott JL, Rao N, Colley DP. Transthoracic needle biopsy of small pulmonary nodules. *Radiology* 1997; 202:97-103.
6. Greif J, Marmor S, Schwaz Y, Staroselsky AN. Percutaneous core needle biopsy vs. fine needle aspiration in diagnosing benign lung lesions. *Acta Cytol* 1999; 45:756-60.
7. Odell MJ, Reid KR. Does percutaneous fine-needle aspiration biopsy aid in the diagnosis and surgical management of lung masses?. *CJS* 1999; 42:297-301.
8. Goldberg-Kahn B, Healy JC, Bishop JW. The cost of diagnosis: a comparison of four different strategies in the workup of solitary radiographic lung lesions. *Chest* 1997; 111:870-6.
9. Garcia-Rio F, Pino JM, Casadevall J, et al. Use of spirometry to predict risk of pneumothorax in CT-guided needle biopsy of the lung. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20:20-3.
10. Cox JE, Chilles C, McManus CM, Aquino SL, Choplin RH. Transthoracic needle aspiration biopsy: variables that affect risk of pneumothorax. *Radiology* 1999; 212:165-8.
11. Miller JA, Pramanik BK, Lavenhar MA. Predicting the rates of success and complications of computed tomography-guided percutaneous core-needle biopsies of the thorax from the findings of preprocedure chest computed tomography scan. *Journal of Thoracic Imaging* 1998; 13:7-13.
12. Anthony M, Ho H. Is emergency thoracotomy always the most appropriate immediate intervention for systemic air embolism after lung trauma?. *Chest* 1999; 116:234-7.
13. Baker BK, Awward EE. Computed tomography of fatal cerebral air embolism following percutaneous aspiration biopsy of the lung. *J Comput Assist Tomogr* 1988; 12:1082-83.
14. Li H, Bosielle PM, Shepard JO, Dickenson BT, McCloud TC. Diagnostic accuracy and safety of CT-guided percutaneous needle aspiration biopsy of the lung: comparison of small and large pulmonary nodules. *AJR* 1996; 167:105-9.
15. Van Sonnenberg E, Casola G, Ho M, et al. Difficult thoracic lesions: CT guided biopsy experience in 150 cases. *Radiology* 1988; 167:457-61.
16. Byrd RP, Ossorio CF, Roy TM. Delayed chest radiographs and diagnosis of pneumothorax following CT-guided fine needle aspiration of pulmonary lesions. *Respir Med* 1999; 93:379-81.
17. Yankelevitz DF, Henschke CI, Koizumi JH, Altorki NK, Libby D. CT-guided transthoracic needle biopsy of small solitary pulmonary nodules. *Clinical imaging* 1997; 21:107-10.
18. Ghaye B, Dondelinger RF, Dewe W. Percutaneous CT-guided lung biopsy: sequential versus spiral scanning. *Eur Radiol* 1999; 9:1317-20.
19. Glynn TP. Transosseous approach for thoracic needle biopsy. *Radiology* 1990; 177:278-9.
20. Haramati LB. CT-guided automated needle biopsy of the chest. *AJR* 1995; 165:53-5.
21. Arakawa H, Nakajima Y, Kurihara Y, Niimi H, Ishikawa T. CT-guided transthoracic needle biopsy: a comparison between automated biopsy gun and fine needle aspiration. *Clin Radiol* 1996; 51:503-6.
22. Klein JS, Salomon G, Stewart EA. Transthoracic needle biopsy with a coaxially placed 20-gauge automated cutting needle: results in 122 patients. *Radiology* 1996; 198:715-20.
23. Boiselle PM, Shepard JA, Mark EJ, et al. Routine addition of an automated biopsy device to fine needle aspiration of the lung. *AJR* 1997; 169:661-6.
24. Lucidarme O, Howarth Nigel, Finet JF, Grenier PA. Intrapulmonary lesions: percutaneous automated biopsy with a detachable 18 gauge coaxial cutting needle. *Radiology* 1998; 207:759-65.
25. McCloud TC. Should cutting needles replace needle aspiration of lung lesions?. *Radiology* 1998; 208:596-70.

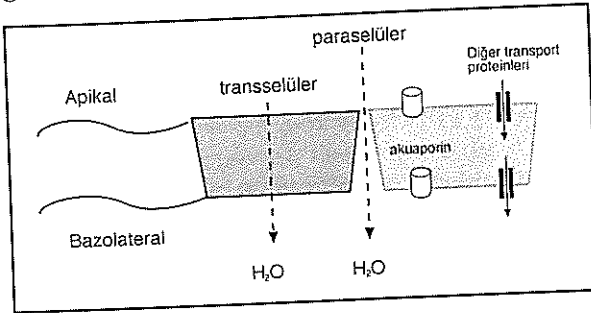
26. Staroselsky AN, Schwars Y, Man A, Marmur S, Greif J. Additional information from percutaneous cutting needle niopsy following fine needle aspiration in the diagnosis of chest lesions. *Chest* 1998; 113:1522-25.
27. Wilkinson AG, Paton JY, Gibson N, Howatson AG. CT-guided 14-G cutting needle lung biopsy in children: safe and effective. *Pediatr Radiol* 1999; 29:514-6.
28. Connolly BL, Chait PG, Duncan DS, Taylor G. CT-guided percutaneous needle biopsy of small lung nodules in children. *Pediatr Radiol* 1999; 29:342-6.
29. Austin JHM, Cohen MB. Value of having a cytopathologist present during percutaneous fine needle aspiration biopsy of lung: report of 55 cancer patients and metaanalysis of the literature. *AJR* 1993; 160:175-7.
30. Santambrogio L, Nosotti M, Bellaviti N, et al. CT-guided fine needle aspiration cytology of solitary pulmonary nodules. *Chest* 1997; 112:423-5.
31. Stewart CJR, Stewart IS. Immediate assesment of fine needle aspiration cytology of lung. *J Clin Pathol* 1996; 49:839-43.
32. Traill ZC, Gleeson FV. Delayed pneumothorax after CT-guided percutaneous fine needle aspiration lung biopsy. *Thorax* 1997; 52:581-2.
33. Gruden JF, Stern EJ. Bilateral pneumothorax after percutaneous transthoacic needle biopsy. *Chest* 1994; 105:627-8.
34. Saada M, Goarin JP, Riou B, et al. Systemic gas emboism complicating pulmonary contusion: diagnosis and management using transesophageal echocardiography. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:812-5.
35. Padhani AR, Scott WW. Case report: phrenic arter injury a rare complication of percutaneous needle lung biopsy. *Br J Radiol* 1996; 69:356-8.
36. Shevland JE. Right ventricular perforation: a rare complication of percutaneous lung biopsy. *J Thorac Imaging* 1991; 6:85-6.
37. Ayar D, Golla B, Lee JY, Nath H. Needle tract metastasis after transthoracic needle biopsy. *J Thorac Imaging* 1998; 13:2-6.
38. Nagaska T, Nakashima N, Nunome H. Needle tract implantation of thymoma after transthoracic needle biopsy. *J Clin Pathol* 1993; 46:278-9.
39. Belfiore G, Camera L, Moggio G, et al. Middle mediastinum lesions: preliminary experience with CT-guided fine needle aspiration biopsy with a suprasternal aproach. *Radiology* 1997; 202:870-3.
40. Grant TH, Stull MA, Kandallu K, et al. Percutaneous needle biopsy of mediastinal masses using acomputed tomography guided extrapleural approach. *J Thorac Imaging* 1998; 13:14-9.
41. Protopapas Z, Westcott JL. Transthoracic needle biopsy of mediastinal lymph nodes for staging lung and other cancers. *Radiology* 1996; 199:489-96.

Akuaporinler

Dr. Başak Oyan¹, Dr. Bülent Altun²

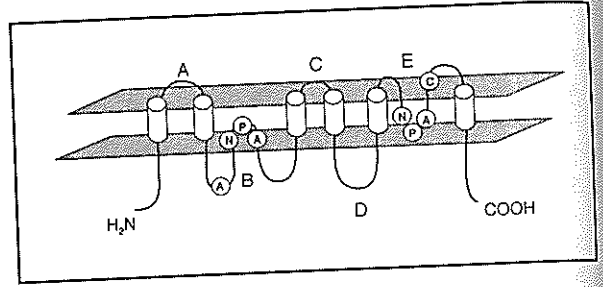
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi¹, Nefroloji Ünitesi Doçenti²

Hücre plazma membranlarından su geçişi bütün hücrelerde gerçekleşir, ancak böbrek tübül hücrelerinde ve mikrovasküler endotelde su hareketi belirgin olarak daha hızlıdır. Genel olarak, hidrostatik basınç farklılıkları, osmotik ve onkotik gradientler, parasellüler veya transsellüler yol ile suyun taşınmasına neden olurlar (Şekil 1). Membranda varolan glukoz, amino asit, sodyum gibi molekülleri hücre içine taşıyan bazı taşıyıcı proteinlerin, su transportunda da rolü olduğu bazı deneysel çalışmalarda gösterilmesine rağmen, bu proteinlerin memeli hücre membranlarındaki su transferindeki rolleri tam olarak aydınlatılmamıştır. İlk kez 1991 yılında Agre ve ark. tarafından akuaporin (AQP) olarak adlandırılan su kanal proteininin tanımlanması, suyun membran transportu ile ilgili araştırmalara yeni bir boyut kazandırmıştır (1). Günümüze kadar akuaporin ailesine ait 10 farklı su kanal proteini klonlanmış ve bu proteinlerin mRNA'sı birçok dokuda gösterilmiştir.



Şekil 1: Suyun taşınma yolları

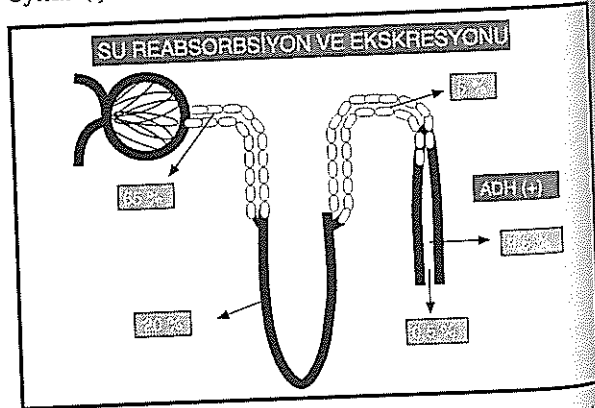
Akuaporinler, amino ve karboksil uçları sitoplazmada sonlanan, hücre membranında altı adet parçası olan amino asit zincirlerinden oluşmaktadır (1) (Şekil 2). AQP1'i oluşturan amino asitlerin dizilimi kum saati görünümünü andırır (2). Kare şeklindeki AQP4 dışında akuaporinler hücre membranında tetramer yapısındadır (3).



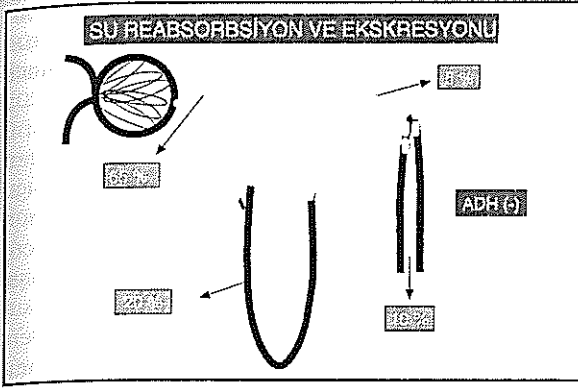
Şekil 2: Membranda akuaporin monomerleri

AKUAPORİNLER VE BÖBREK

İdrarın konsantrasyon mekanizmasında, tübüllerdeki zıt akımın, tübülün değişik segmentlerinde aktif transportun ve suya karşı farklı geçirgenliklerin sonucunda oluşan hipertonic medüller interstitium ile toplayıcı kanallardaki filtrat arasındaki osmotik dengenin sağlanması en önemli faktördür. Osmotik dengenin sağlanmasında, toplayıcı kanalların su geçirgenliğini belirleyen vazopresin düzenleyici rol oynar (Şekil 3,4). Son dönemlerde, böbreklerde



Şekil 3: Antidiüretik hormon (ADH) varlığında böbrek su reabsorpsiyonu

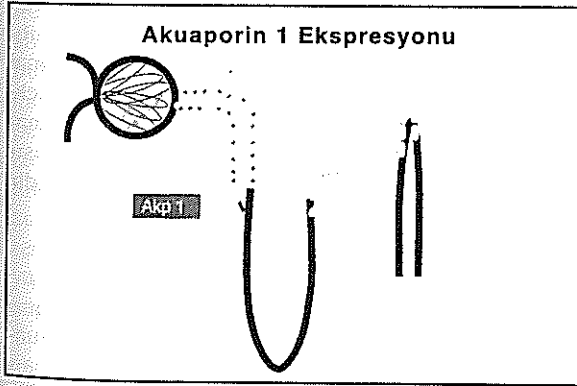


Şekil 4: ADH'nin yokluğunda böbrekte su reabsorpsiyonu

akuaporinlerin varlığının saptanması ile tübüllerde su transportu ile ilgili yeni bilgiler elde edilmiştir (4). Bugüne kadar böbrekte lokalize en az altı akuaporin tipi tanımlanmıştır (5). AQP1, AQP2, AQP3, AQP4, AQP6 ve AQP7 böbreğin farklı yerlerinde lokalize olmuşlardır (Tablo 1). Bunlardan AQP2, AQP3, ve AQP4 toplayıcı kanallarda bulunurlar.

Tablo 1: Akuaporinler

• Akuaporin 1	• Proksimal tübül, inen ince kol
• Akuaporin 2	• Toplayıcı kanallar
• Akuaporin 3	• Toplayıcı kanallar
• Akuaporin 4	• Medüller toplayıcı kanallar
• Akuaporin 6	• Korteks, medulla
• Akuaporin 7	• Korteks

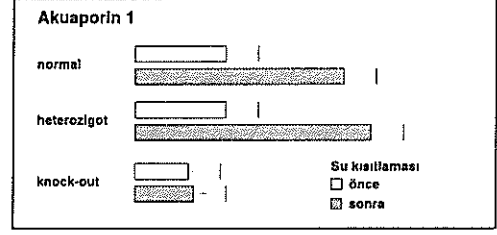


Şekil 5: Akuaporin 1 ekspresyonu

AQP1, böbreklerde proksimal tübüllerde, henle kulbunun inen ince kolunda ve membranın hem apikal hem de bazolateral kısmında saptanmıştır (6) (Şekil 5). AQP1'den yoksun transjenik knock out

Akuaporin 1 "knock-out" model

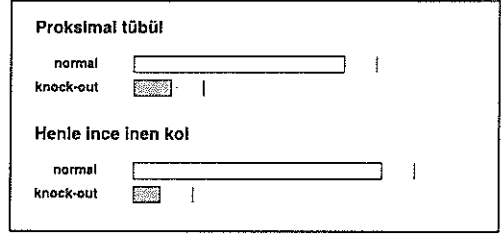
su kısıtlaması ve idrar osmolalitesi



Şekil 6: AQP1'den yoksun transjenik knock out sıçanlarda ve heterozigot sıçanlarda su kısıtlaması yapıldığında idrar osmolalitesindeki oluşan değişiklikler.

Akuaporin 1 "knock-out" model

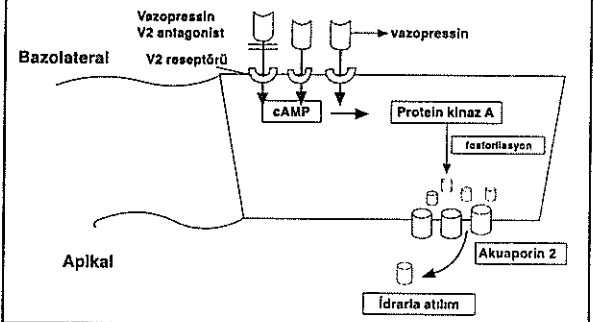
Osmotik su geçirgenliği



Şekil 7: Normal ve akuaporin 1 knock out sıçanlarda proksimal tübül ve Henle kulbunun inen ince kolundaki osmotik su geçirgenliği

sıçanlarda yapılan çalışmalarda, AQP1 yokluğunda su kısıtlaması yapıldığında sıçanların idrarın konsantrasyon yeteneğinde azalma ve dehidratasyon gözlemlenmiştir (7) (Şekil 6). Tübül hücrelerinde yapılan çalışmalarda, AQP1'in yokluğunda su geçirgenliğinin proksimal tübüllerde % 80 azaldığı ve henle kulbunun inen kısmında ise % 90 oranında azaldığı saptanmıştır (7) (Şekil 7).

Toplayıcı kanal "principal" hücre



Şekil 8: Principal hücredeki V2-vazopresin reseptörlerinin vazopresin ile aktivasyonu ve AQP2'nin fosforilasyon mekanizması

AQP2, toplayıcı kanallardaki principal hücrelerin apikal membranlarında ve apikal veziküller içinde gösterilmiştir (8) (Şekil 8). Bu hücrelerdeki AQP2 ekspresyonu ile su geçirgenliği arasındaki doğrudan ilişki sıçanlarda yapılan çalışmalarda saptanmıştır (9). Öte yandan, insan çalışmalarında AQP2 de belirlenen mutasyonların, nefrojenik diabetes insipidusa neden olduğu bildirilmiştir (10). Bu bulgular ışığında, AQP2 ile vazopresin arasındaki ilişki araştırılmaya başlanmıştır. Vazopresinin, toplayıcı kanallarda principal hücrelerin bazolateralinde varolan V2-vazopresin reseptörlerine bağlandığı öteden beri bilinmektedir. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda, vazopresinin bu reseptörler aracılığıyla AQP2'nin metabolizmasını iki farklı şekilde etkilediği ve su geçirgenliğini belirlediği gösterilmiştir (8). Birinci etki, akut olarak gelişir ve vücudun su dengesinin sağlanmasında vazopresinin toplayıcı kanallarda hızlı (ortalama 5 dakika) bir şekilde yaptığı su geçirgenliğinde meydana gelen değişiklikten sorumludur (8). Akut etki, vazopresinin kontrol ettiği AQP2 miktarının apikal membranda artması ile toplayıcı kanalda artan su emilimi sonucu oluşur (11). Toplayıcı kanal hücrelerine in vitro vazopresin uygulaması, AQP2 içeren hücre içi veziküllerin hücre membranıyla füzyonuna ve bunun sonucunda membranda AQP2 miktarının artmasına yol açmaktadır. Benzer şekilde ortamdan vazopresin uzaklaştırıldığında, hücre membranındaki AQP2 miktarı azalmakta ve vezikül içindeki AQP2 ise artmaktadır (11). AQP2'de belirlenen hücre içi dağılımlar ile hücrelerin su geçirgenlikleri arasında paralellik gösterilmiştir (11). Bu deneysel bulguların yanısıra, in vivo çalışmalarda vazopresin uygulaması ile veziküllerdeki AQP2'de azalma, membrandaki AQP2'de artış, öte yandan V2-vazopresin reseptör antagonisti uygulaması ile ise membranda AQP2'de azalma, hücre içi veziküllerde artma saptanmıştır (12). AQP2'nin hücre içindeki dağılımındaki bu değişiklikler epitelin su geçirgenliğindeki değişiklikler ile paralellik göstermektedir (11). V2-vazopresin reseptörlerinin vazopresin ile aktivasyonu sonucunda oluşan cAMP ve protein kinaz aktivitesinde artış, AQP2'de 256'nci konumda olan serinin fosforilasyonuna neden olmaktadır ve bu enzimatik reaksiyon hücre içi veziküller ile membran arasındaki AQP2 trafiğinde en önemli etkidir (13-15). AQP2 veziküllerinin membrana transferinde ise mikrotübül proteinlerinin, veziküllerdeki proteinlerin ve hücre membranındaki SNAP reseptörlerinin rol oynadığı saptanmıştır (16,17). Vazopresin, akut etkisinin yanısıra, AQP2'nin ekspresyonunda uzun süreli değişiklikler oluşturur (8). Hücre başına düşen total su kanalı sayısında artış olmaktadır. AQP2 geninde cAMP'e duyarlı olan bir bölge olduğu ve bu bölgenin

uyarılması ile AQP2 sentezinin arttığı saptanmıştır (18,19). Hayvan çalışmalarında, vazopresinin uzun süreli uygulamaları ile AQP2 sentezi ve buna ikincil toplayıcı kanallarda su geçirgenliği artmaktadır (8,20). cAMP düzeyleri ile AQP2 ile olan ilişkisini değerlendirmek amacıyla cAMP'yi yıkımına neden olan cAMP fosfodiesteraz aktivitesinin yüksek olduğu sıçanlarda yapılan çalışmalarda AQP2 ekspresyonunun azaldığı gözlenmiştir (4). Bu sonuç cAMP'nin, hem AQP2 gen transkripsiyonunun uzun süreli regülasyonunda hem de AQP2'nin apikal membrana akut yönelmesindeki önemini göstermektedir. Su yüklenmesi ise AQP2'nin miktarının azalmasına sebep olmaktadır. Bu gen transkripsiyonunda azalmaya ve AQP2'nin yıkımındaki artışa bağlıdır (18,19).

AQP3 ve AQP4 ise, toplayıcı kanallarda principal hücrelerin bazolateral membranlarda saptanmıştır ve suyun interstisyel alana geçişini sağlarlar (2). AQP3, üre ve gliserol gibi non iyonik solüt geçişine izin veren bir su kanalıdır (21). AQP3'den yoksun fareler belirgin olarak poliürik iken, su kısıtlaması veya vazopresin verilmesi ile parsiyel olarak konsantrasyon idrar oluşturabilirler. AQP4'den yoksun transjenik knock out sıçanlarda yapılan çalışmalarda, bu hayvanlarda idrar konsantrasyon yeteneğinde çok belirgin olmamakla birlikte bozulma ve iç medüladaki toplayıcı kanallarda su geçirgenliğinde dört katlık bir azalma gösterilmiştir (22,23). AQP4, iç medüllanın toplayıcı kanallarındaki su geçirgenliğinden sorumluyken, AQP3 kortikal ve dış medüller toplayıcı kanallar gibi toplayıcı kanalın daha proksimal bölümlerindeki su geçirgenliğinden sorumludur (22,23).

AQP2 ile yüksek oranda benzerlik gösteren AQP6, diğer tüm akuaporinler plazma membranında lokalizeyken, böbrek epitelinde hücre içi membranlarda bulunur (24). AQP6'nın kortekste ve multitemel medüladaki AQP7'nin ise kortekste proksimal tübüllerin apikal membranlarda olduğu öne sürülmektedir (25). AQP7, AQP1'in yetersizliğinde proksimal tübüllerden su emilimini sağlayarak, söz konusu yetersizliğin kliniğe yansımaları engellemektedir (20).

EKSTRARENAL AKUAPORİNLER

Böbrek dışında diğer organlarda da birçok akuaporin izole edilmiştir (Tablo 2). Böbrekte bulunan su kanalları ayrıca testiste, beyinde ve diğer organlarda da saptanmıştır.

Lensteeki fiber hücrelerin membran proteinlerinin % 60'ını AQPO oluşturur (26). Lens avasküler olduğundan besin maddelerini interstisyel bölgeden almak zorundadır. Bu aşamada, AQPO'nun lensteeki

su transferinde rolü olduğu düşünülmektedir. AQP0'da oluşturulan mutasyonların sıçanlarda herediter kataraktlara neden olduğu gösterilmiştir (27).

Tablo 2: Ekstrarenal Akuaporinler

• Akuaporin 0	• Lens
• Akuaporin 1	• Multipl organlar
• Akuaporin 2	• Testis
• Akuaporin 3	• Multipl organlar
• Akuaporin 4	• Beyin ve multipl organlar
• Akuaporin 5	• Submandibüler gland, akciğer
• Akuaporin 7	• Testis, böbrek
• Akuaporin 8	• Testis, pankreas, karaciğer, kolon kalp plasenta, beyin, tükrük bezleri
• Akuaporin 9	• Karaciğer, lökositler, akciğer, dalak

İlk kez izole edilen akuaporin AQP1'dir. Eritrosit membranında saptanan AQP1'nin, eritrositlerin yüksek osmolalitesi olan medülladan geçerken yıkılmalarını engellediği düşünülmektedir (28). AQP1'nin yokluğunda eritrosit yarı ömrünün ve eritrositlerde su geçirgenliğinin % 85 azaldığı bildirilmiştir. AQP1, gözde korneal endotelde gösterilmiş ve akuoz humora su geçişinde sorumlu olduğu öne sürülmüştür (29). Bu lokalizasyonların yanı sıra tükrük bezlerinde, lakrimal bezlerde, pankreasda, kalpte ve böbrek kapiller endotelinde saptanmıştır ve interstisyel bölgeye su geçişini sağladığı düşünülmüştür (28,29). AQP1'nin yoğun olarak eksprese olduğu diğer bir sistem ise solunum sistemidir (30). Trakeada, bronş sisteminde, alveoler yapıda epitel hücrelerde AQP1 izole edilmiştir. AQP1'den yoksun transjenik knock out sıçanlarda alveoller ile kapiller yapılar arasında su transferinin belirgin olarak azaldığı görülmüştür (30). Özellikle ince barsakta olmak üzere gastrointestinal sistemde, peritonda ve safra kesesinin biliyer epitelinde AQP1 izole edilmiştir (31). AQP1'den yoksun transjenik knock out sıçanlarda periton diyalizi uygulamasında su transferinde % 60 oranında azalma olduğu gösterilmiştir (32). Bu sıçanlarda ayrıca gastrointestinal yağ emiliminin azaldığı ve malabsorbsiyon geliştiği saptanmıştır (33).

AQP2 böbrek dışında testiste, AQP3 ise gözde konjunktival epitelde, beyinde meniks hücrelerinde, gastrointestinal sistemde ve trakea epitelinde izole edilmiş, ancak fonksiyonel önemleri henüz aydınlatılamamıştır (34,35). AQP4 beyinde glial hücrelerde, gözde siller cisimciklerde, kolonda iriste ve bronş epitelinde eksprese olmaktadır (34,35). AQP4'den yoksun transjenik knock out sıçanlarda

kolondan su emiliminin azaldığı, gaytada su miktarının belirgin olarak arttığı saptanmıştır (36). Beyinde AQP4'ün özellikle hipotalamusta eksprese olması, AQP4'ün osmolar regülasyonda ve susamanın sensör mekanizmalarında rol oynadığını düşündürmektedir (37). AQP4, kan-beyin ve beyin-beyin omurilik sıvısı bariyerlerinde bulunan astrogial hücrelerde yoğun olarak eksprese olmaktadır. Son zamanlarda, AQP4'ün hiponatremi ve hücreyel beyin ödemiye yolaçan akut su entoksikasyonu ve sellüler ve vazojenik yolla beyin ödemiye yol açan iskemik inmede önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (38). Her iki durumda da, AQP4 delesyonu beyin ödemiye karşı korumakta ve daha iyi bir klinik seyire neden olmaktadır (38). AQP4'ün farmakolojik olarak inhibisyonunun, inmelerde ve diğer santral sinir sistemi bozukluklarında beyin ödemi azaltmada olası bir tedavi olabileceği öne sürülmüştür.

AQP5, esas olarak tükrük bezinde, lakrimal bezde, kornea epitelinde ve alveolar hücrelerde saptanmıştır. Tükrük bezlerinde ve lakrimal bezlerde hücrenin apikal kesiminde lokalize olması, bu bezlerde sekresyonun düzenlenmesinde rolü olduğunu düşündürmektedir (35,39). Alveolar tip I hücrelerde alveoler bölgenin nemlenmesini sağlamaktadır (35,39).

AQP7, ilk kez sıçan testislerinde izole edilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda ise böbrekte, kalpte, az miktarda çizgili kasta ve beyinde izole edilmiştir (40). Fonksiyonları tam olarak aydınlatılamamıştır.

AQP8 ise pankreas, plasenta, kalp, akciğer, karaciğer, testis, beyin ve tükrük bezlerinde gösterilmiştir (41,42). Bu da üreme, safra ve pankreatik sıvının atılımında rolü olduğunu düşündürmektedir.

En son olarak DNA'sı belirlenen akuaporin AQP9 ise, belirgin olarak lökositlerde, akciğerde ve karaciğerde saptanmıştır (43). AQP3 ve AQP7 ile benzerlik gösteren AQP9, üre geçirgenliği olan ve karaciğerde eksprese edilen tek akuaporin olduğu için ürenin karaciğerden kana karışmasında rolü olduğu düşünülmektedir (28,43). Lökositlerin membranlarında bol miktarda bulunan AQP9, bu hücreleri hipertonic iç medulladan geçen koruyabilir, buna benzer fonksiyonun eritrositlerde AQP1 tarafından gerçekleştirildiği öne sürülmüştür (43).

AKUAPORİNLER İLE İLİŞKİLİ

KLİNİK TABLOLAR

Patofizyolojilerinde, akuaporinlerin rol aldığı çeşitli klinik bozukluklar Tablo 3 ve 4'de görülmektedir.

Tablo 3: Akuaporin ilişkili Klinik Tablolar-1**Akkiz nefrojenik diabetes insipidus**

- Lityum
- Hipokalemi
- Hiperkalsemi
- Postobstrüktif nefropati
- Bilateral, ünilateral

Genetik defektler

- Santral diabetes insipidus
- Herediter nefrojenik diabetes insipidus
- X'e bağlı: V2 reseptör gen mutasyonu
- X'e bağlı olmayan: AQP2 gen mutasyonu

Tablo 4: Akuaporin ilişkili Klinik Tablolar-2**Sıvı retansiyonu olan tablolar**

- Konjestif kalp yetmezliği
- Hepatik siroz
- Nefrotik sendrom
- Gebelik

Diğer

- Uyumsuz ADH / vazopresin "escape"
- Primer polidipsi
- Akut ve kronik böbrek yetmezliği
- Düşük proteinli diyet
- Üriner konsantrasyonun yaşla azalması

Santral diyabetes insipitus (DI) yaratılan hayvan modellerinde, AQP2 membran ekspresyonunun azaldığı, ancak hayvanlara vazopresin uygulandığında AQP2 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (9).

Kalıtılmalı nefrojenik DI'nin en sık genetik geçiş şekli olan X'e bağımlı geçişte, V2-vazopresin reseptöründe mutasyonlar gösterilmiştir (44). Bu mutasyonlara ikincil vazopresine cevapsızlık oluştuğu ve AQP2 ekspresyonunun azaldığı öne sürülmüştür (44). Daha az sıklıkla rastlanan otosomal dominant kalıtılmalı nefrojenik DI'li hastalarda ise yakın dönemde yapılan çalışmalarda, AQP2 geninde mutasyon olduğu buna bağlı olarak fonksiyon kaybı olduğu bildirilmiştir (10). Bu mutasyon sonucunda, AQP2 apikal membrana ulaşamamakta ve/veya apikal membrana ulaştıktan sonra fonksiyon görmemektedir. Farelerde yapılan çalışmalarda, kazanılmış DI

yapan lityumun uzun süreli uygulanması ile AQP2 ekspresyonunda % 95 oranında azalma olduğu saptanmıştır (45). Nefrojenik DI yapan hipokalemi, hiperkalsemi gibi metabolik nedenlerde de AQP2 ekspresyonunda anlamlı olarak azalma bildirilmiştir (46,47). Kazanılmış nefrojenik DI'de cAMP düzeylerinde azalmanın, AQP2 ekspresyonunda azalmaya neden olduğu düşünülmektedir.

Obstrüktif üropati modellerinde, tübüllerde AQP2 ekspresyonunun azaldığı ve bu azalmanın obstrüksiyon ortadan kalktıktan sonra da devam ettiği gösterilmiştir (48). Bu etkinin obstrüksiyon sonrası da devam etmesinin, muhtemelen postobstrüktif diürece neden olduğu öne sürülmüştür. İlginç olarak, obstrüksiyon yaratılmamış olan diğer böbrekte de AQP2 ekspresyonunun % 25 oranında azaldığı bildirilmiştir. AQP2 ekspresyonundaki azalma sonucu, obstrüksiyon yaratılmamış olan böbrekten idrar çıkışındaki kompensatuar bir artış olmaktadır (49). AQP2 ekspresyonundaki bu değişiklikler, azalmış vazopresin düzeyi yanında metabolitler ve intrarenal basınç gibi lokal faktörlerin de sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (5).

İskemiye bağlı akut böbrek yetmezliği oluşturulan hayvan modellerinde, proksimal tübülde AQP1 ekspresyonu ve toplayıcı kanallarda AQP2, AQP3 ve AQP4 ekspresyonunun azaldığı ve buna ikincil poliüri geliştiği gösterilmiştir (50).

Kronik böbrek yetmezliği geliştirilen modellerde, vazopresine dirençli konsantrasyon defekti olduğu öteden beri bilinmektedir. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda, vazopresine dirençli bir şekilde AQP2 ve AQP3'de azalma bildirilmiştir (51). V2-vazopresin reseptörünün mRNA'sı bu sıçanların böbreklerinde saptanmamıştır (52).

Nefrotik sendromda, ekstrasellüler sıvıda artış, su ve tuz tutulumunda artış ile beraber, böbreğin idrar konsantrasyon ve dilüsyon yeteneğinde azalma olduğu bilinmektedir. Nefrotik sendromda plazma vazopresin düzeyleri yüksek saptanmasına rağmen, AQP2 ve AQP3 ekspresyonunda azalma saptanmıştır (53,54). Bu bulgu artmış ekstrasellüler sıvı miktarı ile uyumludur. Ancak ilginç olarak, deneysel modellerde de vazopresin düzeyi yüksek saptanmıştır. Plazma vazopresin düzeyindeki artış idrar dilüsyon yeteneğinde azalmayı, AQP2 ve AQP3'deki azalmayı açıklamaktadır (53). Nefrotik sendromdaki bu tablo, vazopresinden kaçış fenomenine benzerdir (55,56). Vazopresin düzeylerinde artış ve vazopresin reseptörleri normal olmasına rağmen, belli bir süre sonra vazopresine cevapsızlık olduğu durumlar 'vazopresin escape fenomeni' olarak adlandırılır.

(55). Hem su hem de dışardan uzun süreli vazopresin verilen farelerde bu fenomen gözlenmekte ve hayvanlarda poliüri ortaya çıkmaktadır. Bu farelerde yapılan çalışmalarda vazopresine cevap olarak oluşan cAMP düzeylerinin ve AQP2 ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir, bu muhtemelen vazopresin reseptör ekspresyonundaki azalmaya bağlıdır (55,56). Bu durum kalp yetmezliklerinde ve sirozda da oluşabilir.

Kalp yetmezliği geliştirilmiş olan sıçanlardan, ciddi kalp yetmezliği olanlarda, yani artmış sol ventrikül diastol sonu basıncı ve hiponatreminin varlığında, artmış vazopresine ikincil topalayıcı tübüllerde AQP2'nin hem yapımında hem de veziküllerden membrana transferinde artış saptanmıştır (57). Ancak bu etki sodyum değerleri normal sınırlarda olan kompanse kalp yetmezliği olan sıçanlarda gözlenmemiştir (57). Bu durum ciddi kalp yetmezliğinde görülen hiponatremide, artmış AQP2 ekspresyonu ve membrana transferinin anahtar rol oynadığı görüşünü desteklemektedir. Benzer şekilde sirotik olan ve asil oluşan hayvan modellerinde AQP2 proteinin ve mRNA düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (53,58).

Düşük proteinli diyet ile beslenen hayvanlarda ve hipokalemi, böbreğin konsantrasyon yeteneğinin azaldığı öteden beri bilinmektedir. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda, bu durumdan böbrekte AQP2 ekspresyonundaki azalmanın sorumlu olduğu gösterilmiştir (59).

Yaşlı hastalarda ortaya çıkan idrar konsantrasyon defektlerinden de AQP2 sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca ilerleyen yaşla birlikte dehidratasyona cevap olarak vazopresin düzeyini artırma kapasitesinde azalma olmaktadır (60).

Hamilelikte, plazma osmalalitesinde ortaya çıkan düşüklüğün, AQP2'nin böbrekteki ekspresyonunda artış sonucunda oluştuğu bildirilmiştir (61).

Psikojen polidipsinin su yüklenmesine yol açarak AQP2'nin inaktivasyonuna yol açtığı ve bunun da poliüriye neden olduğu öne sürülmektedir (20).

AKUARETİKLER

Akuaporinlerin tanımlanması ve knock out transjenik sıçanlarda yapılan çalışmalar, akuaporinlerin bloke edilmesi sonucunda oluşan diüretik etkinin klinikte tedavi amacıyla kullanımını gündeme getirmiştir. V2 reseptör antagonistlerinden OPC 31260 (akuaretik)'nin AQP2 ekspresyonunu ve membran transferini azalttığı, serbest su kleransını arttırdığı ve farelerde kalp yetmezliği, siroz modellerinde başarılı sonuçlar verdiği bildirilmiştir ve klinikte

yakında kullanıma girmesi beklenmektedir (62). Akuaporin su kanallarını inhibe ederek etki edecek akuaretikler ise, henüz araştırma aşamasındadır (63). AQP1 inhibisyonunun proksimal tübüllerde su reabsorbsiyonunu azaltacağı ve kalp yetmezliği, siroz hastalarında kullanılabileceği öne sürülmüştür. Cıva diüretikler, tıpta en eski bilinen AQP1 inhibisyonuna neden olan ilaçlardır (5). Cıva diüretikleri proksimal tübül fonksiyonlarını ve AQP4 dışında tüm akuaporinleri inhibe etmeleri nedeniyle hücrenin osmolar dengesini bozarlar ve sitotoksiktirler (64). AQP1'in ince barsaklarda su transferinde rol oynadığı gözönüne alınarak, AQP1 inhibitörlerin oral kullanımının ishale yol açabileceği ve bu nedenle geliştirilecek ilaçların prodrug olması veya intravenöz kullanımı olması gerektiği düşüncesi ortaya atılmıştır (64). AQP2'in siroz, kalp yetmezliğinin patogenezinde rolü nedeniyle AQP2 inhibisyonunun tedavide kullanılabileceği ve etkilerin V2-vazopresin reseptör antagonistlerine benzer olacağı öne sürülmüştür (64). Gerek AQP1 ve gerekse AQP2 inhibitörleri üzerinde çalışmalar halen sürmektedir.

SONUÇ

Su kanal proteini olan akuaporinlerin tanımlanması, suyun membran transportu ile ilgili çalışmalara yeni boyutlar kazandırmıştır. Her geçen gün tanımlanan akuaporin sayısı artmaktadır. Vücut su dengesinin düzenlenmesinde önemli olan böbrek akuaporinleri, yanında diğer organ ve hücrelerde de akuaporinler tanımlanmaktadır. Akuaporinlerin kalıtsal ve edinilmiş su dengesi bozukluklarında oynadıkları önemli rol her geçen gün ortaya çıkmaktadır. Akuaporinlerin bloke edilmesi sonucunda gelişen diüretik etkinin klinikte kullanılmasına yönelik araştırmalar sürmektedir. Su dengesinin bozulduğu hastalıkların (kalp yetmezliği ve siroz gibi) patogenezinde akuaporinlerin oynadığı önemli rol düşünülürse, bu ilaçların kullanımı tedavide yeni ufuklar açacaktır.

KAYNAKLAR

1. Agre P, Preston GM, Smith BL, et al. Aquaporin CHIP: the archetypal molecular water channel. *Am J Physiol* 1993;265:F463-76.
2. Agre P, Bonhivers M, Borgnia MJ. The aquaporins: blueprints for cellular plumbing systems. *J Biol Chem* 1998;273:14659-62.
3. Verbavatz JM, Gobin R, Verkman AS. Absence of orthogonal arrays in kidney, brain and muscle

- from transgenic knockout mice lacking water channel aquaporin-4. *J Cell Sci* 1997; 110:2855-60.
- 4• Nielsen S, Fror J, Knepper MA. Renal aquaporins: key roles in water balance and water balance disorders. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998;7:509-16.
 - 5• Nielsen S, Kwon TH, Christensen BM, Promeneur D, Frokiaer J, Marples D. Physiology and pathophysiology of renal aquaporins. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:647-63.
 - 6• Denker BM, Smith BL, Kuhajda FP, Agre P. Identification, purification, and characterization of a novel Mr 28000 integral membrane protein from erythrocytes and renal tubules. *J Biol Chem* 1988;263:15634-42.
 - 7• Ma T, Yang B, Gillespie A, et al. Severely impaired urinary concentrating ability in transgenic mice lacking aquaporin-1 water channels. *J Biol Chem* 1998; 273:4296-99.
 - 8• Knepper MA. Molecular physiology of urinary concentrating mechanism regulation of aquaporin water channels by vasopressin. *Am J Physiol* 1997; 272: F3-12.
 - 9• DiGiovanni SR, Nielsen S, Christensen EI, Knepper MA. Regulation of connecting duct water channel expression by vasopressin in Brattleboro rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:8984-88.
 - 10• Deen PM, Verdijk MA, Knoers NV, et al. Requirement of human water channel aquaporin-2 for vasopressin-dependent concentration of urine. *Science* 1994;264: 92-95.
 - 11• Nielsen S, Chou CL, Marples D, et al. Vasopressin increases water permeability of collecting duct by inducing translocation of aquaporin-CD channels to plasma membrane. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92: 1013-17.
 - 12• Marples D, Knepper MA, Christensen EI, Nielsen S. Redistribution of aquaporin-2 water channels induced by vasopressin in rat kidney inner medullary collecting duct. *Am J Physiol* 1995; C655-64.
 - 13• Knepper MA, Nielsen S, Chou CL, DiGiovanni SR. Mechanism of vasopressin action in the renal collecting duct. *Semin Nephrol* 1994;14:302-21.
 - 14• Katsura T, Gustafson CE, Ausiello DA, Brown D. Protein kinase A phosphorylation is involved in regulated exocytosis of aquaporin-2 in transfected LLC-PK1 cells. *Am J Physiol* 1997;272:F817-22.
 - 15• Fushimi K, Sasaki S, Marumo F. Phosphorylation of serine 256 is required for CAMP dependent regulatory exocytosis of aquaporin 2 in transfected LLC-PK1 cells. *Am J Physiol* 1997; 271:F817-22.
 - 16• Marples D, Schroer TA, Ahrens N, et al. Dynein and dynactin colocalize with AQP2 water channels in intracellular vesicles from kidney collecting duct. *Am J Physiol* 1998; 274:F384-94.
 - 17• Nielsen S, Marples D, Birn H, et al. Expression of VAMP-2-like protein in kidney collecting duct intracellular vesicles: co-localization with aquaporin-2 water channels. *J Clin Invest* 1995;96:1834-44.
 - 18• Hozawa S, Holtzmann EJ, Ausiello DA. CAMP motifs regulating transcription in the aquaporin 2 gene. *Am J Physiol* 1996; 271: F443-50.
 - 19• Matsumara Y, Uchida S, Rai T, et al. Transcriptional regulation of aquaporin 2 gene by CAMP. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:861-67.
 - 20• Os CH, Deen PM. Role of aquaporins in renal water handling: Physiology and pathophysiology. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1645-51.
 - 21• Ishibashi K, Sasaki S, Fushimi K, et al. Molecular cloning and expression of a member of the aquaporin family with permeability to glycerol and urea in addition to water expressed at the basolateral membrane of kidney collecting duct cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:6269-73.
 - 22• Ma T, Yang B, Gillespie A, et al. Generation and phenotype of transgenic knock out mice lacking the mercurial sensitive water channel aquaporin-4. *J Clin Invest* 1997;100:957-62.
 - 23• Chou CL, Ma T, Yang B, Knepper MA, Verkman AS. Fourfold reduction of water permeability in inner medullary collecting duct of aquaporin-4 knockout mice. *Am J Physiol* 1998;274:C549-54.
 - 24• Yasui M, Kwan TH, Knepper MA, et al. Aquaporin-6: an intracellular vesicle water channel protein in renal epithelia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:5808-13.
 - 25• Ishibashi K, Kuriyama R, Gu Y, Kuwahara M, Sasaki S, Marumo F. Cloning and expression of two new aquaporins from testis. (abstract) *J Am Soc Nephrol* 1997;8:18A.
 - 26• Broekhuysse RM, Kuhlman ED, Stols AL. Lens membrane II. Isolation and characterization of the main intrinsic polypeptide (MIP) of bovine lens fiber membranes. *Exp Eye Res* 1976;23:365-71.

27. Shiels A, Bassnett S. Mutations in the founder of the MIP gene family underlie cataract development in the mouse. *Nature Genet* 1996; 12:212-15.
28. Yamamoto T, Sasaki S. Aquaporins in the kidney: emerging new aspects. *Kidney Int* 1998;54:1041-51.
29. Moon C, Preston GM, Griffin CA, Jabs EW, Agre P. The human aquaporin-CHIP gene. Structure, organization and chromosomal localization. *J Biol Chem* 1993;268:15772-78.
30. Bai CX, Fukuda N, Song Y, Ma T, Matthay MA, Verkman AS. Lung fluid transport in aquaporin-1 and aquaporin-4 knockout mice. *J Clin Invest* 1999;103:555-61.
31. Verkman AS. Lessons on renal physiology from transgenic mice lacking aquaporin water channels. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1126-35.
32. Yang B, Folkesson Hg, Yang J, Matthay MA, Ma T, Verkman AS. Reduced water permeability of the peritoneal barrier in aquaporin-1 knockout mice. *Am J Physiol* 1999;276:C76-81.
33. Ma T, Verkman AS. Aquaporin water channels in gastrointestinal physiology. *J Physiol* 1999;517:317-26.
34. Frigeri A, Gropper MA, Turck CW, Verkman AS. Immunolocalization of the mercurial-insensitive water channel and glycerol intrinsic protein in epithelial cell plasma membranes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:4328-31.
35. Nielsen S, King LS, Christensen BM, Agre P. Aquaporins in complex tissues. II. Subcellular distribution in respiratory and glandular tissues of rat. *Am J Physiol* 1997;273:C1549-61.
36. Wang KS, Ma T, Filiz F, Verkman AS, Bastides JA. Colon water transport in transgenic mice lacking aquaporin-4 water channels. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279(2):4463-70.
37. Wells T. Vesicular osmometers, vasopressin secretion and aquaporin-4: A new mechanism for osmoreception? *Mol Cell Endocrinol* 1998; 136:103-7
38. Manley GT, Fujimura M, Ma T, et al. Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema following acute water intoxication and ischemic stroke. *Nat Med* 2000; 6:159-63.
39. Lee MD, King LS, Nielsen S, Agre P. Genomic organization and developmental expression of aquaporin-5 in lung. *Chest* 1997;111:S111-15.
40. Ishibashi K, Kuwahara M, Gu Y, et al. Cloning and functional expression of a new water channel abundantly expressed in the testis also permeable to glycerol and urea. *J Biol Chem* 1997;272:20782-86.
41. Ishibashi K, Kuwahara M, Kagehama Y, Tohsaka A, Maruma F, Sasaki S. Cloning and functional expression of a second new aquaporin abundantly expressed in testis. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;237:714-18.
42. Koyama Y, Yamamoto T, Kondo D, et al. Molecular cloning of a new aquaporin from rat pancreas and liver. *J Biol Chem* 1997;272:30329-33.
43. Ishibashi K, Kuwahara M, Gu Y, Tanaka Y, Maruma F, Sasaki S. Cloning and functional expression of a new aquaporin (AQP 9) abundantly expressed in the peripheral leukocytes permeable to water and urea, but not to glycerol. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 244:268-74.
44. Bichet DG. Vasopressin receptors in health and disease. *Kidney Int* 1996;49:1706-11.
45. Marples D, Christensen S, Christensen EI, Ottosen PD, Nielsen S. Lithium-induced downregulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medulla. *J Clin Invest* 1995;95:1838-45.
46. Marples D, Frokier J, Dorup J, et al. Hypokalemia induced down regulation of aquaporin 2 water channel expression in rat kidney medulla and cortex. *J Clin Invest* 1996;97:1960-68.
47. Earm JH, Christensen BM, Frokiaer J, et al. Decreased aquaporin-2 expression and apical plasma membrane delivery in kidney collecting ducts of polyuric hypercalcemic rats. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:2181-93.
48. Frokier J, Marples D, Knepper MA, et al. Bilateral ureteral obstruction downregulates expression of vasopressin sensitive AQP2 water channel in rat kidney. *Am J Physiol* 1996;270:F657-68.
49. Frokier J, Christensen BM, Marples D, et al. Downregulation of aquaporin parallels changes in renal water excretion in unilateral ureteral obstruction. *Am J Physiol* 1997;273:F213-23.
50. Fernandez-Llama P, Andrews P, Turner R, Nielsen S, Safirstein RL, Knepper M. Collecting duct aquaporins in non-oliguric ischemic renal injury (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1998;9:576A.
51. Kwon TH, Frokiaer J, Knepper MA, Nielsen S. Reduced AQP1, -2, -3 levels in kidneys of rats with CRF induced by surgical reduction in renal mass. *Am J Physiol* 1998;275:F724-41.

52. Teitelbaum I, McGuinness S. Vasopressin resistance in chronic renal failure: Evidence for the role of decreased V2 receptor mRNA. *J Clin Invest* 1995;96:378-85.
53. Asahina Y, Izumi N, Enomoto N, et al. Increased gene expression of water channel in cirrhotic rat kidneys. *Hepatology* 1995;21:169-73.
54. Fernandez-Llama P, Andrews P, Ecelbarger C, et al. Molecular basis of the concentrating defect in experimental nephrotic syndrome: altered expression of aquaporins and thick ascending limb Na transporters. *Kidney Int* 1998;54:170-79.
55. Ecelbarger CA, Nielsen S, Olson BR, et al. Role of renal aquaporins in escape from vasopressin induced antidiuresis in rat. *J Clin Invest* 1997;99:1852-63
56. Ecelbarger CA, Chou CL, Lee AJ, Digiovanni SR, Verbali JG, Knepper MA. Escape from vasopressin-induced antidiuresis: Role of vasopressin resistance of the collecting duct. *Am J Physiol* 1998;274:F1161-66.
57. Nielsen S, Terris J, Andersen D, et al. Congestive heart failure in rats is associated with increased expression and targeting of aquaporin 2 water channel in collecting duct. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:5450-55.
58. Fujita N, Ishikawa SE, Sasaki S, et al. Role of AQP-CD in water retention in SIADH and cirrhotic rats. *Am J Physiol* 1996;269:F926-31.
59. Sands JM, Narase M, Jacobs JD, Wilcox JN, Sladek JD. Changes in aquaporin-2 protein contribute to urine concentrating defect in rats fed a low protein diet. *J Clin Invest* 1996;97:2807-14.
60. Sladek CD, McNeill TH, Gregg CM, Blair ML, Baggs RB. Vasopressin and renin response to dehydration in aged rats. *Neurobiol Aging* 1981;2:293-302.
61. Ohara M, Martin PY, Xu DL, et al. Upregulation of aquaporin water channel expression in pregnant rats. *J Clin Invest* 1998;101: 1076-83.
62. Xu DL, Martin PY, Ohara M, et al. Upregulation of aquaporin-2 water channel expression in chronic heart failure rat. *J Clin Invest* 1997;99:1500-5.
63. Beitz E, Schultz JE. The mammalian aquaporin water channel family: A promising new drug target (abstract). *Curr Med Chem* 1999, 6(6):157.
64. Laski ME, Perssby TA. Aquaporin mediated water flux as a target for diuretic development. *Semin Nephrol* 1999, 19(6):533-50.

Lupus patogenezinde postreseptör sinyalizasyon defektleri

Dr. Can Gönen¹, Dr. Sedat Kiraz²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Ünitesi Araştırma Görevlisi¹, Doçenti²

Bir lenfositin aktivasyon, proliferasyon, mediatör salınımı, fenotipik değişiklikler, enerji veya apoptozis şeklinde göstereceği yanıt, lenfosit yüzeyinde bulunan antijen reseptörü ile uygun antijen ilişkisi yanı sıra, T ve B lenfositleri arasındaki diğer aksesuar moleküllerin (CD28-CD80, CD40Ligand-CD40, vb.) kostimülasyon etkilerinin ve sitokin-sitokin reseptör ilişkisinin bir sonucudur. Lenfosit yanıtının farklı uyanlara cevap olarak ortaya çıkışında hatasız işleyen bir sinyal ileti sisteminin varlığı esastır(1). Bu sinyalizasyon olayındaki defektlerin sonuçta lenfosit fonksiyonlarında beklenmeyen ve zararlı etkileri ortaya çıkartması olasıdır.

Sistemik lupus eritematozus(SLE) seyrinde, hastaların lenfositlerinde görülen fonksiyon bozukluklarının bazıları Tablo-1 de gösterilmiştir. İlk bakışta birbirinden farklı mekanizmalar sonucu oluştuğu düşünülen bu bozuklukların, son yıllarda defektif sinyal iletiminin ortak bir yansıması olabileceği üzerinde durulmaktadır(2).

Hücre Membranından Nükleusa:Sinyal İleti Sistemi

Antijenin antijen reseptörü ile birleşmesi sonucu sinyalizasyon süreci başlar. T lenfositlerinde reseptörde meydana gelen değişikliğin iletilmesi için T hücre reseptörüne(TCR) CD3 kompleksi eşlik etmelidir. CD3 kompleksi γ , δ , ϵ ve yapısal olarak daha farklı olan ζ zincirlerinden oluşan bir yapı olup, sinyal iletiminden sorumlu olan esas kısımdır. Sinyal iletimini tek başına oluşturabilme yeteneği olmayan antijen reseptörünün CD3 ile birleşmesi sonucu oluşan TCR/CD3 kompleksini oluşturan bu zincirlerin intrasitoplazmik kısmında bulunan ve immunoreceptor tyrosine-based activation motif(ITAM) olarak adlandırılan, tirozinden zengin

bölgeler fosforillenir.Bu fosforillenmiş bölgeler syk ailesinden ZAP-70(Zeta associated protein) gibi protein tirozin kinazlar için bağlanma bölgeleri oluşturular. Antijenik stimülasyon sonrası CD3 kompleksinin bulunduğu alanda toplanma fırsatı bulan bu tür protein tirozin kinazlar(PTK) pek çok hücre proteininin hızlı bir şekilde fosforillenmesini sağlarlar. Bu fosforillenen proteinlerden, üzerinde çokça çalışılmış olan bir tanesi fosfolipaz C(PLC) olup,üzerindeki tirozin rezidülerinin fosforillenmesi sonucu enzimatik aktivitesi belirgin artar. PLC, membranda lokalize fosfatidilinozitol 4,5 bisfosfatın hidrolizi yolu ile diasilgliserol(DAG) ve inozitol 3,4,5 trifosfatı(IP3) açığa çıkarır. DAG, serin/treonin kinaz ailesinin bir üyesi olan protein kinaz Cnin(PKC) aktivatörü olup, IP3 ise endoplazmik retikulumda kendisine ait reseptörler üzerinden etki göstererek hücre içerisine kalsiyum çıkışını sağlayan bir araürün olarak işlev görür. Artan intraselüler kalsiyum serin/treonin fosfataz ailesinden calcineurinin aktivasyonunu sağlar. Bu enzim, nuclear factor of activated T cells(NFAT) adı verilen transkripsiyon faktörünün defosforile edilmesini sağlar.Defosforile haldeki NFAT nükleusa giriş imkanı bularak T hücre gelişimi ve sitokin üretimi için gerekli genlerin transkripsiyonunu artırır (3,4).

Tablo 1: SLE de rastlanılan lenfosit bozukluklarından bazıları.

- 1) Azalmış sitotoksik hücre fonksiyonları
- 2) Artmış yardımcı T hücre aktivitesi
- 3) Bozulmuş sitokin üretimi
- 4) Alışılmamış T hücre subpopulasyonlarının varlığı

EXODERIL®

Naftifin HCl KREM/SPRAY

▶ Antifungal

▶ Antibakteriyel

▶ Antiinflamatuvar

KISA ÜRÜN BİLGİSİ:

Exoderil krem ve spray. **FORMÜLÜ:** Her bir gram kremde ve spray formun her mL'sinde 10 mg naftifin hidroklorürü. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** Exoderil krem, haricen kullanılan bir antimikotiktir. Etken maddesi naftifindir. Naftifin, deri funguslarına (trikofiton, mikrosporom ve epidermofiton türleri gibi dermatofitler) etkili maya mantarlarına (Candida türleri, Pityriasis versicolor), küf mantarlarına (Aspergillus türleri) ve diğer mantarlara (örn. Sporothrix Schenkii) etkili maddelerdir. **ENDİKASYONLARI:** 1. Derinin ve deriden kaynaklanan dokuların (kıl, tırnak) aşağıdaki türlere bağlı dermatofit enfeksiyonlarında: Tricophyton türleri, Microsporum türleri, Epidermophyton türleri. 2. Yüzeysel kandidiazis 3. Onikomikozis 4. Pityriasis versicolor. Bu endikasyonlar, meme altı, parmak arası, gluteus arası, inguinal bölgedeki deri kıvrımları arasındaki mikozları kapsar. **KONTRENDİKASYONLAR:** Exoderil'in bileşiminde bulunan maddelere karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kullanılmamalıdır. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Sadece haricen kullanılmalıdır. Aşırı reaksiyon geliştiğinde tedaviye son verilmelidir. Kesin gerekçe olmadıkça gebelerde ve emziren kadınlarda kullanılmamalıdır. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Seyrek olarak deride kuruma, kızarma ya da yanma gibi yerel tahriş belirtileri görülebilir. Yan etkiler geriye dönüşümlüdür ve tedavinin kesilmesini gerektirmez. **İLAC ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER:** Bildirilmemiş ilaçlarla etkileşimleri yoktur. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Exoderil günde bir kez, tercihan akşamları enfekte bölgeye uygulanır. **SAKLAMA KOŞULLARI:** Serin bir yerde saklanmalıdır. **TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI:** Exoderil spray her mL'inde 10 mg naftifin hidroklorürü bulunan 20 mL'lik ambalajlarda, Exoderil krem ise 150 mg/30 gramlık tüplerde.

Ruhsat sahibi ve üretim yeri

Eczacıbaşı İlaç

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

Merkezi: Etiler Cad. 185 80710 Levent, İstanbul



Biochemie, Ges. m.b.H. Kündl, Avusturya

İlaç Eczacıbaşı

Solunum yolu enfeksiyonlarında

Bakteri direncini, hasta uyumsuzluğunu,
etkinlik sorununu, yüksek tedavi maliyetini

aşmak için!



Suprax® GÜNDE
TEK
DOZ
Sefaksim

“aşmak için”

Kısa Ürün Bilgisi: Suprax® pediyatrik oral süspansiyon ve tablet. Bileşimi 5ml'lik bir ölçekte 100 mg ve her tablette 400 mg sefaksim. **Farmakolojik Özellikleri:** Geniş spektrumlu, bakterisit etkili, beta-laktamaz enzimlerine dirençli bir sefalosporindir. **Endikasyonları:** Üst solunum yolları enfeksiyonları, alt solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları. **Kullanım Şekli ve Dozu:** Yetişkinler ve 12 yaşından büyük çocuklarda, günde 400 mg tek doz ya da iki eşit dozda uygulanabilir. Çocuklarda günde 8 mg/kg toplam doz, bir veya iki defada verilir. **Yan Etkiler/Advers Etkiler:** Mide barsak bozuklukları, baş ağrısı, baş dönmesi, deri döküntüleri, kaşıntı, eklem ağrıları görülebilir. **İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler:** Bu güne kadar diğer ilaçlar arasında belirgin bir etkileşme bildirilmemiştir. Benedict ya da Fehling solüsyonları ile yapılan idrar glikoz testlerinde yalancı pozitif reaksiyon görülebilir. **Kontrendikasyonları:** Sefalosporinlere aşırı duyarlı olan hastalarda kullanılmamalıdır. **Uyarılar/Önlemler:** Özellikle penisilin başta olmak üzere başka ilaçlara duyarlılığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Zorunlu olmadıkça gebelerde kullanılmamalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda gereken önlemler ve doz ayarlaması yapılmalıdır. **Takdim Şekli:** 5 ml'sine (bir ölçek) 100 mg sefaksim içeren 50 ml'lik şişelerde ve her tablette 400 mg sefaksim içeren 5 tabletlik blister ambalajlarda. Reçete ile satılır. Perakende Satış Fiyatı: **Suprax® 400 Tablet:** 8,548,100,-TL, **Suprax® Süspansiyon:** 5,995,100,-TL, (21.04.2000 tarihi itibarıyla) Ruhsat no'su ve tarihi: Suprax 400 Tablet: 153/87 23.11.1990 Suprax Süspansiyon: 153/88 23.11.1990



Fujisawa Pharmaceutical Co.,Ltd.
Osaka, Japan
tarafından geliştirilmiştir.
Ruhsat Sahibi ve Üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç

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

İİEczacıbaşı

Bugün için hücre sinyalizasyonunda bilinen pekçok yol mevcut olup, farklı etkiler doğuracak sinyalleri taşıyan bu yolların hücre içerisinde kendi aralarında etkileşimleri olasıdır.

Lupusda Sinyal İleti Bozuklukları:

Lupuslu hastalardan elde edilen T lenfositlerindeki, TCR/CD3 kompleksinin başlattığı sinyalizasyon yolunun monoklonal antikorlar yolu ile uyarıldığı bir çalışmada, pik ve 5. dakikadaki intrasitoplazmik kalsiyum konsantrasyonlarının, sağlıklı kişiler ve SLE dışındaki romatolojik hastalıklara sahip kontrol grubuna göre anlamlı derecede fazla olduğu ortaya konulmuştur. İntraselüler kalsiyum(Ca) artışının hücre dışından kalsiyum girişi sonucu değil, intraselüler depolardan Ca çıkışı sonucu olduğu saptanmıştır. T lenfosit alt sınıflarının çalışılması sonucu CD4+ hücrelerdeki Ca cevabı, CD8+ hücrelerdekinden daha yüksek olup, her iki hücre grubundaki cevap kontrol grubuna göre de anlamlı yüksektir. Ayrıca oluşan Ca cevabı kontrol grubuna göre daha erken belirmiştir(5). Belirtilen bu çalışmanın devamı niteliğindeki bir diğer çalışmada TCR/CD3 sinyalizasyon yolu uyanılarak fosforillenmiş tirozin rezidüleri bulunduran protein üretimi araştırılmıştır. Lupus grubunda, sağlıklı kişilere ve SLE dışındaki romatolojik hastalık bulunduran gruba göre uyarıya yanıt olarak ortaya çıkan fosforillenmiş protein miktarı anlamlı olarak yüksektir(6). Normal T hücrelerinde 2 dakikalık süre içerisinde yavaş bir şekilde artan protein tirozin fosforilasyonu, lupus T hücrelerinde patlama tarzında bir cevap oluşturmakta, ilk dakikada supranormal düzeylere çıkmakta ve ikinci dakikada bazal seviyeye yakın düzeylere inmektedir.

TCR/CD3 ile başlatılan protein tirozin fosforilasyonunun analizinde, lupuslu hastalardan elde edilen T hücre lizatlarının %77sinde CD3ζ zincirinin bulunmadığı veya azalmış olduğu saptanmış olup, kontrol grubunda bu tür bir eksikliğe rastlanmamıştır(6). Northern blot ve reverse transcriptase-polymerase chain reaction ile araştırıldığında ζ zincirine ait mRNAya azalmış olarak rastlanılmış ya da hiç rastlanılmamıştır. Bu durumun posttranslasyonel bir modifikasyon veya yıkım nedeniyle olabileceğini belirten gruplar olduğu gibi, genetik bir defektin sonucu olduğunu düşünenler de vardır(6,7). ζ zincir eksikliğinin CD4+ hücrelerde değil, CD8+ ve CD16+ hücrelerde daha belirgin saptanmış olması SLE patogenezinde CD8+ ve doğal öldürücü(NK) hücrelerde görülen bol sayıdaki anormal davranışı açıklaması olasıdır.

ζ Zincir Eksikliğinin Sonuçları:

T hücre reseptör sinyal yolunun oldukça erken bir basamağını oluşturan fosfoprotein üretiminin ve ζ zincir eksikliğinin, bu yolun erken sonucu olan Ca cevabını ve geç sonucu olan proliferasyon cevabını nasıl etkilediği incelenmiştir. ζ zinciri bulunan lupus lenfositlerinde intraselüler Ca artışı, ζ bulunmayan hücrelere göre artmış olup, yine de her iki cevap sağlıklı kişilerden elde edilen T hücrelerdeki cevaptan oldukça fazladır. Proliferasyon cevabı ise sağlıklı kişiler ve lupuslu hastalarda benzer seviyededir(6). Proliferasyon cevabında farklılık görülmemesinin nedeni henüz tanımlayamadığımız diğer faktörlerin ζ zincir eksikliğinin etkilerini kompanze etmesi olabilir. Bununla birlikte, literatürde TCR/CD3 kompleksinin uyarılması sonucu artmış proliferatif cevap bildiren çalışmalar da yayınlanmıştır(8).

TCR ζ- negatif T hücrelerinin sinyal ileti olayını CD3 kompleksinin diğer zincirleri üzerinden yapması olasıdır(4). Hangi şekilde yapılırsa yapılsın ζ zincirinin bulunmadığı durumlarda TCR/CD3 sinyal yolunun ortaya koyduğu sonuç farklıdır. CD3ζ zincir eksikliği olan ancak yeterli miktarda CD3ζ bulunan hücrelerde artmış tirozin fosforile protein düzeyleri ile birlikte azalmış Ca cevabı ve azalmış interlökin-2 üretimi saptanmıştır(9). Lupus T lenfositlerinde ζ eksikliğinde, ζ bulunan duruma göre Ca cevabının daha az olduğu göz önüne alınırsa ve IL-2 üretiminin lupusda azalmış olduğu düşünülürse bu bulguların lupus patogenezindeki yeri daha da artacaktır.

ζ zincir eksikliğinin diğer bir yönü, T hücre repertuarının belirlenmesinde vazgeçilmez bir unsur olan pozitif ve negatif seleksiyonun bu eksikliğe bağlı olarak bozulmasıdır. Timositlerin normal gelişim esnasında uğradıkları pozitif seleksiyon, uygun MHC(major histocompatibility complex) moleküllerini tanıma yeteneği sağlarken, negatif seleksiyon bireyin kendisine ait olan antijenlerine yanıt vermemesinin nedenidir(10). ζ zincir eksikliğinde hem pozitif hem de negatif seleksiyon azalır. Azalmış negatif seleksiyon otoimmün fenomenlere zemin hazırlarken, azalmış pozitif seleksiyon lupus T hücrelerinde in vivo ve in vitro immün cevaptaki azalmayı açıklar. Yakın zamanda fareler üzerinde yapılan deneysel çalışmalar bu fikri desteklemektedir(11).

Artmış İntraselüler Kalsiyum Düzeyinin Sonuçları:

Hücre içi kalsiyum düzeyinin gen transkripsiyonunun regülatörü olan NFAT'nin aktivitesini belirlemesi nedeniyle intraselüler kalsiyumun arttığı durumlarda transkripsiyon da artar. Artan transkripsiyon sonucu CD40 ligand üretimi artar. Yardımcı T lenfosit

yüzeyinde bulunan CD40 ligand, B lenfositlerin yüzeyinde bulunan CD40 ile karşılaşması sonrasında B hücresinin aktivasyonunu ve proliferasyonunu sağlar. Lupus T lenfositlerinde CD40 Ligand üretiminin artması, in vitro aktivasyon sonrası uzayan CD40 ligand ekspresyonu ile birliktedir(12,13). Bu durum T hücrelerinin yardımı yoluyla B hücrelerinin aşırı cevabını ortaya çıkarır(1,4).

Sinyalizasyon Defektleri ve Anerji:

Lupusta daha önce karşılaşılmış olan antijenlere karşı in vivo ve in vitro cevap azalmıştır. İkinci bir kostimülatur sinyalin bulunmadığı durumlarda, T hücre stimülasyonu IL-2 üretimi ile sonuçlanmaz ve anerji adı verilen uyarana karşı yanıtızlık durumu oluşur. Lupus T lenfositlerinde kostimülatur bir yol olan CD28 yolu intakt olmakla birlikte, antijen sunan hücrelerde interferon γ ile CD80 ekspresyonunun artışı azalmış olduğu için CD28 yolu etkisiz kalır ve IL-2 üretimi azalır(14).

B Lenfosit Sinyalizasyon Defektleri:

B lenfositlerinin sinyal iletim sistemi bazı farklar dışında T lenfositlerine benzer. B hücrelerinde antijen reseptörü olarak işlev gören immünglobulin molekülüne sinyal iletiminden sorumlu olan Ig α ve Ig β zincirleri eşlik eder. Sinyalizasyon yolunun diğer kısımlarında ufak farklılıklar bulunmakla birlikte genel işleyiş T lenfositlerinde olduğu gibidir.

Lupuslu hastalardan elde edilen B lenfositlerinin sinyal ileti sisteminin incelenmesi sonucu, B hücre reseptör kompleksinin uyarılmasına cevap olarak anlamlı düzeyde artmış intraselüler kalsiyum düzeyleri, artmış tirozin fosforile protein seviyeleri ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan miktarda IP3 artışı saptanmıştır(15). Bu sonuçların T lenfositlerden elde edilen sonuçlarla olan benzerliği her iki hücre popülasyonunda sinyalizasyon mekanizmasında ortak defektleri düşündürmektedir. Ayrıca bu veriler hipergammaglobulinemi ve otoantikör üretimi şeklinde aşırı aktif B hücre davranışının gözlemlendiği sistemik lupus eritematozusda bu davranışın sadece T lenfositler tarafından B hücrelerinin kontrolsüz uyarılması sonucu olmadığını, B hücre serisinde de intrinsik bozukluklar olduğunu ortaya koymaktadır. Bu durum B lenfositleri masum izleyici konumundan çıkartarak hastalığın suçlu başrol oyuncularından biri yapmaktadır. Bununla birlikte SLEnin kompleks, multiselüler disfonksiyonla oluşan doğasında T lenfositlerinin santral yeri ön planda olmaya devam edecek gibi gözükmektedir(16).

Sinyalizasyon Defektleri ve Patogenez İlişkisi:

Özellikle otoimmün bir hastalıktan bahsedilirken hastalığı karakterize eden ve hastalık aktivitesi veya tedavi ile değişmeyen parametrelerin, tedavi ile değişen, süreklilik göstermeyen ve aktivite ile korelasyon gösteren parametrelerden ayrılması gerekir. Bahsedilen T hücre- ve B hücre- ilişkili sinyalizasyon defektlerinin hastalığın intrinsik bozuklukları olup, hastalık aktivitesi ile ilişkili olmadıkları ortaya konmuş ve SLE seyri boyunca tekrarlanan incelemelerde kalıcı oldukları saptanmıştır(5,6,15).

Sonuç:

Yakın zamanda yapılan çalışmalar lupuslu hastaların lenfositlerinde postreseptör düzeyde bozuklukları ortaya çıkartmıştır. Artmış protein tirozin fosforilasyonu, T hücre ζ zincir eksikliği ve artmış intraselüler kalsiyum cevabı SLE patogenezinde yatan ve daha önceki çalışmalarda saptanan bol sayıdaki immünoregulator bozukluğu açıklamaya yönelik ipuçları vermektedir. Tıp alanında olan her yeni gelişmede olduğu gibi bu yeni bilgiler de beraberinde pek çok yeni soruyu getirmektedir.

KAYNAKLAR

- 1) Klippel JH, Dieppe PA. Rheumatology. 2nd ed. London, Mosby, 1998.
- 2) Tsokos GC, Liossis SN. Immune cell signaling defects in lupus: activation, anergy and death. Immunol Today 1999;20:123-8.
- 3) Monroe JG, King LB. Regulation of activation of B and T lymphocytes. In: Hematology: Basic Principles and Practice. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P(eds.) Churchill Livingstone, New York, NY, 2000:100-14.
- 4) Tsokos GC, Wong HK, Enyedy EJ, Nambiar MP. Immune cell signaling in lupus. Curr Opin Rheumatol 2000,12;555-63.
- 5) Vassilopoulos D, Kovacs B, Tsokos GC. TCR/CD3 complex-mediated signal transduction pathway in T cells and cell lines from patients with systemic lupus erythematosus. J Immunol 1995; 155:2269-81.
- 6) Liossis SN, Ding DZ, Dennis GJ, Tsokos GC. Altered pattern of TCR/CD3-mediated protein-tyrosyl phosphorylation in T cells from patients

- with systemic lupus erythematosus: deficient expression of the T cell receptor zeta chain. *J Clin Invest* 1998; 101:1448-57.
- 7) Brundula V, Rivas LJ, Blasini AM, et al. Diminished levels of T cell receptor zeta chains in peripheral blood T lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:1908-16.
 - 8) Stekman IL, Blasini AM, Leon-lonte M, et al. Enhanced CD3-mediated T lymphocyte proliferation in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1991;34:459-67.
 - 9) Jensen WA, Pleiman CM, Beaufils P, et al. Qualitatively distinct signaling through T cell antigen receptor subunits. *Eur J Immunol* 1997;27:707-16.
 - 10) Delves PJ, Roitt IM. The immune system. (first of two parts). *2000*;343:37-49.
 - 11) Yamazaki T, Arase H, Ono S, et al. A shift from negative to positive selection of autoreactive T cells by the reduced level of TCR signal in TCR-transgenic CD3 zeta-deficient mice. *J Immunol* 1997;158:1634-40.
 - 12) Koshy M, Berger D, Crow MK. Increased expression of CD40 ligand on systemic lupus erythematosus lymphocytes. *J Clin Invest* 1996;98:826-837.
 - 13) Desai-Mehta A, Lu L, Ramsey-Goldman R, Datta SK. Hyperexpression of CD40 ligand by B and T cells in human lupus and its role in pathogenic autoantibody production. *J Clin Invest* 1996;97:2063-73.
 - 14) Tsokos GC, Kovacs B, Sfrikakis PP, et al. Defective antigen-presenting cell function in patients with systemic lupus erythematosus. *1996*;39:600-9.
 - 15) Liossis SN, Kovacs B, Dennis G, et al. B cells from patients with systemic lupus erythematosus display abnormal antigen receptor-mediated early signal transduction events. *J Clin Invest* 1996;98:2549-2557.
 - 16) Dayal AK, Kammer GM. The T cell enigma in lupus. *Arthritis Rheum* 1996;39:23-33.

Mitokondri yapısı ve mitokondriyal kalıtım

Dr. Çetin Kocaefe¹, Dr. Meral Özgüç²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi¹, Profesör²

Mitokondri yapısı ve mitokondriyal kalıtım

Geçen yüzyıl içinde binden fazla bilimsel dergide mitokondri ile ilgili 26000'den fazla yayın yapılmış ve mitokondri fonksiyon bozukluğunun kanser, migren, infertilite, diyabet, kalp hastalıkları, körlük, sağırılık, böbrek hastalıkları, karaciğer hastalıkları, felç, HIV tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı toksisite ve Parkinson ve Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklar ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Mitokondri pek çok hastalığın çeşitli evrelerinde hemen her yaşta her organı etkileyebilmektedir. (1)

Mitokondrinin yapısı

Mitokondri, enerji ihtiyacına bağlı olarak doku tipine göre değişken sayılarda bulunan sitoplazmik bir organeldir. Yüksek enerji metabolizmasına sahip ve enerji ihtiyacı fazla olan kas ve sinir dokusunda mitokondri sayısı daha düşük enerji gereksinimi olan bir dokuya oranla çok daha fazladır.

Mitokondri organelini çevreleyen ve hücre membranına fosfolipid ve protein içeriği ile benzerlik gösteren bir dış membran vardır. Bu dış membranın içinde yüzey arttırmak için katlantılı yapılar halinde bulunan iç membran yer alır. İç membranın protein içeriği çok zengindir. Elektron transport zinciri ve ATP üretimi bu iç membran üzerinde bulunur. İç membran yüzeyini arttıran katlantılara krista adı verilir. İç membranın da iç kısmında mtDNA'nın bulunduğu ve matriks adı verilen kısım bulunur (Şekil 1). Mitokondriyal transkripsiyon ve translasyon matrikste gerçekleşir.

Mitokondrinin evrimi ile ilgili en geniş kabul gören görüş, eski bir proto-ökaryot hücrenin endositoz yolu ile kendi içine aldığı proto-öbakteri ile arasında kurulan simbiyotik ilişki ile açıklanan endosimbiyotik teoridir. Evriminin devamında bu eski mitokondri genomunda bulunan genlerinin pek

çoğu nükleus tarafından kazanılmış ve sonuçta günümüzde ökaryotlarda nükleus genlerine bağımlı mitokondriyel ortaya çıkmıştır. (2,3)

Bir mitokondrinin yaklaşık olarak 1000 farklı polipeptitten oluştuğu varsanılmaktadır. Bu 1000 polipeptidin yalnızca 13 tanesi mitokondrinin kendine ait olan DNA tarafından kodlanmakta, geri kalan çok büyük kısmı ise, nükleer DNA tarafından kodlanmaktadır. Nükleer genler tarafından kodlanan mitokondriyal proteinlerin mitokondri içine alımı işlemi oldukça uzun ve zorlu bir yolculuktan sonra gerçekleşir. Kodlanan RNA'lar, sitoplazmada bulunan serbest ribozomlarca transkribe olurken, mitokondriye özgü proteinlerin N terminalinde yer alan 18-20 aminoasit (aa) uzunluğunda sinyal peptid dizilerini tanıyan reseptör proteinlerce yakalanarak mitokondri dış membranı üzerinde bulunan kanallara yönlendirilir. Bu kanallardan mitokondriye alınacak olan protein, mitokondriyal chaperone proteinlerin yardımı ile (Hsp60, Hsp70) enerji harcanarak ve açık konformasyonda içeri alınır (6,7).

İnsan mitokondri DNA'sı 16569 baz çifti uzunluğunda olup 37 gen kodlamaktadır (GENBANK:#J01415). Bu genlerden iki tanesi mitokondriyal ribozomların yapısında yer alan mitokondriyal rRNA genleri, 22 adedi mitokondriyal tRNA genleri 13 adedi de oksidatif fosforilasyon zinciri içinde yer alan enzim kompleksleri alt ünitelerini kodlar (Tablo 1). Mitokondriyal DNA'nın replikasyonu nükleer DNA'dan bağımsız olarak gerçekleşir. Her mitokondri matriksinde yaklaşık olarak 10 kopya mtDNA bulunur. Hücrenin oksidatif fosforilasyon ihtiyacına göre mitokondriyal DNA kopya sayısı artabilir. Bir hücrenin içinde bulunan mitokondriyel topolojisi de mtDNA kopya sayısı ile ilişkilidir. Genellikle hücre çekirdeğine yakın yerleşim gösteren mitokondriyel hücre periferine oranla daha fazla sayıda mtDNA bulunmaktadır (8).

Kısaltmalar: Kb=kilobaz, bç=bazçifti, mtDNA=mitokondriyal DNA, aa= aminoasit

Tablo 1: Mitokondriyal oksidatif fosforilasyon zinciri kompleksleri ve bu kompleksleri oluşturan altüniteleri kodlayan genler.

Enzim Kompleksi	nükleer DNA altünite	mtDNA altünite
Kompleks I	>40	7 (ND1,2,3,4,4L,5,6)
Kompleks II	4	-
Kompleks III	7 - 9	1 (Cyt b)
Kompleks IV	10	3 (COX I, II, III)
Kompleks V (ATPaz)	10 - 16	2 (ATPase 6,8)

Mitokondri'nin hücre içinde en iyi anlaşılması görevi enerji üretimidir. Mitokondri organelinin iç membranı üzerinde yer alan elektron transport sistemi, beş tane fonksiyonel olarak birbirinden farklı ve çok altüniteli enzim kompleksinden oluşmuştur. Fonksiyon görebilmeleri için bu enzim komplekslerinin birbirlerine yakın bir moleküler mikroçevre içinde bulunması gereklidir (9).

Mitokondrinin görevleri

Oksidatif Fosforilasyon:

Memeli hücrelerinde bulunan mitokondrinin en önemli görevi oksidatif fosforilasyondur. Mitokondri iç zarı üzerinde bulunan elektron transport sistemi 5 fonksiyonel kompleksten oluşur;

Kompleks I; NADH dehidrogenaz (NADH-CoQ reduktaz), En büyük komplekstir. 800,000Da

ağırlığındadır. 40 dan fazla alt üniteden oluşur. NADH'dan aldığı elektronları ubiquinon'a (Koenzim Q) iletir.

Kompleks II; Suksinat dehidrogenaz (Suksinat CoQ reduktaz), 127,000 Da ağırlığında bir ara komplekstir ve suksinattan aldığı elektronları ubiquinon'a iletir.

Kompleks III; Sitokrom b-c₁ kompleksi, en az 8 farklı polipeptid zincirinden oluşur ve tüm alt üniteleri nükleer DNA tarafından kodlanır. Bir dimer olarak fonksiyon görür ve dimer formundaki ağırlığı yaklaşık 500,000Da kadardır. Ubiquinon'dan aldığı elektronları Sitokrom oksidaz'a iletir.

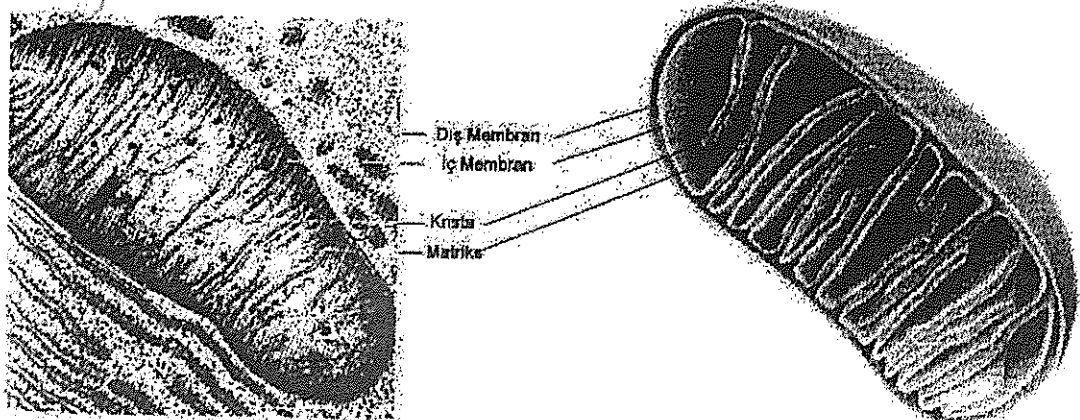
Kompleks IV; Sitokrom oksidaz kompleksi, 300,000 Da ağırlığında bir dimer olarak işlev görür ve her monomer 9 polipeptidten oluşur. Sitokrom'dan aldığı elektronları moleküler oksijene iletir. Oksidatif fosforilasyonun son halkasıdır.

Kompleks V; mitokondri iç membranı üzerinde oluşturulan proton gradientini kullanarak ATP sentezleyen ATP sentetazdır (10). Enerji üretiminin en son basamağıdır.

Oksidatif fosforilasyon ihtiyacına göre bir hücre içinde bulunan mitokondri sayısını ve mitokondriyal DNA kopya sayısını artırabilir. Enerji ihtiyacına karşılık olarak mitokondri fonksiyonu da artırılmaya çalışılır. Bu işlemler aynı hücre içinde yer alan iki farklı genom arasında iletişim kurmayı gerektirir. Bu iletişimin nükleus → mitokondri yönünde mitokondriyal transkripsiyon faktörü (mtTFA) adlı bir transkripsiyon faktörü tarafından sağlandığı bilinmektedir. Ancak mitokondri → nükleus yönünde iletişimi sağlayan sinyal bilinmemekte, bu görevi reaktif oksijen türlerinin (ROS) gerçekleştirdiği düşünülmektedir.(11)

Isı üretimi:

Mitokondri özellikle yüksek memelilerde adaptif termogenez adı verilen bir işlem aracılığı ile dış



Şekil 1: Mitokondrinin elektron mikroskopu ile görüntülenmesi

etkenlere bağlı olarak ısı üretimini arttırmaktadır. Organizmadaki ısı üretiminden sorumlu olan dokularda (kahverengi yağ dokusu ve çizgili kas dokusu) bulunan mitokondrielerin sayısı soğuk uyarısına karşılık olarak artış göstermektedir. Bu fizyolojik işlemin aynı zamanda kronik yüksek kalori alımına karşı da bir savunma mekanizması olarak rol oynadığı kabul görmektedir (12).

Mitokondri ve Apoptosis:

Ökaryotik hücrelerde apoptosis için gerekli sinyaller hücre içinden gelebileceği gibi aynı zamanda hücre yüzey reseptörlerine bağlanan çeşitli ligandlarca da aktarılabilmektedir. Apoptosis işleminin moleküler mekanizmaları Kaspazlar olarak tanımlanan özgül proteazların tanımlanması ile aydınlatılmaya başlanmıştır. Bu proteaz ailesi üyeleri bir kaskad oluşturacak şekilde birbirlerini etkileyerek bir dizi ardışık kaspaz ailesi üyesini aktive eder. Bu proteazlar özgül olarak protein dizileri üzerindeki sistein ve aspartik asit amino asidi ardından zinciri kesen proteazlardır. Kaspaz ailesi üyelerinin hücreyi ne şekilde apoptosise götürdükleri tam olarak anlaşılabilmiş değildir ancak şu ana dek tanımlanmış yaklaşık 40 efektör molekülün bu proteazlarca substrat olarak kullanıldıklarını biliyoruz. Kaspazların hücre komponentlerini ve makromoleküllerini birbirbirinden ayırdığı, nükleer laminayı parçaladığı, hücre iskeletinin önemli yapısal proteinlerinden biri olan aktin monomerlerini bir arada tutan gelsolin adlı proteini parçaladığı ve bu şekilde hücre iskeletinin de çözülmesini sağladığı artık anlaşılmiştir. Hücre içinde apoptosis kararının tam olarak ne zaman verildiği bilinmemekle beraber hücreyi apoptosis yönünde zorlayan ve yaşam yönünde zorlayan birbirine zıt sinyallerin görev aldığı bir terazinin bulunduğu söylenebilir. Kaspazlar ancak apoptosis kararı verildikten sonra ortaya çıkan "ölüm melekleri" olarak tanımlanabilir (13, 14)

Kaspaz ailesi üyelerinin aktivasyonunda mitokondrinin oldukça merkezi bir rolü vardır. Bu rolün aydınlatılmasından sonra apoptosis kararı alındıktan sonra devreye giren ve ölümü başlatan faktörün mitokondri olduğu yönünde görüşler ağırlık kazanmıştır. Bilinen en güçlü kaspaz aktivatörü Sitokorom C'dir. Apoptosis mekanizmalarının ilk evrelerinde mitokondri membranında bir mega-kanal oluştuğu ve mitokondri içeriğinin sitoplazmaya aktığı da iyi bilinmektedir. Her ne kadar bu kanalı oluşturan proteinler ve konformasyonları tam olarak aydınlatılmış olmasa da üç temel anahtar mitokondriyi apoptosis işleminin tam merkezine getirmektedir; birincisi, elektron transportu ve oksidatif fosforilasyonun bozulması ve ATP üretiminin durması.

İkincisi sitokrom C gibi kaspaz ailesinin en güçlü aktivatörlerinin mitokondriden salınması. Üçüncü olarak da hücre membran potansiyelinin kaybı (14,15,16)

Hücrenin biyokimyasal yıkıcıları olan kaspaz ailesi üyelerinin aktif hale getirilmesinden sorumlu olan apoptozom adı verilen ve birden fazla altüniteli kompleksin en önemli üyeleri Apaf-1, kaspaz-9, ve Sitokorom C dir.

Mitokondrinin bir hücrenin apoptosis yolu ile mi yoksa nekroz yolu ile mi ortadan kalkacağı kararının verilmesinde de merkezi bir rol oynadığı bilinmektedir. Oksidan maddeler, kalsiyum, kaspazlar gibi fizyolojik hücre ölümü belirleyicileri karşısında mitokondride bir matriks şişmesi ve buna bağlı dış membran yırtılması meydana gelmesi halinde hücre nekroza giderken, mitokondrinin megakanalları oluşturarak kontrollü bir şekilde sitokrom C salıvermesi ise apoptosis için tetiği çekmektedir (14,15,16).

Mitokondriyal biyogenez; mtDNA replikasyonu ve transkripsiyonu

Mitokondri organeli 1000'den fazla gen ürününün bir araya gelmesi ile oluşmaktadır. Mitokondri, bir organel olarak hücre çekirdeğinden aldığı sinyallerinde etkisi ile hücre döngüsünden bağımsız olarak bölünebilmekte, ve hatta birleşebilmektedir. (1) Mitokondrinin hücre çekirdeğinden aldığı sinyallere bağlı olarak bölünmesi, ve içinde bulunan DNA içeriğini arttırması, temelde tek bir faktöre bağlı olarak gerçekleşir, mtTFA (Mitokondriyal transkripsiyon faktör A) (18,19,20). Mitokondri biyogenezinde en önemli rolü mtTFA üstlenirken, çekirdek tarafından kodlanan oksidatif fosforilasyon enzimlerinin alt ünitelerinin pek çoğunun transkripsiyonunun NRF1 ve NRF2 (nuclear respiratory factor) adlı transkripsiyon faktörlerince sağlandığı bilinmektedir. (21)

İnsan mitokondri DNAsı çift iplikli çembersel yapıda 16569 baz uzunluğundadır. GC/AT içeriğine göre çift DNA zincirinden biri hafif zincir diğeri de ağır zincir olarak adlandırılır.

Mitokondriyal DNA replikasyonu mtDNA üzerinde bulunan ve D-loop olarak adlandırılan bölge üzerinden başlar ve asimetric olarak ağır ve hafif zincirlerde ters yönlerde sürdürülür. Mitokondriyal transkripsiyon, yine D-loop bölgesinde yerleşim gösteren HSP (Heavy strand promoter) ve LSP (Light strand promoter) olarak adlandırılan ağır ve hafif zincir promotor bölgeleri üzerinden zıt yönlerde gerçekleşir. Bakterilerde de olduğu gibi polisistronik olarak adlandırılan ve birden fazla genin transkripsiyon ürününün bir arada olduğu tek bir

mRNA sentezlenir. Bu mRNA, küçük mRNA parçalarına ayrılarak translyasyon için gerekli mRNA'lar oluşturulur. (21,22,27)

Mitokondriyal tRNA moleküllerinin sitoplazmada bulunan tRNA moleküllerinden farklı görevleri vardır. aminoasitleri taşıması görevinin dışında, ağır ve hafif zincir transkriptlerini işleyen enzimler için hedef dizi görevi görmektedirler ve mitokondriyal transkripsiyonun sonlandırılmasında da regülatör dizi olarak işlevleri vardır. Bu nedenle mitokondriyal tRNA genlerinde meydana gelen mutasyonlar organizma için beklenenden çok daha ağır enerji metabolizması bozukluğu yaratabilirler (28).

Mitokondri kalıtımı ve özellikleri

Hücrenin oksidatif fosforilasyon işlevi mitokondri iç membranı üzerinde bulunan elektron transport zinciri veya diğer adıyla oksidatif fosforilasyon kompleksleri tarafından gerçekleştirilir. Bu zincirin görevi, glikoliz sonucunda oluşan ara ürünlerin ve son ürünlerin elektron alıcısı olan moleküller oksijene indirgenmesi ve ara aşamalarında açığa çıkan enerji ile hücreye ATP sentezi sağlanmasıdır (25).

Oksidatif fosforilasyon enzim kompleksleri yukarıda da açıklandığı gibi çekirdek DNAsından ve mtDNAdan kodlanan proteinlerin bir araya gelmesi ile oluşur. Çekirdek DNA'sından kodlanan genlerde meydana gelen mutasyonlar sonucu ortaya çıkan oksidatif fosforilasyon bozuklukları, otozomal resesif kalıtım kalıbı ile geçiş gösterirken genellikle erken bebeklik veya çocukluk çağında ortaya çıkan ciddi enerji metabolizması bozuklukları şeklinde kendini gösterir (27).

Memeli fertilizasyonu sırasında ovum ve sperm sitoplazmaları birleşir. Ancak kalıtım bakımından çocuk, mtDNAsını pratik olarak anneden alır. Bunun nedeni ise spermatogenezin son evrelerinde, sperm mitokondrilerinde replikasyonun duması ve mtDNA sayısının azalmasıdır. Sperm sitoplazması ile birlikte gelen az sayıda mtDNA, ovum sitoplazmasında bulunan 1000 kopya mtDNA içinde dilüsyona uğrar. Bu nedenle mitokondriyal kalıtım **maternaldir** tanımı kullanılır (25,27).

Öte yandan bir annenin germ hücrelerinde bulunan mtDNA üzerinde meydana gelen bir mutasyon, sonraki nesillere aktarılırken, mutant mitokondrielerin hücre içindeki normal mitokondrilere oranı ve mutant mitokondrielerin organizmadaki farklı dokularda gösterdikleri dağılım miktarları ortaya çıkacak olan patolojiyi ve ciddiyetini belirler. Bir hücre veya bir doku içinde mutant ve normal mitokondrielerin bir arada bulunmasına **heteroplazmi** denir (23).

Bir somatik hücre içinde yer alan mutant mitokondrieler, hücrenin geçirdiği bir mitotik bölünme

Tablo 2: Otozomal resesif mitokondriyal patolojilere örnekler

- mtDNA depleasyonu (mtDNA kopya sayısında azalma)
- mtDNA çoklu delesyonları (multiple deletion)
- Chaperon Proteinleri eksikliği
- Leigh Sendromu (SURF1 geni)
- Dystonia-deafness (FN-1 geni)
- Kompleks I Eksikliği (NDUFSY7, 8)
- MNGIE (TP geni)

sonrasında yavru hücrelere farklı oranlarda geçebilir. Bu şekilde kimi dokularda hiç mutant mtDNaya rastlanılmazken kimi dokularda çok fazla oranda mutant mtDNA bulunabilir. Mitokondriyal kalıtımda bu fenomene **replikatif dağılım** adı verilir (23).

Her dokunun oksidatif fosforilasyon ihtiyacının farklı olması nedeni ile, aynı miktarda heteroplazmi gösteren bir mutant mtDNA populasyonu kimi dokularda bir patoloji yaratmayabileceği gibi, daha yüksek enerji ihtiyacı olan dokularda ise ciddi sorunlar yaratabilir. Bu nedenle mitokondriyal sitopatinin görülebilmesi için her doku için geçerli olan bir **eşik değer** söz konusudur. Bu eşik değer yüksek enerji ihtiyacı gösteren kas ve sinir dokusu gibi dokularda daha düşüktür (23).

Mitokondriyal Sitopatiler

Otozomal Dominant:

Otozomal dominant geçiş gösteren mitokondriyal sitopatiler oldukça nadirdir. Bu kalıtım şekli ile giden patolojilerde genelde çok sayıda mtDNA delesyonu gözlenmektedir ve henüz saptanabilmiş bir sorumlu gen yoktur.

Otozomal Resesif:

Otozomal resesif geçiş gösteren mitokondriyal sitopatiler listesi ise oldukça kabarıklık olup, oksidatif

Tablo 3: Maternal geçişli nokta mutasyonları (tRNA, rRNA ve protein kodlayan genler)

MELAS	(Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke Like Episodes)
MERRF	(Myoclonic Epilepsia with Ragged Red Fibers)
LHON	(Leber's Hereditary Optic Neuropathy)
NARP	(Neuropathy, Ataxia, Retinitis Pigmentosa)

fosforilasyon komplekslerinin yeni alt grup genlerinin bulunması ve bu polipeptidlerde saptanan yeni mutasyonlarla daha da artmaktadır. Bu patolojilere ait birkaç örnek Tablo 3'de verilmiştir.

Maternal Kalıtım:

mtDNA üzerinde meydana gelen kalitatif ve kantitatif bozukluklar da maternal kalıtımla ortaya çıkan enerji metabolizması bozukluklarına neden olur. Bu hastalıkların klinik fenotipi mitokondriyal DNA'da meydana gelen mutasyonun dokulara göre dağılımı ve dokulardaki oranına göre değişir. Öyle ki, aynı mutasyon bir hastada ensefalopati ve felç bulgularına neden olabileceği gibi, (MELAS) bir diğer hastada körlük, endokrinolojik bozukluklar ve sağırlığa (DIDMOAD) neden olabilmektedir. mtDNA üzerinde bulunan protein kodlayan genler, rRNA ve tRNA genlerinde meydana gelen mutasyonlar maternal kalıtımla anneden çocuğa geçebilmektedir (25,26,27). Mitokondriyal DNA üzerinde en sık gözlenebilen nokta mutasyonları ve neden oldukları patolojiler Tablo 3'de sıralanmıştır.

Sporadik Görülen Sitopatiler:

Mitokondriyal DNA üzerinde sporadik olarak rastlanan kalitatif ve kantitatif bozukluklar içinde en sık gözlenen tek delesyon bulgusudur. Delesyonlu mtDNA'nın dokulara dağılımına bağlı olarak çok farklı patolojik fenotipler oluşabilmektedir (Kearns-Sayre Sendromu, CPEO) (25,26,27).

Yaşlanma ve Mitokondri

Yukarıda sıralanan patolojilerin dışında mitokondrinin özellikle yaşlanma ve yaşlanma fizyolojisi ile ilişkili olduğuna dair bulgular giderek artmaktadır. Herşeyden önce DNA üzerinde birikimsel

hasar oluşma mekanizmalarının temelinde mitokondri tarafından oluşan ROS (Reaktif oksijen türleri) önemli bir yer oluşturmaktadır. Ortaya çıkabilecek olan mtDNA hasarı sonucunda mitokondriyal oksidatif fosforilasyon enzimlerinde hatalar oluşacak ve bunun sonucunda da daha fazla ROS oluşumu meydana gelecektir. mtDNA üzerinde kanıtlanmış bir tamir mekanizması olmaması nedeni ile bu kısır döngü sonucunda mtDNA hasarları yaşa da bağımlı olarak giderek artacaktır. Yukarıda sıralanan mtDNA mutasyonları yaşa bağlı olarak özellikle yüksek oksidatif fosforilasyon yapan dokularda (kas, beyin) ortaya çıkmakta ve birikmektedir (24,26,27).

Bu noktada nörodejeneratif hastalıklar ve oksidatif fosforilasyon arasındaki ilişki giderek önem kazanmaktadır. Mitokondri ve nörodejeneratif hastalıklar arasındaki ilişki ve kanıtlar Tablo 4'te sıralanmıştır.

Mitokondriyal Sitopatilerde Tanı Yaklaşımı

Mitokondriyal sitopati tanısını düşündüren klinik bulguları olan bir hastaya yönelik olarak ilk basamakta yapılması gereken iyi bir aile hikayesi olarak aile ağacının mendelian veya maternal kalıtımı destekler nitelikte olup olmamasıdır. Özellikle akraba evlilikleri otozomal ressesif özellikte kalıtılan mitokondriyal sitopatileri desteklemektedir.

Hastanın klinik değerlendirmesinden sonra metabolik değerlendirme en önemli basamaktır. Özellikle kan idrar ve BOS aminoasit ve karnitin değerleri, laktik asit ve pirüvik asit düzeyleri klinik tanıyı doğrulamak ve ayırıcı tanı amacıyla değerlendirilmelidir.

Yukarıda sıralanan değerlendirmelerin ışığında mitokondriyal sitopatiye yönelik olarak ileri inceleme amacıyla ele alınacak örneğe karar verilmelidir. Mitokondriyal kalıtımın replikatif dağılım özelliği göz önünde bulundurularak uygun örnek seçilmelidir. Mitokondriyal miyopati ön tanısı alan hastaya kas

Tablo 4: Oksidatif fosforilasyon ve nörodejeneratif hastalıklar arasında ilişki kurmayı sağlayan genetik bulgular.

Mitokondri fonksiyonunun etkilendiği nörodejeneratif hastalıklar	
Nükleer Genler	Mitokondriyal Genler
Freidreich's Ataksia (frataxin)	Amyotrophic Lateral Sclerosis (Cytochrome C ox. Subunit I)
Wilson's Disease (bakir P-ATPase)	Parkinson's Disease (nt I 1778)
Hereditary Spastic Paraplegia (Paraplegin)	Alzheimer's Disease (cytochrome C ox. Subunit II, IV)
Huntington (Huntingtin)	

biyopsisi planlanması uygun iken, Pearson sendromu düşünülen hastanın incelenecek materyali kan olmalıdır. Uygun örnek alınmayacak olursa replikatif dağılım nedeni ile yanlış sonuçlara varılabilir.

Alınan kas biyopsisinden yapılacak olan analizlerin başında oksidatif fosforilasyon enzimlerini göstermeye yönelik özel immünohistokimyasal boyama ile inceleme gelir. Özellikle süksinat dehidrogenaz, sitokrom oksidaz ve trikrom boyama değerli bulgular verebilir. Alınan kas biyopsi materyalinden biyokimyasal olarak oksidatif fosforilasyon enzim düzeylerinin çalışılması oksidatif fosforilasyon bozukluğunda en değerli ip uçlarını veren detaylı ve zor bir analizdir. Kas biyopsisinden yapılabilecek bir diğer analiz de mitokondriyal DNAda kalitatif ve kantitatif bozukluklar ve nokta mutasyonlarının gösterilmesine yönelik DNA analizidir.

Hastada incelenmesine karar verilen örnek olarak kan ele alınacak olursa, doğrudan patolojiye neden olabilecek mutasyonların DNA analizi ile incelemesi yapılabilir. Hastada öntanı olarak nükleer genlerden kaynaklanan bir mutasyon sonucunda oluşan bir patoloji düşünülüyorsa, kan örneğinden elde edilecek olan DNA, özgül mutasyona yönelik çalışma için uygundur.

Daha ileri çalışmalarda kullanılmak üzere hastadan alınan dokuların da üretilerek saklanması ve gerek duyulduğunda canlı doku olarak kullanılması mümkündür. Bu amaçla alınan kas biyopsisinden myoblast kültürü, kan örneğinden de lenfoblastoid kültür elde edilerek saklanması mümkündür.

KAYNAKLAR

1. Scheffler IE. A century of mitochondrial research: achievements and perspectives. *Mitochondrion* 2000; 1:3-31.
2. Gray MW. Origin and evolution of organelle genomes. *Curr Opin Genet Dev* 1993;3: 884-90.
3. Gray MW, Burger G, Lang BF. Mitochondrial evolution. *Science* 1999; 283: 1476-81.
4. Palmer JD. The mitochondrion that time forgot. *Nature* 1997; 387: 454-5.
5. Kenyon L, Moraes CT. Expanding the functional human mitochondrial DNA database by the establishment of primate xenomitochondrial cybrids. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1997; 94: 9131-5.

6. Voisine C, Craig EA, Zufall N, et al. The protein import motor of mitochondria: Unfolding and Trapping of preproteins are distinct and separable functions of matrix Hsp 70. *Cell* 1999; 97:565-74.
7. Gaume B, Klaus C, Ungermann C, et al. Unfolding of preproteins upon import into mitochondria. *EMBO J* 1998; 17(22): 6497-507.
8. Lecrenier N, Foury F. New features of mitochondrial DNA replication system in yeast and man. *Gene* 2000; 246:37-48.
9. Schagger H, Pfeiffer K. Supercomplexes in the respiratory cyains of yeast and mammalian mitochondria. *EMBO J* 2000; 19(8): 1777-83.
10. Voet D, Voet J. *Biochemistry* John Wiley & Sons Somerset NJ Sec 1995; 20: 573-90.
11. Weisner WJ, Hornung TV, Garman JD, et al. Stimulation of mitochondrial gene expression and proliferation of mitochondria following impairment of cellular energy transfer. *J Bioenerg and Biomemb* 1999; 31: 559-67.
12. Wu Zhidan, Puigserver P, Andersson U, et al. Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1. *Cell*, 1999; 98:115-24.
13. Thornberry NA, Lazebnik Y. Caspases: Enemies within. *Science* 1998; 1312-6.
14. Green DR, Reed JC. Mitochondri and apoptosis. *Science* 1998; 281:1309-12.
15. Ashkenazi A, Dixit VM. Death receptors: Signaling and modulation. *Science* 1998; 281:1305-9.
16. Tatton WG, Olanow CW. Apoptosis in neurodegenerative diseases: the role of mitochondria. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1410:195-213.
17. Kroemer G, Reed JC. Mitochondrial control of cell death. *Nature Medicine* 2000; 6(5): 513-9.
18. Turnbull DM, Lightowlers RN. An essential guide to mtDNA maintenance. *Nature Genetics* 1998; 18:199-201.
19. Larsson NG, Wang J, Wilhelmson H, et al. Mitochondrial transcription factor A is necessary for mtDNA maintenance and embryogenesis in mice. *Nature Genetics* 1998; 18:231-6.

20. Lecrenier N, Foury F. New features of mitochondrial DNA replication system in yeast and man. *Gene* 2000; 246: 37-48.
21. Villena JA, Vinas O, Mampel T, et al. Regulation of mitochondrial biogenesis in brown adipose tissue: nuclear respiratory factor-2/GA-binding protein is responsible for the transcriptional regulation of the gene for the mitochondrial ATP synthase subunit. *Biochemistry Journal* 1998; 331:121-7.
22. Clayton DA. Transcription and replication of mitochondrial DNA. *Human Reproduction* 2000; 15 (supp.2): 11-7.
23. Fischel-Ghodsian N. Homoplasmic mitochondrial DNA diseases as the paradigm to understand the tissue specificity and variable clinical severity of mitochondrial disorders. *Mol Genet Metab* 2000; 71: 93-9.
24. Cortopassi GA, Wong A. Mitochondria in organismal aging and degeneration. *Biochimica et Biophysica Acta* 1999; 1410: 183-93.
25. Goto YI. Mitochondrial Myopathy. *NeuroScience News* 2000; 3 (1): 46-50.
26. DiMauro S, Bonillia E, Davidson M, et al. Mitochondria in neuromuscular disorders. *Biochimica et Biophysica Acta* 1998; 1366:199-210.
27. Holt I, Lorimer HE, Jackobs HT. Coupled leading and lagging strand synthesis of mammalian mtDNA. *Cell* 2000; 100: 515-24.
28. Börner GV, Zeviani M, Tiranti V, et al. Decreased aminoacylation of mutant tRNAs in MELAS but not in MERRF patients. *Human Molecular Genetics* 2000; 9: 467-75.

HACETTEPE'DEN HABERLER

TUS BİRİNCİSİ HACETTEPE

16 - 17 Eylül 2000 tarihinde yapılan TUS sınavında Fakültemiz Mezunları ilk sıraları paylaşmışlardır. Bu gurur tablosunun oluşmasında emeği geçen tüm öğretim üyelerimizi ve mensuplarımızı kutlarız.

1- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (İng.)	56.001
2- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (Türkçe)	55.646
3- İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (İng.)	55.323
4- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi	53.986
5- İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi	53.127
6- Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi (İng.)	52.982
7- Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	52.332
8- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	51.829
9- Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi	51.162
10- İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	50.984

HACETTEPE'DEN HABERLER

ONURSAL DOKTORA

Prof. Dr. M. Gazi YAŞARGİL

Üniversitemiz Senatosu tarafından Nöroşirurji alanındaki çalışmalarını ve yaptığı yeniliklerle cerrahi yöntemlerin gelişmesine büyük katkılarda bulunan, dünyada tıp alanında örnek gösterilen, mikrocerrahi yöntemlerinin gelişmesini gerçekleştiren, makale ve kitaplarıyla bilime büyük katkısı olan ve Amerika Birleşik Devletleri Congress of Neurological Surgeons tarafından "Asrın Cerrahisi" seçilen değerli bilim adamı Prof. Dr. M. Gazi Yaşargil'e 20 Eylül'de düzenlenen bir törenle "Tıp Biliminde Onursal Doktora" verilmiştir.

SEDAT SİMAVİ ÖDÜLLERİ, 2000

2000 yılı "Türkiye Gazeteciler Cemiyeti Sedat Simavi Ödülleri"ni, Sağlık Bilimleri alanında, Hacettepe Üniversitesi Farmakoloji ve Patoloji Anabilim Dalından Doç. Dr. Alper B. İskit, Doç. Dr. A. Arzu Sungur, Doç. Dr. Gökhan Gedikoğlu ve Doç. Dr. M. Oğuz Güç "The Effects of Bosentan, Aminoguanidine and L-canavanine on Mesenteric Blood Flow, Spleen and Liver in Endotoxaemic Mice" (European Journal of Pharmacology 1999, 379, 73-80) isimli ortak çalışmalarınıyla almışlardır.

HALK SAĞLIĞI

Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Çağatay Güler Dünya Sağlık Örgütü'nün Avrupa Çevre Sağlık Komitesi Üyeliğine seçilmiştir. Prof. Dr. Ayşe Akın'ın WHO'nun Avrupa Bölgesi Daimi Komite Üyeliği bir yıl daha uzatılmıştır.

İSTANBUL TABİP ODASI TIP HİZMET ÖDÜLÜ

Onkoloji Enstitüsü, emekli öğretim üyesi Prof. Dr. Dinçer Fırat, Türk Onkoloji Bilim Dalı'nın kurumsallaşması, ülkemizde kanserin tanınması, örgütlenmesi ve çağdaş dünya ile bütünleşmesi konusunda hizmetleri ve yetiştirdiği uzmanlar nedeniyle İstanbul Tabip Odası "Tıp Hizmet Ödülü"nü almıştır.

EMEKLİ OLANLAR

Prof. Dr. Muhsin Saraçlar	Çocuk Kardiyolojisi
Prof. Dr. Metin Çakmakçı	Genel Cerrahi
Prof. Dr. Ülken Örs	Histoloji - Embriyoloji
Pro. Dr. Keriman Tınaztepe	Nefropatoloji

2000 TÜBİTAK TIP TEŞVİK ÖDÜLÜ

Doç. Dr. Saruhan Çekirge'ye "Vasküler Grişimsel Radyoloji" konusundaki uluslararası düzeyde üstün nitelikli çalışmaları nedeniyle "2000 yılı Tübitak Tıp Teşvik Ödülü" verilmiştir.

VEFAT

Tıp Fakültesi Halk Sağlığı, Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Nevzat Eren'i, Psikiyatri Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Işık Savaşır'ı, Anatomi Anabilim Dalı Emekli Öğretim Üyesi Prof. Dr. Engin Kural'ı, Patoloji Anabilim Dalı Emekli Öğretim Üyesi Prof. Dr. Turan Kutkam'ı rahmetle anıyoruz.

Doç. Dr. Dicle Güç'e "İmmünoloji Alanında Kompleman Proteinleri ve Kompleman Regülatuar Proteinlerinin İnflamatuvar dokulardaki Ekspresyonu ve Regülasyonu" konusundaki uluslararası düzeyde üstün nitelikli çalışmaları nedeniyle "2000 yılı Tübitak Tıp Teşvik Ödülü" verilmiştir.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Mezun ve Uzmanlarına

Tıp Fakültemizden mezun olan ve/veya uzmanlık almış olanlarla sosyal ve bilimsel ilişkileri geliştirmek ve sürdürmek üzere kurulan Mezunlar Derneği ve Fakültemiz Dekanlığınca oluşturulan çalışma grubunun aktiviteleri için aşağıdaki adrese faks veya posta ile en kısa zamanda gönderilmesi rica olunur.

Adres : Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

Mezunlar Derneği Sekreteryası 06100 Ankara

Tel : (0.312) 305 11 88 - 305 18 91 • Fax : (0.312) 311 21 45

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ MEZUNLAR DERNEĞİ ÜYELİK FORMU

ADI, SOYADI :

OKULDAKİ SOYADI :

MEZUNİYET YILI :

İŞ ADRESİ :

İŞ TELEFONU :FAX :

EV ADRESİ :

EV TELEFONU :FAX :

E-MAIL ADRESİ :

UZMANLIK DALI :

UZMANLIK EĞİTİMİ ALDIĞI YER VE TARİH :

Baba Adı :

Ana Adı :

Doğum Yeri :

Doğum Tarihi :

Nüfusa Kayıtlı Olduğu İl :

İlçesi :

Mahalle / Köy :

Cilt No :Sayfa No :SıraNo :

Nüfus Cüzdanı No :

Verildiği Nüfus İdaresi :

Veriliş Tarihi :

Suprax®

sefiksım

GÜNDE
TEK
DOZ

3. Kuşak Oral Sefalosporin

3. Kuşak parenteral bir sefalosporin ile başlanan tedaviye oral yoldan **Suprax®** ile devam edilebilir...

sefiksım, sefotaksim ve seftriaksona benzer antibakteriyel spektruma sahiptir¹⁻³

-laktamaz enzimlerine dayanıklıdır.

Günde tek doz uygulama kolaylığıyla hastaların tedaviye uyumunu artırır.

Herhangi bir ilaç etkileşimi bildirilmemiştir.

Besinlerden etkilenmez.

Çilek tadındaki süspansiyon formu çocuklar tarafından tercih edilmektedir.³

YAK: 1) F. Vogel and the Multicenter trial group, "Efficacy and Tolerance of Cefotaxime followed by oral Cefixime versus Cefotaxime in patients with lower respiratory tract infections", *Current Therapeutic Research*, 55. (suppl A), 1994. 2) J. Ramirez, L. Spinab, A. Akee and K. Raff, "Switch Therapy with oral Cefixime after administration of intravenous broad-spectrum cephalosporins for the treatment of community-acquired pneumonia", *Prog. 18 th Congr. Chemother. (Recent Advances Chemother)* 42, 1993. 3) D. E. Low, R. Scriver, "Evaluation of the in vitro activity of Cefixime for the use in Switch Therapy", *Current Therapeutic Research*; 55 (suppl. 1994). 4) Ruff M.E., "Antimicrobial drug suspensions: a blind comparison of taste of fourteen common pediatric drugs", *Pediatr. Dis. J.*, 1991, 10.; 30-33. **KISA ÜRÜN BİLGİSİ:** **Suprax®** pediyatrik oral süspansiyon ve tablet. Bileşimi: 5 mL'lik bir ölçekte 100mg her tablette 400 mg sefiksım. **Farmakolojik Özellikleri:** Geniş spektrumlu, bakterisit etkili, beta-laktamaz enzimlerine dirençli bir sefalosporindir. **Endikasyonları:** Üst solunum yolları enfeksiyonları, alt solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları. **Kullanım Dozu ve Dozu:** Yetişkinler ve 12 yaşından büyük çocuklarda, günde 400 mg tek doz ya da iki eşit dozda uygulanabilir. Çocuklarda 8 mg/kg toplam doz, bir veya iki defada verilir. **Yan Etkiler/Advers Etkiler:** Mide barsak bozuklukları, baş ağrısı, baş dönmesi, doküntüleri, kaşıntı, eklem ağrıları görülebilir. **İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler:** Bugüne kadar diğer ilaçlar arasında herhangi bir etkileşme bildirilmemiştir. Benedict ya da Febling solüsyonları ile yapılan idrar glikoz testlerinde yalancı pozitif reaksiyon gözlemlenmiştir. **Kontrendikasyonları:** Sefalosporinlere aşırı duyarlı olan hastalarda kullanılmamalıdır. **Uyarılar/Önlemler:** Özellikle hastanın başta olmak üzere başka ilaçlara duyarlılığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Zorunlu olmadıkça gebelerde kullanılmamalıdır. **Doz yetmezliği olan hastalarda gereken önlemler ve doz ayarlaması yapılmalıdır. Takdim Şekli:** 5 mL'sinde (bir ölçek) 100 mg sefiksım içeren 50 mL'lik şişelerde ve her tablette 400 mg sefiksım içeren 5 tabletlik blister ambalajlarda. Reçete ile satılır.

Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

Osaka, Japan

İstanbul'dan gelmektedir.

İlaç sahibi ve üretim yeri

Eczacıbaşı İlaç

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

Büyükdere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

Eczacıbaşı



Solunum yolu enfeksiyonlarında

Bakteri direncini, hasta uyumsuzluğunu,
etkinlik sorununu, yüksek tedavi maliyetini

aşmak için!




Suprax® GÜNDE
TEK
DOZ
sefiksım

“aşmak için”

Kısa Ürün Bilgisi: Suprax® pediyatrik oral süspansiyon ve tablet. Bileşimi 5ml'lik bir ölçekte 100 mg ve her tablette 400 mg sefiksım. **Farmakolojik Özellikleri:** Geniş spektrumlu, bakterisit etkili, beta-laktamaz enzimlerine dirençli bir setalosporindir. **Endikasyonları:** Üst solunum yolları enfeksiyonları, alt solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları. **Kullanım Şekli ve Dozu:** Yetişkinler ve 12 yaşından büyük çocuklarda, günde 400 mg tek doz ya da iki eşit dozda uygulanabilir. Çocuklarda günde 8 mg/kg toplam doz, bir veya iki defada verilir. **Yan Etkiler/Advers Etkiler:** Mide barsak bozuklukları, baş ağrısı, baş dönmesi, deri döküntüleri, kaşıntı, eklem ağrıları görülebilir. **İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler:** Bu güne kadar diğer ilaçlar arasında belirgin bir etkileşme bildirilmemiştir. Benedict ya da Fehling solüsyonları ile yapılan idrar glikoz testlerinde yalancı pozitif reaksiyon görülebilir. **Kontrendikasyonları:** Setalosporinlere aşırı duyarlı olan hastalarda kullanılmamalıdır. **Uyarılar/Önlemler:** Özellikle penisilin başta olmak üzere başka ilaçlara duyarlılığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Zorunlu olmadıkça gebelerde kullanılmamalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda gereken önlemler ve doz ayarlaması yapılmalıdır. **Takdim Şekli:** 5 ml'sine (bir ölçek) 100 mg sefiksım içeren 50 ml'lik şişelerde ve her tablette 400 mg sefiksım içeren 5 tabletlik blister ambalajlarda. Reçete ile satılır. Perakende Satış Fiyatı: **Suprax® 400 Tablet:** 8,548,100.-TL, **Suprax® Süspansiyon:** 5,995,100.-TL, (21.04.2000 tarihi itibarıyla) Ruhsat no'su ve tarihi: Suprax 400 Tablet: 153/87 23.11.1990 Suprax Süspansiyon: 153/88 23.11.1990



 Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.
Osaka, Japonya
tarafından geliştirilmiştir.
Ruhsat Sahibi ve üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç

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

İlçEczacıbaşı

ISSN 1300-8404

cilt 32 • sayı 2 • 2001

Hacettepe

Tıp Dergisi

Kronik obstrüktif akciğer
hastalığı

Çocukluk çağı pnömonileri

Kuduz

Yeme bozuklukları

İletişim becerileri

Prion hastalıkları

Radyolojik görüntüleme eşliğinde
meme biyopsileri

Gebelikte üriner sistem
enfeksiyonları

Böbrek hastalıklarında
apoptozisin rolü

Metabolik kardiyomiyopatiler

Tıpta meta - analizi

Hacettepe
Üniversitesi
Tıp
Fakültesi



HACETTEPE TIP DERGİSİ
2001; 32(2)

Editör

İskender Sayek

Editör Yardımcısı

Reyhan Çeliker

Yayın Kurulu

Osman Abbasoğlu (2003)

Murat Akova (2004)

Macit Arıyürek (2004)

Ali Ergen (2003)

M. Oğuz Güç (2002)

İbrahim Güllü (2003)

Sedat Kırız (2003)

Tezer Kutluk (2004)

Haluk Özen (2003)

Asuman Özkara (2004)

Selçuk Palaoğlu (2002)

Ayşegül Tokatlı (2003)

Mürvet Tuncel (2003)

Ergül Tunçbilek (2003)

Serhat Ünal (2002)

Murat Yurdakök (2002)

Hakan Yaralı (2003)

Hacettepe Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı

tarafından yayınlanmaktadır.

Yazışma Adresi

Hacettepe Tıp Dergisi

Hacettepe Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı

06100 Ankara

Tel : (0.312) 324 3286

Fax : (0.312) 310 0580

Hazırlık ve Baskı

Alp Ofset Matbaacılık

İttd. Şti. Ankara

Tel : (0.312) 230 0997

Fax : (0.312) 230 7629

ISSN: 1300-8404

İÇİNDEKİLER

- **Editör'den** 99
İskender Sayek
- **Kronik obstrüktif akciğer hastalığı** 100
Begüm Ergan, Lütfi Çöplü
- **Çocukluk çağı pnömonileri** 108
Ebru Yalçın, Nural Kiper
- **Kuduz; patogenezi, tanı ve profilaksi** 114
Güler Kanra, Ateş Kara
- **Yeme bozuklukları** 125
Elif Kabakçı, Başaran Demir
- **İletişim becerileri** 134
Merih Tangün
- PANEL**
- **Prion hastalıkları** 138
Turgay Dalkara, Yasemin Gürsoy - Özdemir
Figen Söylemezoğlu, Ediz Demirpençe, Rıfku Hazıroğlu
- RADYOLOJİ**
- **Radyolojik görüntüleme eşliğinde yapılan meme biyopsileri** 148
Meltem Gülsün, Macit Arıyürek
- NASIL TEDAVİ EDELİM**
- **Gebelikte üriner sistem infeksiyonları** 154
Ömrüm Uzun
- TEMEL TIPTAN KLİNİĞE**
- **Böbrek hastalıklarında apoptozisin rolü** 160
Şafak Güçer, Keriman Tınaztepe
- **Metabolik kardiyomyopatiler** 169
Ayşegül Tokatlı
- BİYOİSTATİSTİK**
- **Tıpta meta - analizi** 184
Mehtap Akçil Temel, Ergün Karaağaoğlu
- **OKUYUCU ANKETİ** 191
- **MEZUNLAR DERNEĞİ ÜYE FORMU** 192

Hacettepe Tıp Dergisi

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama Şirketi tarafından desteklenmektedir.

Yazarlara açıklama

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

Yazışma adresi

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

Yazının hazırlanması

Yazar, davet edildiği konudaki yazısını Hacettepe Tıp Dergisi'nin yayın kurallarına uygun şekilde, orjinal ve kopyası olmak üzere iki kopya halinde, A4 ebatındaki kağıdın tek yüzüne, iki aralıklı olarak kaynaklar dahil olmak üzere 15 sayfayı aşmayacak şekilde hazırlamalıdır. Ayrıca yazılar kullanımında olan bir yazılım programı ile diskette gönderilmelidir. Yazılar yazarlarının görüşlerini yansıtırlar, Editör ve yayıncılar yayımlanan bilgilerden sorumlu değildirler. Her yazı bir kapak yazısı ile birlikte gönderilmeli, bu sayfa yazarın adı soyadı, ünvanı, çalıştığı kurum, adresi, telefon ve faks numaralarını içermelidir.

Kaynaklar

Kaynakların doğruluğundan yazar sorumludur. Kaynaklar metin içinde geçtiği sıraya göre sıralanmalı ve kısaltmaları Index Medicus'a göre hazırlanmalıdır. Kaynakların gösteriminde 'Uluslararası Tıp Dergileri Editörler Komitesi'nce hazırlanan 'Uniform requirements for manuscripts submitted to Biomedical Journals' başlığı ile The New England Journal of Medicine 1991; 324: 424-28'de yayınlanan kurallar

kullanılmalıdır. Yazar sayısı altıdan fazla ise üçüncü yazardan sonra 'et al.' sözcükleri kullanılmalıdır.

Örnekler

Dergi

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

Kitap

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

Kitap Bölümü

Morrow CS, Cowan KH. Mechanisms of antineoplastic drug resistance. In: Cancer, Principles and Practise of Oncology. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, (eds). Philadelphia, JB Lippincott 1993:540-48.

Tablo, şekil ve resimler

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

İzin alınması

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

Merhaba,

2001 yılı birinci sayısı ile birlikte sizlere göndermiş olduğumuz okuyucu anketlerine az da olsa yanıt alabildiğimiz için mutluyuz. Ancak daha fazla geri bildirim dergi yayın kurulu olarak bizleri daha ileriye götüreceğini ve sizlerin dergimizden daha fazla yararlanacağını umuyoruz. Bu nedenle şimdiye kadar yanıt vermemiş olan okurlarımızın ankete katılımını özellikle rica ediyoruz.

2001 yılı ikinci sayısında anketlerden aldığımız öneriler doğrultusunda daha çok birinci basamak sağlık hizmetinde çalışan meslektaşlarımızın gereksinimlerini karşılamaya çalıştık. Derlemeler bölümünde yer verdiğimiz "Kronik obstrüktif akciğer hastalığı" tüm dünyada en sık görülen solunum yolu hastalıklarından biridir ve önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. "Çocukluk çağı pnömonileri" ise özellikle 5 yaşın altında önemli bir mortalite nedeni olarak önemini korumaktadır. İnsanlık tarihinin en eski hastalıklarından birisi olan, ve günümüzde bir sorun olmaya devam eden "Kuduz" hastalığı patogenez, tanı ve profilaksi yönünden irdelendi. "Yeme bozuklukları" başlığı altında anoreksiya nervoza ve bulimia nervoza tanıtıldı ve tedavi ilkeleri üzerinde duruldu. Derlemeler bölümünde ayrıca etkili bir sunuş yapmak isteyen herkesin yararlanabileceği "İletişim becerileri" konusuna yer verildi.

Panel bölümünde insanları ve hayvanları etkileyen nörodejeneratif bir hastalık grubu olan "Prion hastalıkları" multidisipliner bir yaklaşımla ele alındı ve bu konudaki gelişmeler sunuldu. Radyoloji bölümünde uygulamada büyük kolaylık sağlayan bir yaklaşım olarak "Radyolojik görüntüleme eşliğinde yapılan meme biyopsileri" gündeme getirildi. Nasıl tedavi edelim bölümünde ele alınan "Gebelikte üriner sistem infeksiyonları" farklı klinik tablolar ile karşımıza çıkmakta ve bu dönemde en sık rastlanan tıbbi komplikasyon olarak bilinmektedir. Temel tıptan kliniğe bölümünde ise yoğun araştırmaların devam ettiği bir konu olan "Böbrek hastalıklarında apoptozisin rolü" ile çocuk ve erişkin çağda önemli bir mortalite nedeni olan "Metabolik kardiyomyopatiler" incelendi. Biyoistatistik bölümünde "Tıpta meta-analizi" yöntemi konusunda genel bilgi aktarıldı. Dergimizin içeriği konusundaki görüş ve önerileriniz ile desteğinizi bekliyoruz.

Bir sonraki sayıda görüşmek dileğiyle.

Saygı ve Dostlukla,



Prof. Dr. İskender Sayek
Dekan

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Dr. Begüm Ergan¹, Dr. Lütfi Çöplü²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi¹, Profesörü²

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), tüm dünyada en sık görülen solunum yolu hastalıklarından biridir. Sigara kullanma alışkanlığına bağlı olarak morbiditesi ve mortalitesi giderek artmaktadır. KOAH'lı hastaların sağlık harcamalarının fazla oluşu nedeniyle bu hastalıktan korunma ve tedavi programlarının oluşturulması önemli bir sağlık sorunu olarak algılanmalıdır.

KOAH çoğunlukla irreversibl hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize ilerleyici bir hastalıktır. İki önemli komponenti vardır.

- I. Kronik obstrüktif bronşit: Küçük hava yollarında daralma ile peribronşial fibrozis, obstrüksiyon (küçük hava yolu hastalığı)
- II. Amfizem: Terminal bronşiolerin distalindeki hava yollarının belirgin fibrozisin eşlik etmediği duvar hasarı ile anormal ve kalıcı genişlemesidir.

Her ne kadar tanımda irreversibl olduğu belirtilse de bazı KOAH olgularında obstrüksiyon kısmen reversibl olabilir. Bu alt grubu bronşial astımdan ayırt ederken klinik özelliklere (örneğin yaş, atopi, eozinofili, wheezing, nasal semptomlar, hava yolu hiperreaktivitesi) dikkat etmek gerekir. Ayrıca, bronşiektazi, kistik fibrozis veya bronşiolitis obliterans gibi farklı patolojilerdeki hastalıklarda da hava yolu obstrüksiyonu gözlenir; fakat bu hastalıklar KOAH tanımı dışındadır.

Epidemioloji:

KOAH tüm dünya ülkelerinde önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre dünyada 1988 yılı itibarıyla 600 milyon KOAH hastası vardır ve her yıl 2.5 milyon kişi KOAH nedeni ile ölmektedir. 1990 yılı itibarıyla tüm dünyada 6. sıradaki ölüm nedeni iken, 2020 yılında 3. sıraya yükselmesi beklenmektedir. Bu artışı etkileyen en önemli faktör sigaradır. Ayrıca diğer sebeplere bağlı mortalitelerde azalma gözlenmektedir (enfeksiyon hastalıklarına bağlı

ölümler antibiyotik kullanımına, kardiovasküler hastalıklara bağlı ölümler uygun tedavi ve takip ile azalmaktadır). DSÖ verilerine göre KOAH prevalansı tüm dünyada erkeklerde binde 9.34, kadınlarda binde 7.3'tür. Hastalık erkekler arasında daha yaygındır ve yaş ile artmaktadır. Sigara içme alışkanlığının kadınlarda giderek artması ile gelecekte cinsiyet farkının ortadan kalkacağı düşünülmektedir.

KOAH gelişiminde risk çevresel ve konakçıya ait faktörler ile ilgilidir. En önemli çevresel risk faktörü sigaradır. Sigara içenlerde yaklaşık % 15-20 oranında KOAH gelişmektedir. Pasif sigara içicilerinde akciğer fonksiyonlarında az bir miktar gerileme görülebilir. Mesleki nedenlerle silika, kadmiyum, kömür, metal işçiliği, çimento, odun, kağıt üretimi, tahıl, tekstil işçiliği KOAH gelişme riskini artırır. Ayrıca hava kirliliği (sülfür dioksit ve partikülleri), yoksulluk, enfeksiyon, yüksek tuzlu veya antioksidanlardan fakir diyet risk faktörleri arasında sayılabilir.

Konakçı ile ilgili en önemli risk faktörü α_1 -antitripsin (α_1 -AT) eksikliğidir. α_1 -AT nötrofil elastazının akciğer dokusunda yapabileceği yıkımı engeller. Eksikliğinde alveol duvarı yıkımı olur ve amfizem gelişir. Sigara içimi bu yıkımı hızlandırır. Gelişen amfizem genellikle akciğer tabanlarında başlar ve panasiner karakterdedir. Özellikle genç yaşta, sigara içmeyen birinde amfizem varlığında α_1 -AT eksikliği ekarte edilmelidir. Akciğerlerin intraüterin hayatta yeterince gelişmemesi nedeniyle düşük doğum ağırlığı, aile öyküsü, yaş, ırk gibi faktörler de KOAH gelişmesinde diğer konakçı risk faktörleridir.

Patogenez ve Patoloji:

KOAH'ta akciğer elastik yapısındaki yıkıma bağlı hava yolu obstrüksiyonu ve fibrozis gözlenir. Gelişen inflamasyonda makrofaj ve sitotoksik CD 8 (+) T lenfosit infiltrasyonu vardır. Son yapılan çalışmalarda hava yolu epiteli ve submukozal bezlerde T lenfosit ve nötrofillerin, submukoza da ise T lenfosit ve

makrofajların egemen olduğu bildirilmiştir. T lenfositlerin inflamasyon sürecindeki rolü tam olarak anlaşılammıştır. Sitotoksik T hücrelerinin TNF- ∞ ve çeşitli sitokinler salgılayarak alveol duvarı hasarından sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Sigara dumanı veya diğer iritanlar hava yolu epitel hücrelerini ve makrofajları uyarırlar. Aktive olan makrofajlar LTB₄ veya IL₈ gibi sitokinleri ve diğer nötrofil kemotaktik faktörleri salgırlar. Hastaların, bronkoalveolar lavaj ve indükte balgamda makrofaq ve nötrofillerde artış saptanır. Ayrıca LTB₄, IL₈ ve TNF- ∞ balgamda artmıştır.

Hava yollarında sayıca çoğalan nötrofiller, nötrofil elastaz ve diğer proteazları salgırlar ve parenkim harabiyeti ile mukus hipersekresyonuna sebep olurlar. Amfizem gelişmiş hastalarda bronkoalveolar lavajda matriks metalloproteinaz ∞_1 (kollagenaz) ve matriks metalloproteinaz 9 (jelatinaz B) konsantrasyonları artmıştır. Normalde ortamdaki tüm proteazlar, proteaz inhibitörleri ile nötralize edilirler. Majör proteaz inhibitörleri ∞_1 antitripsin ve epitel kökenli lökoproteaz inhibitörüdür. Diğer antiproteazlar doku kökenli matriks metalloproteinaz inhibitörleridir.

KOAH hastalarında inflamasyon döneminde oksidatif stres gözlenir. Sigara dumanından köken alan veya nötrofillerden salınan oksidan moleküller (süperoksit anion - O₂⁻, hidrojen peroksit - H₂O₂, hidroksi radikal - OH⁻) epitel hasarı yaratırlar. Özellikle akut alevlenmelerde nefeste ve idrarda bir oksidatif stres markeri olan 8-izoprostan artışı saptanır. Oksidatif stres hücrede nükleer faktör kB'nin transkripsiyonunu artırarak TNF- ∞ , IL₈ ve diğer inflamatuvar mediatörlerin gen ekspresyonunu artırır. Böylece inflamasyon ve proteolitik yıkım artar. İnflamasyon derecesi koruyucu ve tamir mekanizmalara bağlıdır. Doku hasarı sonucunda parenkim yıkımı (amfizem), mukus hipersekresyonu (kronik bronşit) ve peribronşiyal fibrozis ile hava yolu daralması (küçük hava yolu hastalığı) meydana gelir.

Uzun süre iritasyon sonucunda büyük hava yollarında submukozal bez hücre ve goblet hücrelerinde proliferasyon ortaya çıkar; aşırı mukus salgısı olur. Beraberinde epitelyal atrofi ve skuamoz metaplazi görülebilir.

Küçük hava yollarında (çap < 2mm) Clara hücreleri azalır (muköz metaplazi), goblet hücre metaplazisi, peribronşiyal fibrozis, düz kas hipertrofisi ve mukus tıkaçları görülür. Tüm bu değişiklikler obstrüksiyonu belirginleştirir.

Akciğer parenkiminde, amfizem ile beraber pulmoner damar yatağında kayıp gelişir. Sonuçta pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül dilatasyonu ve kor pulmonale gelişebilir.

Patofizyoloji:

KOAH'ta meydana gelen tüm amfizematöz değişiklikler ile akciğerin elastik geri çekilme (recoil) özelliğinde kayıp ve sonucunda hava yolu obstrüksiyonu oluşur. Hava yolları erken ekspirasyon döneminde kapanır ve akciğerlerde hava hapsine sebep olur. Küçük hava yollarındaki inflamasyon ve peribronşiyal fibrozis ile hava yolu obstrüksiyonu ilerler. Obstrüksiyon derecesi tüm hava yollarında aynı olmaz; bu nedenle akciğer ventilasyonu bölgesel farklılıklar gösterir. Şiddetli tutulan bölgeler daha az ventile olurlar, bu bölgelerde akciğerde hava tutulması olur (ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğu) ve ekspirasyon sonrası pozitif basınç (intrinsik PEEP) gelişir. Aşırı hava birikimi ile RV (residual volume: rezidüel volüm), FRC (forced respiratory capacity: zorlu respiratuvar kapasite) ve bazen TLC (total lung capacity: total akciğer kapasitesi)'de artış gözlenir.

Klinik Özellikler:

KOAH klinik ve laboratuvar özelliklerine göre iki alt gruba ayrılabilir. 1.grupta amfizematöz KOAH (tip A - pink puffer) vardır. Bu grupta yaklaşık 50-60 yaşlarında zayıf, genel durumu sıkıntılı, nefes darlığı şikayeti olan, yardımcı solunum kaslarını kullanan, az miktarda balgam çıkaran hastalar vardır. Total akciğer kapasitesi ve rezidüel volüm artmıştır. Alveolar kollapsı önlemek için dudaklarını büzerek solunumu uzatırlar (fish mouth breathing). Diffüzyon kapasitesi belirgin azalmıştır. İnspiratuvar hava yolu direnci normal sınırlardadır. Kan gazında pO₂ hafif düşük, pCO₂ genellikle normaldir. Hematokrit değeri normale yakındır. Akciğer grafisinde hiperlüksens, overinflasyon vardır.

2.grupta bronşitik KOAH (tip B - blue bloaters) vardır. Bu grupta, 40-50 yaşlarında, kilolu, öksürük ve bol pürülan balgam şikayeti belirgin olan hastalar vardır. Total akciğer kapasitesi normal sınırlardadır. İnspiratuvar hava yolu direnci artmıştır. Kan gazı değerlerinde pO₂ çok düşük, pCO₂ yüksek saptanır. Polisitemi belirgindir. Akciğer grafisinde belirgin bir bulgu saptanamaz; mevcut enfeksiyon varlığında enfeksiyona bağlı değişiklikler gözlenebilir.

KOAH hastalarının çoğu 50 yaş dolaylarında nefes darlığı, öksürük, balgam çıkarma, hırıltılı solunum (wheezing) şikayetleri ile doktora başvururlar. Hikayede çoğunlukla sigara öyküsü mevcuttur. Başlangıçta ağır eforla ortaya çıkan nefes darlığı, FEV (forced expiratory volume: zorlu ekspiratuvar volüm) değeri 1,5 litrenin altına indiğinde belirginleşir. Hastalarda özellikle sabahları olan kronik produktif öksürük mevcuttur. Balgam başlangıçta sadece sabahları varken ileriki dönemlerde günün tüm saatlerinde görülür. Normalde krem-beyaz renkli 50 cc kadar olan balgamın miktarının artması, renginin sarı veya yeşil

renkli olması solunum yolu enfeksiyonu gösterir ve KOAH alevlenmesini düşündürür. Hastalık ilerledikçe atak sayısı artar, gelişen hipoksemi sonucu siyanoz görülebilir. Hipoksemi ile hiperkapni gelişen hastalarda sağ kalp yetmezliği ortaya çıkabilir. İleri evrelerde kilo kaybı gözlenebilir.

Fizik muayenede zorlu ekspiryum zamanı uzamıştır. Başlangıçta sadece zorlu ekspiryumda hırıltı duyulabilirken obstrüksiyon derecesi arttıkça istirahatte de duyulmaya başlar. Aşırı havalanma sonucu göğüs ön-arka çapı artar, diafram hareketleri azalır, yardımcı solunum kasları çalışır ve göğüs ekspanasyonu azalır. Alt interkostal aralıklarda paradoksik içe çekilme (Hoover belirtisi) gözlenebilir. Oskültasyonda solunum sesleri azalır, sonorite artar, ronkus ve kaba raller duyulur. Obstrüksiyon derecesi arttıkça kor pulmonale ve sağ kalp yetmezliği bulguları (boyun venöz dolgunluk, ödem, hepatomegali) ortaya çıkar. Hiperkapni derinleşirse flapping tremor gözlenebilir.

Genel durumu stabil seyreden KOAH'lı bir hastanın nefes darlığı, öksürük ve balgamında artma akut alevlenme olarak değerlendirilir. En önemli sebep enfeksiyondur. En sık virüsler akut alevlenmeye neden olur. Ayrıca, çevresel faktörler (ısı, hava kirliliği), kalp yetmezliği, akciğer tromboembolisi, spontan pnömotoraks, sistemik hastalıklar, genel durum bozulması da akut alevlenmeye yol açabilir.

Tanı:

- 1) Solunum fonksiyon testleri: Hastalığın tanı, seyir ve prognozunun belirlenmesinde en önemli tetkiktir. KOAH'da hava yolu direnci arttığı için, FVC (forced vital capacity: zorlu vital kapasite), FEV₁ (forced expiratory volume in one second: 1.saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm), FEFR (forced expiratory flow rate: zorlu ekspiratuar akım hızı), FEF₂₅₋₅₀ (forced expiratory flow₂₅₋₅₀: zorlu ekspiratuar akım 25-50), FEF₂₅₋₇₅, FEF₇₅ değerlerinde azalma gözlenir. FEV₁/FVC oranının kadınlarda %89, erkeklerde %88'in altında olması obstrüksiyonu işaret eder. FRC, RV, RV/TLC artar. Diffüzyon kapasitesi amfizem varlığını ve şiddetini belirlemede önem taşımaktadır. Yaygın amfizemli vakalarda belirgin olarak düşer. KOAH -astım ayırıcı tanısında, bronkodilatör ile yapılan reversibilite testi önemlidir. Astım hastalarında sempatomimetik veya antikolinergik ilaç inhalasyonu sonrası obstrüksiyon belirgin reversibl iken, KOAH hastalarında genellikle bronkodilatöre yanıt olmaz, nadiren kısmen reversibilite olabilir. Bronkodilatöre tedavi ile FEV₁'de belirgin artış olmaksızın bazı hastalarda semptomatik rahatlama sağlanabilir.

- 2) Arter kan gazı ölçümlerine oksimetre ile SaO₂<%92 olduğunda başvurulur. Arter kan gazında erken evrede hafif hipoksemi varken ileri evrede hipoksemi, hiperkapni ve asidoz gelişir. Kan gazı değerleri akut atakta, efor veya uykuyla kötüleşebilir.
- 3) Arka ön akciğer grafisinde erken dönemde bir patoloji saptanmayabilir. Amfizemde hiperinflasyon, vasküler gölgelerde azalma, uzun dar bir kalp gölgesi, apekslerde büller ve diafram düzleşmesi saptanabilir. Lateral grafilerde retrosternal hava alanında genişleme gözlenebilir. Kronik kor pulmonale'de pulmoner arter ve dallarında genişleme, üst bölgelerde damarsal gölgelerde artış ve sağ ventrikül hipertrofisine bağlı kalp gölgesinde büyüme saptanabilir.
- 4) Tam kan sayımında kronik hipoksiye bağlı polisitemi gözlenebilir.
- 5) Amfizem ayrıca yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilebilir.
- 6) Elektrokardiografide sağ ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonuna bağlı sağ aks deviasyonu saptanabilir.
- 7) Akut alevlenmelerin en sık sebebi enfeksiyon olduğu için, bu dönemlerde artış gösteren balgam, gram boyaması ve kültür ile değerlendirilebilir.
- 8) KOAH'ta hipoksemi uykuda derinleştiği için, polisomnografi uyku çalışması yapılabilir. Rutin değerlendirme için gerekli değildir.

Evreleme:

KOAH'ta evreleme spirometrik olarak FEV₁ ölçümüne göre yapılır. FEV₁/FVC oranının kadınlarda beklenenin %89, erkeklerde beklenenin %88'nin altında olması koşulu ile FEV₁ beklenen değerinin %70'den yüksek ise hafif, %50-%70 ise orta, %35-%50 ise ağır ve %35'in altında ise çok ağır olarak kabul edilir. Hafif derecede KOAH yaşam kalitesini fazla etkilemeyebilir. Orta ve ağır KOAH vakalarında yakın takip ve tedavi gereklidir (Tablo 1).

Tablo 1: KOAH'ta evreleme

Hastalık	FEV ₁ (beklenenin yüzdesi)
Hafif	>%70
Orta	%50-70
Ağır	%35-50
Çok ağır	<%35

Tablo Toraks Dergisi, Ağustos 2000, Cilt 1, Ek 2, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi'nden alınmıştır.

Seyir:

KOAH progresyonu yıllık FEV₁ ölçümleri ile değerlendirilir. Sigara içmeyen normal erişkinlerde yıllık FEV₁ kaybı 35 yaşından sonra 25-30 ml kadardır. Bu azalma sigara kullanma alışkanlığı ile daha büyük miktarlara (100-150 ml) ulaşabilir. Sigaranın bırakılması FEV₁'deki azalma hızını yavaşlatır ve prognozu olumlu yönde etkiler. FEV₁ beklenenin %50'sinin altına düşerse prognoz kötüleşir. 1 litrenin altına düşerse ciddi dispne nedeniyle hastalar günlük aktivitelerini yapamaz hale gelirler (solunumsal sakatlık). FEV₁ >1,2 litre olan hastalarda beklenen yaşam 10 yıl, FEV₁=1 litre ise 5 yıl, FEV₁<0.7 litre ise ortalama 2 yıl civarındadır. KOAH'ta ölüm akut solunum yetmezliği, pnömoni, kardiyak aritmi, pulmoner tromboemboli gibi komplikasyonlar nedeniyle meydana gelmektedir.

Tedavi:

KOAH ilerleyici ve irreversibl bir hastalıktır. Tedaviye başlarken hasta KOAH hakkında bilgilendirilmeli ve tedaviye uyumunun muhakkak gerekli olduğu belirtilmelidir.

- Sigaranın bırakılması: KOAH'ta ilerleme ancak sigaranın bırakılması ile önlenir. Sigara bırakıldığı andan itibaren akciğer fonksiyonlarındaki azalmanın hızı sigara içmeyen kişilerdeki hıza yaklaşmaya başlar. Bu nedenle hastalara, hastalığının tedavisinde en önemli adımın sigarayı bırakmak olduğu açıkça belirtilmelidir. Sigarayı bırakmak farmakolojik ve davranışsal tedavilerin bir arada yürütülmesini gerektirir. Farmakolojik tedavide nikotin yerine koyma tedavisi ön plandadır. Nikotin, sigara dumanında bulunan maddeler arasında bağımlılık yapma özelliği en yüksek olanıdır. Nikotin replasmanının bağımlılık gelişen kişilerde sigara bırakılması sonrası ortaya çıkan anksiyete, irritabilite, konsantrasyon güçlüğü, depresyon gibi yoksunluk belirtilerini ve hastanın uyumunu kolaylaştırır. Bu tedavi ile beraber davranışsal tedavilerin de (grup tedavisi, bireysel danışmanlık, psikoterapi) yürütülmesi sigaranın bırakılmasında daha yüksek başarı sağlamaktadır.
- Bupropion son dönemlerde yurt dışında kullanıma girmiş bir antidepressandır. Bupropion HCl, kullanan hastalarda, hem sigara içme isteğini, hem de nikotin yoksunluk semptomlarını azaltmaktadır. Nikotin replasman tedavisi ile birlikte kullanıldığında sigara bırakma yüzdesini artırdığı gözlenmiştir.
- Bronkodilatörler: Bronkodilatörler KOAH hastalarında FEV₁ değerlerinde önemli bir değişiklik yapmalarına rağmen semptomları bulunan hastalarda yarar sağlayabilirler.

Beta agonistler inhalasyon, oral veya parenteral yoldan verilebilirler. Kısa etkili inhale β_2 agonistler (örneğin Terbutalin, Salbutamol) yaklaşık yarım saatte maksimum etkiye ulaşırlar; etki süreleri 4-5 saattir. Aralıklı semptomları olan hastalarda akut ataklarda kullanılırlar. Uzun etkili inhale β_2 agonistler (salmaterol, formoterol), yavaş salınımlı oral β_2 agonistler (salbutamol, terbutalin) etki süreleri yaklaşık 12 saat ve sürekli semptomları olan KOAH hastalarında kullanılırlar. Ayrıca uzun etkili inhale β_2 agonistler KOAH yıllık akut alevlenme sayısını, çeşitli bakterilerin (örneğin H.influenza) hava yolu epitel hücrelerine adhezyonunu engelleme yoluyla azaltmaktadır. β_2 agonist kullanımını sırasında yan etki açısından dikkatli olunmalıdır. Tremor, taşikardi, aritmi, kan glukoz seviyesinde artış, kramplar, hipokalemi yan etkiler olarak gözlenebilir.

Antikolinergikler muskarinik reseptör yolu ile bronkodilatör etki sağlarlar. Ülkemizde sadece ipratropium bromür mevcuttur. Ölçülü doz inhaler ile 4x40gr önerilir. Etkisi 48 saat sürdüğünden düzenli kullanılması önerilir. Standart dozlarda antikolinergikler kısa etkili β_2 agonistlerle kombine edilebilirler. Aynı ölçülü doz inhaler içerisinde iki ilacın beraber verilmesi hem tedaviye uyum açısından hem de additif etki açısından yarar sağlar. Taşikardi, ağz kuruması, glokom, prostatizm veya mesane obstrüksiyonu gibi istenmeyen antikolinergik etkiler açısından dikkatli olunmalıdır.

- Metilksantinler: Teofilin solunum kaslarını güçlendirici ve solunum merkezini uyarıcı etki yapar. Kalp debisini artırması, pulmoner vasküler direnci düşürmesi, iskemik myokard kasının perfüzyonunu düzeltmesi gibi etkileri nedeniyle kor pulmonale ve kalp hastalığı bulunan KOAH vakalarında kullanılabilirler. Metilksantinlerin tedavi aralığının dar olması sebebiyle tedavi sırasında serum seviyesi kontrol edilmelidir. Sigara, alkol, antikonvülzanlar ve rifampin, metilksantinlerin yarı ömrünü kısaltırken, ileri yaş, ateş, kalp yetmezliği, eritromisin, simetidin, siprofloksasin, oral kontraseptifler yarı ömrünü uzatırlar. Bu açıdan semptomların değişmesi veya yeni bir ilaç tedavisi başlanması halinde serum düzeyi muhakkak kontrol edilmelidir. Bulantı, kusma, taşikardi, çarpıntı, uykusuzluk, sinirlilik, konvülsiyon gibi yan etkiler gözlenebileceği unutulmamalıdır.
- Kortikosteroidler: Inhale kortikosteroidler KOAH inflamasyonun tedavisinde bazen yararlıdır. KOAH hastalarının %10'da akut alevlenmelerde

kısa dönem oral kortikosteroid tedavisi ile düzelme olabilir. Bunun sebebi bazı hastalarda KOAH ile beraber bronşial hiperreaktivite veya astım olabilmemesidir. Kortikosteroidlerin KOAH'ta yeterince antiinflamatuvar etki gösterememesinin nedeni, nötrofillerin yaşam süresini uzatması ve KOAH'taki nötrofilik inflamasyonu baskılayamamasıdır. Steroidler antiinflamatuvar etkileri ile beraber mukus sekresyonunu da

azaltırlar. Tüm kortikosteroid tedavilerinde olduğu gibi yan etki açısından dikkatli olunmalıdır.

- e) Mukoaktif ilaçlar: KOAH tedavisindeki yeri tartışmalıdır. Rutin tedavide verilmemelidir. Mukolitikler (N asetilsistein, S karboksimellit sistein), ekseptoranlar (iyodürler, gliseril gayakolat, bromeksin) veya mukoregulatorlar (S karbosistein, ambroksol) kullanılabilir.

Tablo 2: KOAH'ta uzun süreli basamaklı tedavi

Basamak	Özellik	Tedavi	Düşünceler
1	Semptom yok	* Risk faktörlerinden kaçınma	Sigara içiminin bırakılması Tozlu / dumanlı ortamlardan kaçınma
2	Hafif değişken semptomlar	* Risk faktörlerinden kaçınma * Gereklikçe kısa etkili bronkodilatör	Gereklikçe kısa etkili β_2 agonist veya antikolinergik
3	Hafif - orta dereceli sürekli semptomlar	* Risk faktörlerinden kaçınma * Düzenli bronkodilatör tedavisi * Gereklikçe kısa etkili bronkodilatör	Düzenli olarak kısa etkili inhale antikolinergik veya kısa etkili inhale β_2 agonist veya uzun etkili inhale β_2 agonist. (ilaç seçiminde bireysel semptomatik yanıt, maliyet ve olası yan etkiler dikkate alınmalıdır)
4	Semptomların kontrolü yetersiz veya semptomlarda hafif / orta artış varsa	* Risk faktörlerinden kaçınma * Kombine bronkodilatör tedavisi * Gereklikçe kısa etkili bronkodilatör	Kısa etkili inhale antikolinergik, kısa/uzun etkili β_2 agonist veya daha şiddetli vakalarda yavaş salınımlı oral teofilini de içeren iki-üç ilaç kombinasyonu
5	4. basamaktaki tedaviye rağmen, semptomların kontrolü yetersizse veya semptomlarda hafif / orta artış varsa	Yukarıdaki tedaviye ek olarak * Deneme inhale steroid tedavisi	Yüksek doz inhale steroid (1000-2000 μ g beklometazon veya eşdeğeri) 6-12 hafta uygulandıktan sonra, olumlu spirometrik yanıt alınırsa doz düşürülerek sürdürülür, yanıt yoksa kesilir.
6	Uygun tedaviye rağmen, semptomların kontrolü yetersizse	Yukarıdaki tedaviye ek olarak * Inhale steroid tedavisi düşün (şiddetli vakalarda ve sık alevlenme geçirenlerde) * Akciğer rehabilitasyonu * Uzun süreli oksijen tedavisi (solunum yetmezliği varsa) * Cerrahi tedaviyi düşün	

- Hastalığın şiddeti arttıkça bir üst basamak tedaviye geçilir.
 - Hastalığın şiddeti artmadıkça veya ciddi yan etkiler ortaya çıkmadıkça düzenli tedavi değiştirilmeden uzun süre uygulanır.
 - Kronik astımda uygulanan bir alt basamağa inme yaklaşımı KOAH'ta uygulanmaz.
 - Başarılı bir tedavi için tüm basamaklarda hasta eğitimi büyük önem taşımaktadır.
- Tablo Toraks Dergisi, Ağustos 2000, Cilt 1, Ek 2.
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi'nden alınmıştır.

- f) Antibiyotikler: KOAH akut alevlenmelerinin en sık sebebi enfeksiyonlardır. Bakteriyel enfeksiyonlar bu vakaların yaklaşık %40-50'sini oluştururlar ve en sık etkenler *S.pneumonia*, *H.influenza* ve *M.catarrhalis*'dir. Nefes darlığında artış, balgam miktarında artış, balgam renginde koyulaşma gibi akut atak düşünülen durumlarda ampirik olarak antibiyotik tedavisi başlanabilir. Seçilebilecek antibiyotik, amoksisilin, ko-amoksiklav, tetrasiklin ve makrolid grubundan olabilir. Ampirik tedaviye yanıt yeterli olmazsa balgam yayması, gram boyama ve balgam kültürü yapılabilir. Profilaktik antibiyotik kullanımının akut atak oluşumunu engellediği ispat edilememiştir.
- g) Diğer antiinflamatuvar ilaçlar: Kromolin ve nedokromolinin KOAH tedavisindeki yeri tartışmalıdır. Akut atak sırasında kullanılabilir.
- h) Oksijen tedavisi: KOAH'ta akut atak durumunda veya kronik solunum yetmezliğinde oksijen tedavisine ihtiyaç duyulabilir. Amaç oksijen saturasyonunu %90 veya üzerinde, parsiyel oksijen basıncını 60mmHg üzerinde tutmaktır. 3-4 haftalık stabil bir dönemde $PaO_2 < 55\text{mmHg}$ veya $Sat O_2 < \%88$ ise uzun süreli oksijen tedavisi verilmelidir. Uzun süreli oksijen tedavisi, hipoksemiye bağlı polisitemiyi, cor pulmonaleye bağlı sağ kalp yetmezliğini düzeltir; kalp fonksiyonlarını güçlendirir. Bu, hastaların yaşam kalitesini artırır, mortaliteyi azaltır. Çok pahalı bir tedavi olduğundan uzun süreli oksijen tedavisi verilecek hastaların endikasyonları dikkatlice değerlendirilmelidir.
- i) Non invazif mekanik ventilasyon: basit nazal maske ile uygulanan non invazif pozitif basınç ventilasyon, ağır hiperkapnisi gelişmiş hastalarda oksijenasyonu artırır. Hastane ziyaret sayısını azaltabilir.
- j) Akciğer rehabilitasyonu: Hastalığın semptomlarını azaltmak, fiziksel aktiviteyi arttırmak ve sonuç olarak yaşam kalitesini arttırmak amacıyla uygulanır. Hasta eğitimi, egzersizler ve fizyoterapiden oluşan rehabilitasyon programları ile hastaların egzersiz kapasiteleri artar, sağlık hizmetlerine olan ihtiyaçları azalır.
- k) Akciğer hacmini azaltıcı cerrahiler: Amaç, akciğerin amfizemli bölgelerine segmental rezeksiyon yaparak geride kalan akciğerlerin elastik basıncını düzeltmek, bronşların etrafındaki basınçları azaltarak ekspirasyonda erken kapanmasını ve kollapsını önlemektir. Hasta seçimi çok önemlidir ve cerrahi sonrası hastaların uzun dönem takibi gerekmektedir. Diffüz amfizemli hastalarda bül oluşma riski vardır. İyi seçilmiş hastalarda bu büllerin rezeksiyonu semptomatik ve fonksiyonel olarak yarar sağlayabilir.

- l) Yeni tedavi yaklaşımları: KOAH'ta çeşitli inflamatuvar mediatörler rol oynadığı için, bu mediatörleri hedef alan tedavilerin yarar sağlayabileceği düşünülmüştür. 5 lipooksijenaz inhibitörleri, lökotrien B4 antagonistleri, CXCR₂ (nötrofil üzerindeki IL₈ reseptörü) blokörü, TNF α blokörleri, nötrofil elastaz inhibitörleri, matriks metalloproteinaz inhibitörleri gibi çeşitli tedavi seçenekleri araştırılmaktadır.

Ayrıca, α_1 antitripsin, sekretuar lökoproteaz inhibitör, elafin gibi endojen antiproteazların insan rekombinan ürünleri ile replasmanı konusunda çalışmalar yapılmaktadır.

Kortikosteroidler KOAH'ta tam anlamıyla yararlı olmasa da diğer antiinflamatuvar tedavilerin efektif olabileceği düşünülmektedir. KOAH'taki inflamatuvar hücreler (makrofajlar, nötrofiller, CD 8 T hücreleri) üzerinde inhibitör etkisi dolayısı ile fosfodiesteraz4 enzim inhibitörleri semptomların gerilemesini, akciğer fonksiyonlarının düzelmesini sağlamakta ve ileriki dönemlerde KOAH tedavisi için dikkat çekmektedirler (Tablo 2).

KAYNAKLAR

1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi, Toraks Dergisi, Ağustos 2000, Cilt 1, Ek 2.
2. Gorecka D, Gorcelak K, Sliwinski P, Tobiasz M, Zielinski J. Effect of long term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax* 1997; 52: 674-9.
3. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, et al. A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 1999;14: 1002-8.
4. Sandford AJ, Weir TD, Pare PD. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 1380-91.
5. Barnes PJ. Genetics and pulmonary medicine. 9. Molecular genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54:245-52.
6. Jeffrey PK. Structural and inflammatory changes in COPD: a comparison with asthma. *Thorax* 1998; 53: 126-39.
7. Barnes PJ. Mechanisms in COPD: differences from asthma. *Chest* 2000;117: suppl: 10S-14S.
8. Solunum Hastalıkları Temel Yaklaşım. Editör: Y.İzzettin Barış, 1998.
9. Barnes PJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N. Eng J. Med.* 2000; 342, 269-80.

Suprax®

Sefiksım

GÜNDE
TEK
DOZ

3. Kuşak Oral Sefalosporin

3. Kuşak parenteral bir sefalosporin ile başlanan tedaviye oral yoldan **Suprax®** ile devam edilebilir..

Sefiksım, sefotaksim ve seftriaksona benzer antibakteriyel spektruma sahiptir.

B-laktamaz enzimlerine dayanıklıdır.

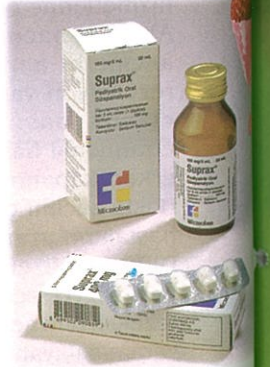
Günde tek doz uygulama kolaylığıyla hastaların tedaviye uyumunu artırır.

Herhangi bir ilaç etkileşimi bildirilmemiştir.

Besinlerden etkilenmez.

Çilek tadındaki süspansiyon formu çocuklar tarafından tercih edilmektedir.³

AYNAK: 1) F. Vogel and the Multicenter trial group. "Efficacy and Tolerance of Cefotaxime followed by oral Cefixime versus Cefotaxime alone in patients with lower respiratory tract infections", *Current Therapeutic Research*, 55. (suppl A), 1994. 2) J. Ramirez, L. Spinath, A. Akee and K. Raff, "Switch Therapy with oral Cefixime after administration of intravenous broad-spectrum cephalosporins for the treatment of community-acquired pneumonia", *Prog. 18 th Congr. Chemother. (Recent Advances Chemother)* 42, 1993. 3) D. E. Low, R. Scriber, "Evaluation of the in vitro activity of Cefixime for the use in Switch Therapy", *Current Therapeutic Research*; 55 (suppl.) 1994. 4) Ruff M.E., "Antimicrobial drug suspensions: a blind comparison of taste of fourteen common pediatric drugs", *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1991, 10.: 30-33. **KISA ÜRÜN BİLGİSİ:** **Suprax®** pediyatrik oral süspansiyon ve tablet. Bileşimi: 5 mL'lik bir ölçekte 100mg ve her tablette 400 mg sefiksim. **Farmakolojik Özellikleri:** Geniş spektrumlu, bakterisit etkili, beta-laktamaz enzimlerine dirençli bir sefalosporindir. **Endikasyonları:** Üst solunum yolları enfeksiyonları, alt solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları. **Kullanım Eklisi ve Dozu:** Yetişkinler ve 12 yaşından büyük çocuklarda, günde 400 mg tek doz ya da iki eşit dozda uygulanabilir. Çocuklarda günde 8 mg/kg toplam doz, bir veya iki defada verilir. **Yan Etkiler/Advers Etkiler:** Mide barsak bozuklukları, baş ağrısı, baş dönmesi, eri döküntüleri, kaşıntı, eklem ağrıları görülebilir. **İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler:** Bugüne kadar diğer ilaçlar arasında elverişli bir etkileşime bildirilmemiştir. Benedict ya da Fehling solüsyonları ile yapılan idrar glikoz testlerinde yalancı pozitif reaksiyon görülebilir. **Kontrendikasyonları:** Sefalosporinlere aşırı duyarlı olan hastalarda kullanılmamalıdır. **Uyarılar/Önlemler:** Özellikle enisilin başta olmak üzere başka ilaçlara duyarlılığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Zorunlu olmadıkça gebelerde kullanılmamalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda gereken önlemler ve doz ayarlaması yapılmalıdır. **Takdim Şekli:** 5 mL'sinde (bir ölçek) 100 mg sefiksim içeren 50 mL'lik şişelerde ve her tablette 400 mg sefiksim içeren 5 tabletlik blister ambalajlarda. Reçete ile satılır.



Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

Osaka, Japonya

Türkiye'den getirilmiştir.

Üretici ve tedarikçi

Eczacıbaşı İlaç

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

Büyükdere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

Eczacıbaşı

Pediyatrik enfeksiyonların tedavisinde

Bakteri direncini, hasta uyumsuzluğunu,
etkinlik sorununu, yüksek tedavi maliyetini

aşmak için!



Suprax® GÜNDE
TEK
DOZ
Sefiksim

“aşmak için”

Kısa Ürün Bilgisi: Suprax® pediyatrik oral süspansiyon ve tablet. Bileşimi 5ml'lik bir ölçekte 100 mg ve her tablette 400 mg sefiksim. **Farmakolojik Özellikleri:** Geniş spektrumlu, bakterisit etkili, beta-laktamaz enzimlerine dirençli bir setelosporindir. **Endikasyonları:** Üst solunum yolları enfeksiyonları, alt solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları. **Kullanım Şekli ve Dozu:** Yetişkinler ve 12 yaşından büyük çocuklarda, günde 400 mg tek doz ya da iki eşit dozda uygulanabilir. Çocuklarda günde 8 mg/kg toplam doz, bir veya iki defada verilir. **Yan Etkiler/Advers Etkiler:** Mide barsak bozuklukları, baş ağrısı, baş dönmesi, deri döküntüleri, kaşıntı, eklem ağrıları görülebilir. **İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler:** Bu güne kadar diğer ilaçlar arasında belirgin bir etkileşme bildirilmemiştir. Benedict ya da Fehling solüsyonları ile yapılan idrar glikoz testlerinde yalancı pozitif reaksiyon görülebilir. **Kontrendikasyonları:** Setelosporinlere aşırı duyarlı olan hastalarda kullanılmamalıdır. **Uyarılar/Önlemler:** Özellikle penisilin başla olmak üzere başka ilaçlara duyarlılığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Zorunlu olmadıkça gebelerde kullanılmamalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda gereken önlemler ve doz ayarlaması yapılmalıdır. **Takdim Şekli:** 5 ml'sine (bir ölçük) 100 mg sefiksim içeren 50 ml'lik şişelerde ve her tablette 400 mg sefiksim içeren 5 tabletlik blister ambalajlarda. Reçete ile satılır. **Perakende Satış Fiyatı:** Suprax® 400 Tablet: 8,548,100.- TL, Suprax® Süspansiyon: 5,995,100.- TL, (21.04.2000 tarihi itibarıyla) **Ruhsat no'su ve tarihi:** Suprax 400 Tablet: 153/87 23.11.1990 Suprax Süspansiyon: 153/88 23.11.1990



Fujiyava Pharmaceutical Co., Ltd.
Osaka, Japan
tarafından geliştirilmiştir.
Ruhsat Sahibi ve üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç

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

İlçEczacıbaşı

Çocukluk çağı pnömonileri

Dr. Ebru Yalçın¹, Dr. Nural Kiper²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Göğüs Hastalıkları Ünitesi, Pediatri Uzmanı¹, Pediatri Profesörü²

Pnömoni, akciğer parenkiminin inflamasyonudur. Gelişmekte olan ülkelerde 5 yaş altında her yıl 5 milyon çocuk pnömoniden ölmektedir. Görülme sıklığı 1yaşından küçük çocuklarda 15-20/1000, 1-5 yaş 30-40/1000, 5-15 yaş 10-20/1000'dir (1,2). Vakaların çoğunda neden mikroorganizmalar iken, bazılarında yiyecek, mide içeriği, yabancı cisim, hidrokarbonların aspirasyonu pnömoniyeye neden olur. Hipersensitivite reaksiyonları, ilaç veya radyasyon kaynaklı pnömoniler de nonenfeksiyöz pnömoni nedenleri arasındadır. İmmün sistemi normal olan çocuklarda enfeksiyöz pnömoninin en sık nedeni bakteriler, respiratuar virüsler ve mikoplazma pnömonidir. Daha az sıklıkla nonrespiratuar virüsler, enterik gram negatif bakteriler, mikobakteri, klamidy, riketsia, pnömosistis karini ve funguslar enfeksiyöz pnöminin nedeni olabilirler (3,4). Günümüzde çocukluk çağı pnömonilerinin %20-60'ında etken saptanamamaktadır (1).

VİRAL PNÖMONİ

Etiyoloji

Viral pnömoniyeye neden olan en sık etkenler 'respiratory syncytial virus (RSV)', parainfluenza, influenza ve adenovirüstür. Özellikle bebeklik döneminde viral pnömoninin en sık nedeni RSV'dir. Hastalığın şiddeti çocuğun yaşı, immün durumu, çevresel faktörler (kalabalık ortam) ve mevsim (kış mevsiminde sıktır) gibi faktörler tarafından etkilenir. Viral pnömoni bronşiolitin aksine en sık 2-3 yaşlarında görülür (3,4).

Klinik Bulgular

Viral pnömoni öncesinde genellikle çocukta ve ailenin diğer bireylerinde rinit, ateş öyküsü vardır.

Bu öykünün alınması bakteriyel pnömoniden ayırdetmeye yardımcı olur. Fizik muayenede ateş sıklıkla saptanırken takipne, interkostal, subkostal, suprasternal retraksiyonlar ile beraber burun kanatlarının solunuma katıldığı görülür. Dinlemekle akciğerlerde yaygın raller ve 'wheezing' duyulur (3,4).

Tanı

Çocukların çoğunda akciğer grafisinde diffüz ya da pek çok lobu (genellikle üst loblar ve sağ orta lob) tutan sınırları belli olmayan interstisiyel veya peribronşiyal infiltrasyon, genellikle birden fazla alanda subsegmental ateletaziler ve havalanma artışı gözlenir. Bazılarında ise geçici lobar infiltrasyonların varlığı saptanır. Beyaz küre sayısı normal veya hafif yüksek olabilir (<20.000/mm³), periferik yaymada lenfosit hakimiyeti vardır. Akut faz reaktanları (eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein) normal veya hafif yükselmiş olabilir. Kesin tanı virüsün izolasyonu ya da doku kültüründe üretilmesi ile konulur. Hızlı tanı için virüs spesifik antikorlar da kullanılır (3,4).

Tedavi

Viral pnömoni geçiren çocukların çoğu minimal destek tedaviye ihtiyaç gösterirken (yatak istirahati, hidrasyon, yüksek ateşin düşürülmesi vb.), bazılarının intravenöz sıvı, oksijen desteği, hatta ventilasyon gereksinimi için hastaneye yatırılması gerekebilir. İnfluenza A'ya karşı etkili tek ajan amantadinedir (rimantadine). Hastalığın profilaksisi ve tedavisinde etkilidir. Tedavi enfeksiyon başladıktan sonra ilk 48 saat içinde uygulanırsa etkili olur. Ribavarin ise RSV'ye karşı kullanılan antiviral bir ajan olup 'American Academy of Pediatrics'in bildirdiği kriterlere göre akut, ağır RSV enfeksiyonu geçiren çocuklarda aşağıdaki durumlar varsa inhalasyon yoluyla kullanılmalıdır:

1. Pulmoner hipertansiyonun eşlik ettiği konjenital kalp hastalığı,
2. Bronkopulmoner displazi, kistik fibrozis ve diğer kronik akciğer hastalıkları,
3. Önceden sağlıklı olan prematürel ve altı aydan küçük bebekler,
4. İmmünsupresif hastalığı olan ya da tedavi alanlar,
5. Çok ağır hasta olanlar, mekanik ventilasyona ihtiyaç gösterenler,
6. Ağır metabolik ve nörolojik hastalığı olanlar, multiple konjenital anomalili hastalar.

Prematürite ve riskli gruplarda RSV immünglobülini ve monoklonal antikor enfeksiyonun önlenmesinde kullanılmaktadır. Ancak bu tedavinin respiratuar sekresyonlarda viral yükü azaltmasına rağmen klinik sonucu iyi yönde etkilemediği saptanmıştır (3,6).

Prognoz

Viral pnömoni geçiren çocukların çoğu tamamen iyileşir, bazılarında ise hastalık uzun ve ağır seyredebilir. RSV ile oluşan pnömoni çocuk 6 aydan küçükse, altta yatan bir immünsupresyon durumu veya kardiyopulmoner hastalık varsa ağır seyreder. Adenovirüs'ün 1, 3, 4, 7 ve 21 serotipleri akut dönemde fatal fulminan pnömoniyeye veya kronik dönemde bronşiolitis obliterans gelişmesine neden olabilir (3).

MİKOPLAZMA PNÖMONİSİ

Etiyoloji

Mycoplasma pneumoniae atipik pnömoninin en sık nedenidir. Diğer etkenler *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* ve *Chlamydia psittaci*'dir. Klinik olarak atipik pnömoni; başlangıcının yavaş ve silnsi olması, konstitüsyonel semptomlara yol açması, hafif klinik seyir göstermesi, topluca yaşanan yerlerde sık olması ve okul çağı çocuklarında görülmesi gibi özellikleriyle bakteriyel pnömonilerden ayrılır (7,8,11).

Klinik Bulgular

Hastalık 5-15 yaş grubu çocuklarda görülür. Başlangıç semptomları viral üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) semptomlarına benzer. Hastalarda boğaz ağrısı, halsizlik, ateş, burun akıntısı ve baş ağrısı vardır. Ortalama 1-2 hafta içinde öksürük, hafif göğüs ağrısı ve nefes darlığı bulguları gelişir. Fizik muayenede ÜSYE bulguları (eksüdatif de olabilen farenjit, otitis media, büllöz mirinjit, sinüzit) ile birlikte akciğerlerde lokalize raller, bronşiyal ses, ronküs, az miktarda plevral efüzyon saptanır. Atipik pnömoni geçiren çocuklarda her zaman semptom ve bulguların akciğer grafi bulgularıyla korele

olmayacağı unutulmamalıdır. Hatta semptomları fazla, muayene bulguları belirgin olan çocuklarda akciğer grafisi bulguları başlangıçta normal olabilir. Bulguları hafif olan hastalarda akciğer grafisi bulguları ağır olabilir. Bazı hastalarda ise az sıklıkta *Mycoplasma pneumoniae* enfeksiyonunun ekstrapulmoner bulguları da saptanır. Bunlar ensefalopati, serebellar ataksi, periferik nöropati, kardiyomiopati, miyozit, artrit, pankreatit, nonspesifik geçici döküntü, eritema multiforme ve hemolitik anemidir (4,7,11).

Tanı

Akciğer grafilerinde genellikle bilateral diffüz infiltrasyon görülür. Lober konsolidasyon, plevral efüzyon ve lenfadenopati de saptanabilir. Beyaz küre sayısı çoğunlukla normal sınırlar içerisinde. *M. pneumoniae* tanısı için en sık kullanılan test "cold hemagglutinin assay"dir (CHA). IgM tipi antikorlar semptomların başlamasıyla oluşmaya başlar ve giderek yükselir, 1:64 titre ve üstündeki sonuçlar tanıyı kuvvetle destekler. Bazı vakalarda antikor düzeyi hemen oluşmaz, test birkaç gün sonra tekrarlanırsa spesifik antikor cevabı gösterilebilir. *M. pneumoniae*'ye karşı oluşan antikor tayini için kullanılan kompleman fiksasyon metodu (Bedside cold agglutinins), sekresyonlardan bakılan antijen tayini tanı için kullanılan diğer tanı yöntemleridir (4,7,8,11).

Tedavi

Eritromisin ya da diğer makrolid antibiyotiklerle (klaritromisin, azitromisin) 10-14 gün süreli tedavi ile semptomlar tamamen düzelir, komplikasyonlar ve rekürrens önlenir (7,8,11).

BAKTERİYEL PNÖMONİLER

Bakteriyel pnömonilere sıklıkla neden olan etkenler *S. aureus*, *S. pneumoniae*, 'Group A streptococcal pneumonia' ve aşı uygulamaları ile sıklığı giderek azalan *H. influenzae*'dir. Bakteriyel pnömoni gelişen çocuklarda sıklıkla önceden geçirilmiş viral enfeksiyon öyküsü vardır. Viral ajan tarafından akciğerlerin savunma mekanizmaları bozulmuş, bakteriyel flora değişmiş ve bakteriyel pnömoninin gelişmesine zemin hazırlanmıştır (4,5,9).

Pnökokok Pnömonisi

Klinik Bulgular

Erişkinlerde ve adolesanda görülenin aksine ani başlayan titremeye yükselen ateş, öksürük ve göğüs ağrısı ve lobar tutulum infant ve küçük çocuklarda nadiren saptanır. **Bebeklerde** genellikle hafif ÜSYE semptomlarını izleyen yüksek ateş, huzursuzluk ve

PEN-OS® 1000 Tablet

(benzatin fenoksimetil penisilin) 400 Süspansiyon 750 Süspansiyon

Bakteriyel Tonsillofarenjit tedavisinde ve akut romatizmal ateş profilaksisinde endikedir.



KISA ÜRÜN BİLGİSİ: PEN-OS® 400 ve 750 Oral Süspansiyon, 1000 Tablet. **Formülü:** Her ölçekte 400.000 İÜ veya 750.000 İÜ Benzatin fenoksimetil penisilin, her tablette 1.000.000 İÜ Benzatin fenoksimetil penisilin. **Farmakolojik özellikleri:** PEN-OS® enfeksiyon bölgesinde bakterilerin hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisit etki gösterir. **Endikasyonları:** Duyarlı bakterilerin yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. Tedavi edici olarak, Streptokoksik enfeksiyonlar, pnömokoksik enfeksiyonlar, penisiline duyarlı stafilokoksik enfeksiyonlarda kullanılır. Koruyucu olarak, akut romatizma hastalığı profilaksisinde, konjenital ve romatizmal kalp kapağı bozukluklarında bakteriyel endokardite karşı kullanılır. **Kullanım şekli ve dozu:** Erişkinlerde günlük doz 50.000 Ü/kg, çocuklarda ise 80.000-100.000 Ü/kg'dır. **Yan etkiler/uyarılar:** romatizmal kalp kapağı bozukluklarında bakteriyel endokardite karşı kullanılır. **Etkiler:** Bazı hastalarda görülebilen hafif diyare hali genellikle tedavinin kesilmesini gerektirmez. Anafilaksi, ürtiker, ateş yükselmesi, eklem ağrısı, anjiödem, ödem, eritema multiforme ve ekzfoliyatif dermatit gibi alerjik reaksiyonlar daha seyrek ve genellikle parenteral penisilin tedavisi sırasında görülenlere oranla daha hafif seyreder. **İlaç etkileşimleri ve diğer etkileşimler:** Eş zamanlı olarak kullanılan antifilijistik, antiromatizmal ve antipiretik ilaçlarla (özellikle indometazin, fenilbutazon, yüksek doz salisilat) vücuttan dışarı atılmanın kompetitif inhibisyonu dikkate alınmalıdır. **Kontrendikasyonlar:** Penisilin alerjisi, antitrombotik ilaçlar ve diğer ilaçlarla etkileşim riski taşıyan ilaçlarla aynı anda kullanılmamalıdır. **Ticari takdim şekli ve ambalaj muhtevası:** Süspansiyonun her ölçüğünde (5mL) 400.000 İÜ veya 750.000 İÜ fenoksimetil içeren 80 mL'lik ambalajlarda ve 24 tabletli blisterlerde. Reçete ile satılır.

 **Biochemie**
İsanesi ile
Ruhsat sahibi ve üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.
Eczacıbaşı İlaç Pazarlama
Rünlükler Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

 Eczacıbaşı

Suprax® GÜNDE
TEK
DOZ

aktamaz üreten mikroorganizmalar
tedavide başarısızlığa yol açabilir¹

irenc Bariyerini Suprax® ile Aşın...

β-laktamaz direnci artmaktadır²

aktamaz enzimlerine dayanıklıdır.

de tek doz uygulama kolaylığıyla hastaların tedaviye uyumunu artırır.

hangi bir ilaç etkileşimi bildirilmemiştir.

inlerden etkilenmez.

k tadındaki süspansiyon formu çocuklar tarafından tercih edilmektedir.³

1) Bluestone C., "Review of cefixime in the treatment of otitis media in infants and children", *Pediatr. Infect. Dis. Journal*, 2 (1), 75-82. 2) Sunderland R., "Cefixime vs. Co-Amoxiclav in the treatment of pediatric upper respiratory tract infections", *Antimicrob. Drug Suscept.*, 1994, 55 (Suppl.A) 22-30. 3) Ruff M.E., "Antimicrobial drug suspensions: a blind comparison of fourteen common pediatric drugs", *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1991, 10: 30-33. **KISA ÜRÜN BİLGİSİ:** Suprax® pediyatrik oral süspansiyon ve tablet. Bileşimi: 5 mL'lik bir ölçekte 100mg ve her tablette 400 mg sefiksime. **Farmakolojik Özellikleri:** Geniş spektrumlu, bakterisit etkili, beta-laktamaz enzimlerine dirençli bir sefalosporindir. **Endikasyonları:** Üst solunum yolları enfeksiyonları, orta kulak enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları. **Kullanım Şekli ve Dozu:** Yetişkinler ve 12 yaşından büyük çocuklarda, 50 mg tek doz ya da iki eşit dozda uygulanabilir. Çocuklarda günde 8 mg/kg toplam doz, bir veya iki defada verilir. **Yan Etkileri ve Diğer Etkileşimler:** Bugüne kadar diğer ilaçlar arasında belirgin bir etkileşime bildirilmemiştir. Benedict ya da diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında dikkatli kullanılmalıdır. **Uyarılar/Önlemler:** Özellikle penisilin başta olmak üzere başka ilaçlara duyarlılığı olan hastalarda kullanılmamalıdır. **Kontrendikasyonları:** Sefalosporinlere karşı olan hastalarda kullanılmamalıdır. **Takdim Şekli:** 5 mL'sinde (bir ölçek) 100 mg sefiksime içeren 50 mL'lik şişelerde ve her 100 mg sefiksime içeren 5 tabletlik blister ambalajlarda. Reçete ile satılır.

Pharmaceutical Co., Ltd.

Japan
en geliştirmiştir.
ve üretim yeri
başı ilaç

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

Eczacıbaşı



solunum sıkıntısı ortaya çıkar. Fizik muayenede çocuk oldukça hasta görünümde olup taşikardi, takipne, retraksiyonlar ve batin distansiyonu saptanır. Başlangıçta raller duyulmayabilir, hastalığın rezolüsyon safhasında raller belirgin hale gelir. Karaciğer itilmiş olduğu için ya da pnömoneye eşlik eden konjestif kalp yetmezliği nedeniyle palpe edilebilir. Meningeal enfeksiyon olmadan ense sertliğinin saptanması sağ akciğer üst lobu tutan pnömonilerde rastlanabilen bir bulgudur. **Çocuk ve adölesanlarda** semptom ve bulgular erişkinlere benzer. Hafif geçirilen ÜSYE'yi titremeye yükselen ateş, kuru öksürük, anksiyete hali ve ensefalopati izler. Fizik muayenede rezolüsyon safhasında raller belirginleşir ve öksürük balgamli olur. Plevral efüzyon veya ampiyem gelişebilir. Bu durumda o tarafta solunum sesleri azalır ve tuber sulı duyulabilir. Sağ akciğer alt lob pnömonileri diyafram irritasyonu yaparak sağ alt abdomende ağrıya neden olabilir ve hastalar yanlışlıkla akut apendisit düşünülerek ameliyata alınabilirler (4,5,9).

Tanı

Beyaz küre sayısı yüksek olup (15.000-40.000/mm³) periferik yaymada PMNL hakimiyeti vardır. Hemoglobün değeri normal veya hafif düşük olabilir. Arteriyel kan gazında hiperkarbi olmadan hipoksemi saptanabilir. Hastaların çoğunda nazofarinks ve/veya balgam, kan ve plevral sıvı kültürlerinde pnömokok üretilir. Akciğer grafisindeki bulgular klinik bulgular ile eş zamanlı olmayabilir. Fizik muayene bulguları ortaya çıkmadan önce akciğer grafisinde pnömonik konsolidasyon saptanabilir. Büyük çocuk ve adölesanlarda lobar konsolidasyon küçük çocuklara göre daha sık görülür. Radyolojik olarak tam düzleme hastanın semptomları geçtikten birkaç hafta sonra görülür (4,5,9).

Tedavi

İlk seçilecek ilaç penisilin G'dir (100.000 Ü/kg/gün). İzole edilen *S. pneumoniae* penisiline dirençli ise (MIC>2.0 µg/mL) ve sefalosporinlere duyarlı ise 3. jenerasyon sefalosporinler kullanılır. *S. pneumoniae* hem penisiline hem de sefalosporine dirençli ise vankomisin (40mg/kg/gün) kullanılmalıdır. Büyük çocukların büyük kısmı evde tedavi olabilirken, hastalığın şiddeti fazlaysa ve çocuğun yaşı küçükse tedavi hastanede verilmelidir. Hastanede intravenöz yolla antibiyotik ve sıvı tedavisi uygulanır. Hasta gelişebilecek komplikasyonlar (ampiyem, nekrotizan pnömone, apse) açısından yakın izlenir (4,9,10).

STAFİLOKOKKAL PNÖMONİ

S. aureus'un neden olduğu pnömone pnömokok ve virüslerin aksine daha hızlı seyirli ve tehlikelidir.

En sık olarak Ekim ve Mayıs ayları arasında görülür. Diğer bakteriyel pnömoniler gibi geçirilmiş viral ÜSYE sonrasında görülme sıklığı artar. Her yaşta görülebileceği gibi, hastaların %30'u 3 aydan küçük, %70'i de 1 yaşından küçük çocuklardır. Erkekler kızlardan daha fazla etkilenirler. *S. aureus* akciğerlerde hemorajik nekroz ve kavitasyonlarla seyreden invazif bir pnömone etkenidir. Akciğerlerde içleri mikroorganizma, eritrosit, lökosit ve nekrotik materyal ile dolu çok sayıda apse ve pnömoseller gelişir. Subpleval apse ve kavitelerin rüptüre olmasıyla piyopnömotoraks meydana gelebilir (4,10).

Klinik Bulgular

Genellikle, bir ÜSYE'yi takiben 1 hafta içerisinde hastada hızla ilerleyen genel durum bozukluğu, yüksek ateş, öksürük ve solunum zorluğu meydana gelir. Fizik muayenede hastalar toksik görünümde olup takipne, taşikardi, anksiyete, retraksiyonlar, burun kanadı solunumu, siyanoz, gastrointestinal sistem bulguları saptanır. Tutulan tarafta ral, ronküs, solunum seslerinde azalma duyulur (1).

Tanı

İlk bir yaş içinde erken tanı güçtür. Ani başlayan ve hızla ilerleyen solunum sistemi semptomları stafilokokal pnömoniyi düşündürür. Hastalarda fronkül bulunması, hastanede kalma öyküsü ve annede memede apse varlığı gibi bulgular tanıyı düşündürülebilir. Tam kan sayımında beyaz küre sayısı ve PMNL'ler artmış olup balgam ve /veya plevral sıvı kültürlerinde etken gösterilip üretilebilir. Başlangıçta çocukların çoğunda akciğer grafisi bulgularında nonspesifik bronkopnömoni görüntüsü görülürken, pnömonik infiltrasyon giderek ilerler ve yama tarzında bütün bir lobu ya da hemitoraksı kaplayabilir. Vakaların %65'inde sadece sağ akciğer, %20'sinden azında ise her iki akciğer etkilenmiştir. Vakaların %40'ında farklı büyüklük ve sayıda pnömoseller görülür. Piyopnömotoraks %20-60 oranında saptanabilir (1,10).

Tedavi

Semisentetik, penisilinaza dirençli penisilin (nafcillin 200 mg/kg/gün) veya metisilin dirençli mikroorganizmalar için vankomisin (40 mg/kg/gün) hemen başlanmalı, varsa plevral efüzyon ve ampiyem için kapalı tüp drenajı uygulanmalıdır. Tedavi haftalar boyunca sürebilir. Medikal tedaviye yanıt vermeyen ampiyem tedavisinde fibrinolitik ajanlar ve dekortikasyon düşünülebilir. Radyolojik iyileşme çoğu zaman klinik iyileşmenin ardından gelir. pnömosel görüntüsü 2-6 ay kadar kalabilir (10).

Komplikasyonlar

Ampiyem, piyopnömotoraks, pnömoseller, perikardit, menenjit, osteomyelit ve metastatik yumuşak doku apseleridir.

Prognoz

Uygun ve hızlı tedavi ile sağkalım oranları yüksek olmasına karşın, hastalığın seyri boyunca mortalite oranı %10-30'dur. Mortalite oranı hastanın yaşına, altta yatan hastalığa, semptomların başladığı süre ile tedavinin başlandığı süre arasında geçen zamana ve tedavinin etkinliğine bağlı olarak değişir. İyileşen çocuklarda büyüme, gelişme, pulmoner fonksiyonlar tamamen normal olarak sürer. Sanılanın aksine bu hastalarda ileride akciğer enfeksiyonlarına yatkınlık oluşmamaktadır (10).

KAYNAKLAR

1. Heath PT. Epidemiology and bacteriology of bacterial pneumonias. *Pediatric Respiratory Reviews* 2000; 1:4-7.
2. Korppi M, Heiskanen KT, Jalonen E, et al. Aetiology of community-acquired pneumonia in children treated in hospital. *Eur J Pediatr* 1993;152:24-30.
3. Chernick V, Boat TF. Viral pneumonia. In: Chernick V, Kendig EL, (ed). *Kendig's disorders of the respiratory tract in children*. Philadelphia: W. B Saunders Company; 1998.p.518-25.
4. Schidlow DV, Callahan CW. Pneumonia. *Pediatrics in Review* 1996;17:300-9.
5. Coote N, Kenzie M. Diagnosis and investigation of bacterial pneumonias. *Pediatric Respiratory Reviews* 2000;1:8-14.
6. William J. Rodriguez. Management strategies for respiratory syncytial virus infection in infants. *The Journal of Pediatrics* 1999,135:S45-S50.
7. Cimolai N. Mycoplasma pneumoniae Respiratory Infection. *Pediatrics in Review* 1998;19:327-31.
8. Robinson T, Bebear C. Antibiotic susceptibilities of mycoplasmas and treatment of mycoplasmal infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1997;40:622-30.
9. Coote N, McKenzie S. Diagnosis and investigation of bacterial pneumonias. *Pediatric Respiratory Reviews* 2000; 1:8-13.
10. Russell M. Bacterial pneumonias: management and complications. *Pediatric Respiratory Reviews* 2000; 1:14-20.
11. Chernick V, Boat TF. Infections of the respiratory tract due to mycoplasma pneumoniae. In: Chernick V, Kendig EL, (ed). *Kendig's disorders of the respiratory tract in children*. Philadelphia: W. B Saunders Company; 1998.p.526-32.

Kuduz; patogenez, tanı ve profilaksi

Dr. Güler Kanra¹, Dr. Ateş Kara²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi Profesörü¹, Doktoru²

Kuduz

İnsanlık tarihinin en eski hastalıklarından birisi olan kuduz ile ilgili ilk bilgiler eski mezopotamya uygarlıklarından Babiller döneminde, Eshnunna kanunları içerisinde yer almıştır. Yaklaşık 4000 yıl öncesinde hazırlanmış olan bu yazıtlarda, hastalanmış hayvanlar tarafından ısırılmanın ölüme neden olacağı ve hayvanların kontrolü gerektiği belirtilmiştir(1). Kelime olarak kuduz, Türkçe'de olduğu gibi eski Yunanca "lyssa" ve Fransızca "rage", olarak da hastalığın klinik özelliklerini tanımlayan deli, kudurmuş, kontrolünü yitirmiş anlamını taşımaktadır. Benzer şekilde, İngilizce'de de karşılığı zarar verme, şiddet uygulama anlamı taşıyan latin kökenli "rabies"dir.

Hastalık tükrükte (belirli durumlarda idrarda da) bulunan kuduz virüsü tarafından oluşturulur. Kuduz virüsü Lyssavirüs sınıfından ve rhabdoviridae ailesindedir(1,2). Tek zincirli, segmentsiz, negatif iplikçikli RNA'sı ve transkriptaz (L), nükleoprotein (N), nükleokapsid fosfoprotein (NS), matriks proteini (M), ve glikoprotein (G) şeklinde adlandırılan, beş önemli yapısal proteini vardır(1-3).

Yaklaşık 67 kilodaltonluk trimer yapısında olan G proteini, virüs nötralizan antikor oluşumunda temel antijen olarak rol oynar (3- 4). Klinik tablosu gelişikten sonra hemen hemen kesin ölümcül olan kuduz karşı koruyucu immünite G antijenine karşı oluşan bu nötralizan antikor (VNA) ile sağlanır(5). Aminoasit dizisi tamamen çözülmüş olan ilk kuduz virüs proteini olan G proteini yapısında yer alan, 333. aminoasit arginin virülanstan sorumlu olarak görülmektedir(5).

Dünyanın farklı yörelerinde, 1970 yılından itibaren, kuduz klinik tablosu gösteren insan ve hayvanların bir kısmından, serolojik olarak kuduz virüsü ile ilişkili ve immünolojik olarak çapraz immünolojik cevap oluşturan, ancak farklı gruplandırılması gerekecek kadar da değişik özellikler

taşıyan virüsler izole edilmiştir. Nadir görülen bu virüslere kuduz ilişkili virüs anlamı taşıyan "rabies-related viruses" adı verilmiştir. Lyssavirus sınıfı içerisinde gruplandırılan bu virüsler ile bugün için Lyssavirüs sınıfı yedi farklı virüsü içermektedir(6). Tip 1; kuduz virüsünün kendisi, tip 2; Lagos yarasa virüsü, (Nijerya'da yarasalarda izole edilmiş), tip 3; Mokola virüsü (Nijerya'da izole edilmiş), tip 4; Duvenhage virüsü (Güney Afrika'da klinik olarak kuduz benzer klinik tablo geliştirmiş olan bir insandan izole edilmiş), tip 5; Avrupa yarasa lyssavirüsü I (Rusya'da insandan izole edilmiş), tip 6; Avrupa yarasa lyssavirüsü II (Finlandiya'da insandan izole edilmiş), tip 7; Avusturya yarasalarından yeni izole edilen lyssavirüsü, olarak gruplaması yapılmıştır(7). Bugün için tip 1 dışında diğer virüslerin, insanlarda gelişen klinik tablolarla ilişkilendirilmesi için yeterli kanıt yoktur. Ancak Mokola virüsünün kuduz karşı aşılama hayvanlarda ölümle sonuçlanan hastalığa neden olduğu gösterilmiştir(7). Avrupa yarasa lyssavirüsü I, Polonya, Danimarka, Finlandiya ve Almanya'da da izole edilmiştir, ayrıca Avrupa yarasa lyssavirüsü II'nin de Avrupa'da yaygın olduğu bilinmektedir(7). Deneysel çalışmalarda insan diploid hücre aşılmasının Avrupa yarasa lyssavirüslerine karşı korunma sağladığı gösterilmiş olmasına rağmen aşılama insanların sadece %73'ünde bu iki virüse karşı antikor geliştiği bilinmektedir(8).

Etkeni ve patogenezi yaklaşık 100 yıl önce belirlenmiş olmasına rağmen kuduz bugün içinde hemen hemen %100 öldürücü olan bir hastalıktır(9).

Hastalık iki farklı epidemiyolojik formda bulunur; birincisi genellikle köpekler ve kedigillerden bulaşmanın esas olduğu ve ön planda gelişmekte olan ülkelerde görülen şeklidir ve ikincisi ise salvalik form olarak adlandırılır, Amerika Birleşik Devletleri örneğinde olduğu gibi, gelişmiş ülkelerde görülen, yarasa gibi çok farklı hayvan türlerinden ve genelde

yaban hayvanlarından, inhalasyon yoluyla da olmak üzere daha az dikkat çekecek yollarla bulaşmanın olduğu şekildedir (10, 11). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1994 yılında dünya genelinde kuduzla ilgili ölümlerin yılda 50000'e yaklaştığını bildirmiştir (1993 yılında WHO 31223 ölüm rapor etmişken yaklaşık 10000 vakada özellikle Çin, Hindistan ve Pakistan'dan rapor edilmemiştir). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ise 1999 yılında ikisi yarasa ısırığına bağlı olduğu kesinleşmiş, diğer ikisi ise şüpheli yarasa teması olan 4 ve nedeni tam olarak açıklanamayan bir vaka olmak üzere toplam 5 kuduz vakası rapor edilmiştir (12 - 13). Sayıların bu kadar farklı olması dikkati çekerken, temas sonrası profilaksi uygulamasına bakıldığında; gelişmekte olan ülkelerde profilaksi ABD'den sadece 10 kat fazla uygulanmaktadır, bu sayı gelişmekte olan ülkelerde temas sonrası profilaksinin yetersiz uygulandığını göstermektedir (14 - 15).

Tüm sıcak kanlı hayvanlar kuduz virüsü ile enfekte olabilirler, ancak Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre hayvanlar kuduz virüsüne karşı aynı oranda hassas değildir (10 - 11). Örneğin kurtlar, ilikiler, çakallar ve yarasalar, hayvanlar arasında en hassas grubu oluştururken, köpekler kuduz hassasiyeti bakımından orta hassas grupta yer alırlar (10 - 11). Ancak köpekler, insanlarla yakın ilişki içinde buldukları için, dünyanın pek çok yöresinde (özellikle gelişmekte olan ülkelerde) hala kuduzun insanlara bulaşmasındaki en önemli araçlardır (10).

Dünya genelinde, kaynak hayvan olarak, köpek %91, kedi %2, diğer evcil hayvanlar %3, yarasa %2, diğer vahşi hayvanlar ise %1'den az oranda sorumlu tutulmaktadır (12). Hastalığın gelişme riski yüzeysel bir yaranın enfeksiyöz salya ile temasında düşükken, enfekte bir kurt tarafından baş boyun bölgesinden ısırılmada ise yaklaşık olarak %100'dür (16). Kaba bir ifade ile, kuduz bir hayvanın enfeksiyöz salyası ile ısırılma ve hafif intakt mukoza yolu ile temas %30-40 oranında enfeksiyonla sonuçlanır.

Kuduz hayvan tarafından ısırılma ve hayvanla temasın dışında inhalasyon ve enfekte dokunun implantasyonu ile de bulaşma gerçekleşebilir (8). Inhalasyon şeklinde bulaşma özellikle kuduz virüsü taşıyan yarasaların yoğun olarak bulunduğu mağaralarda ve kuduz virüsü ile çalışılan laboratuvarlarda gerçekleşebilir (17). Korneal transplantasyon sonrası, transplanta bağlı olduğu gösterilmiş altı kuduz vakası bulunmaktadır (18 - 19). Kuduz virüsü terminal dönemde hastaların kan haricinde, nöronal ve nöral kökenli olmayan tüm dokularında bulunur, bu nedenle açıklanamayan nedenlerle kaybedilen, nörolojik bulguları olan hastaların dokuları transplantasyon amaçlı olarak kullanılmamalıdır (11). İnsandan insana ısırılma dahil bulaşma çok nadirdir (20).

Kuduz virüsünün yara yerine inokülasyonundan sonra santral sinir sistemine ulaşması günler veya haftalar sürebilir. Bu özelliği sayesinde, temas sonrası profilaksi koruyucu olabilmektedir. Virüs yara yerine komşu kas hücrelerinde replike olduktan sonra, asetil kolin reseptörleri aracılığı ile, periferik sinirlere girer. Bu dönemden sonra aşı ve immünglobülin ile hastalığın durdurulması mümkün değildir. Bu basamaktan önceki erken dönemde, virüs G proteinine karşı gelişen virüs nötralizan antikorları sayesinde etkisiz hale getirilebilir. Kuduz virüsü, G proteininin yapısal özellikleri belirli nörotoksinlerle homoloji göstermektedir ve bu benzerlikle asetil-kolin reseptörlerinin -alt ünitesine bağlandığı belirtilmektedir (21 - 22). Bazı araştırmalar virüsün sinir sistemine giriş yapmadan önce kas içerisinde replikasyon yaptığını göstermektedir (8). Periferik sinirler boyunca sentripedal yayılım ile, spinal korttan santral sinir sistemine girer ve beyine doğru hızla ilerler. Bu ilerleme rodentlerde günde 12-24 mm hıza kadar ulaşabilir, büyük olasılıkla bu hız insanlarda çok daha yüksektir (23). Santral sinir sistemine ulaştıktan sonra virüs tersi yönde yayılmaya başlar ve özellikle tükrük bezlerinde olmak üzere hemen hemen tüm dokulardaki sinirlerde replikasyona başlar, böylece tükrükte virüsün atılımı ile enfeksiyon bulaşma halkasını da tamamlar (24). Beyinde ilk tuttuğu bölge limbik sistemdir, bu nedenle eksitabilite ve ajitasyon ortaya çıkar (9 - 11). Ensafalit tablosu daha sonra gelişir, dolayısıyla limbik sistemin tutulduğu dönemde hastanın bilinci açıktır ve diğer ensafalitlerden farklı olarak, eksitabilite ve ajitasyon gelişir (9). Santral sinir sisteminde ensafalit çok yaygın olmasına rağmen nöronal yıkım o oranda yaygın değildir, ölüm büyük olasılıkla santral sinir sisteminde dolaşım, solunum gibi kritik merkezlerin tutulmasına bağlı olarak gelişir (9). İnsanlarda neredeyse %100 mortalitesi olan kuduz, bazı canlı türlerinde abortif şekilde veya klinik tablo geliştikten sonra sekelli veya sekelsiz düzelmeler ile seyredebilir. Örneğin klinik tablonun geliştiği köpeklerde yaklaşık %20 düzelmeye olur (26).

Kuduz virüsüne karşı serolojik cevap, pek çok farklı laboratuvar yöntemi ile gösterilebilir. Fare nötralizasyonu, floresan odak inhibisyonu (FAT), indirek floresan antikor tekniği (IFAT), plak nötralizasyonu, kuduz virüsü ile enfekte hücrelerin immünhidrolizi ve radioimmün veya enzim bağlı immünoassaylar bu amaçla kullanılabilir. İnsanlarda antikorlar geç dönemde, aşı hikayesi olmayanlarda sıklıkla 10. günde tespit edilir ve bundan sonra çok hızlı bir artış gösterir (9). Klinik tablonun ilerleyen dönemlerinde antikor varlığı beyin omurilik sıvısında da gösterilebilir, antikorların kandan beyin omurilik sıvısına (BOS) geçtiklerinde olabilecekleri konsantrasyondan çok daha yüksek konsantrasyonda bulunmaları dikkat çekicidir (7). Aşılama ile BOS

içerisinde antikor oluşumu gerçekleşmez, bu nedenle BOS'ta antikorun gösterilmesi, kuduz için tanısai değer taşır(27 - 28). İlk hafta içinde kuduzdan şüphelenilmediğinde laboratuvar yöntemleri ile tanı konulamaz. Bu nedenle tanı genellikle klinik bulgular ile düşünülür.

Enfeksiyona neden olan suş, konağın genetik yapısı, ısırılan bölgede bulunan iskelet kasındaki nikotinik asetilkolin reseptörlerinin konsantrasyonu, inokülüm miktarı, ısırılma bölgesinin inervasyon derecesi ve ısırılma bölgesinin santral sinir sistemine yakınlığı kuduzda enfeksiyona duyarlılığı belirleyen faktörlerdir. Bu faktörlere de bağlı olarak kuduz hayvan tarafından gerçekleştirilen her ısırılma kuduz ile sonuçlanmaz, aşılınmamış kişilerde kuduz hayvan ısırığı sonrasında kuduzla bağlı mortalite %35-57 arasındadır(29).

Kuduzun klinik tablosu pek çok yönü ile diğer ensefalitlerden farklılık gösterir. Klinik tablo, iki değişik klinik formda gelişebilir ve ensefalitik (furious) ve paralitik (dumb) kuduz olarak adlandırılır. Enfeksiyon geliştikten sonra hastalığın kliniği beş dönemde incelenebilir. Bu dönemler sırasıyla; inkübasyon, prodrom, akut nörolojik, koma, ölüm veya iyileşme dönemi şeklindedir.

I. İnkübasyon Dönemi

Santral sinir sistemi enfeksiyonları içerisinde inkübasyon süresi en değişken olan kuduzdur. Vakaların çoğunda inkübasyon süresi kısmen uzunken (1-3 ay), %10-20 vakada 10-20 gün gibi kısa süreler söz konusudur ve nadiren 1 yıldan daha uzun olabilir. Ancak 7 günden kısa ve 6 yıla kadar olan süreler literatürde sıkça vaka bildirim şekline yer almıştır(29 - 34). Yayınlanan en uzun inkübasyon süresi 19 yıldır(34). İnkübasyon süresinde virüs inokülasyonunun gerçekleştiği vücut bölgesi önem taşır. Ayrıca ısırılma hikayesi alınamayabilir, örneğin 1979-1985 yılları arasında Tayland'da izlenen 707 kuduz vakasının %6'sında ısırılma hikayesi bulunmadığı bildirilmiştir(9). Özellikle kuduzun endemik olduğu yörelerde, farklı temas şekli veya çok önceden gerçekleşen ısırılma kuduzla neden olabilir.

II. Prodrom;

Kuduzun ilk ve erken dönem semptomları virüsün santral sinir sistemine ve dorsal kök ganglionlarına ulaşmasının göstergesidir. Özgül olmayan bu işaretler, ateş, karın ağrısı, gastrointestinal huzursuzluk şeklindedir ve ayrıca bir hayvan tarafından ısırılan ve sonrasında kuduz gelişmeyenlerde de görülür(9 - 19). Bu bakımdan

kuduzdan şüphelenilmesinde veya tanıya yaklaşılmasında yardımcı değildir. Ancak lokal, ısırılma yerindeki veya ısırılan ekstremitedeki, uyuşma, parastezi, karıncalanma ve yanma hissi şeklindeki bulgular kuduz tanısı açısından değer taşır(19 - 24 - 28). Prodromal dönemdeki bu lokal bulgular, önce tüm ekstremiteye ve sonrasında boyna ve yüze doğru yayılım gösterebilir. Nadir olarak lokal bulgular ısırılma bölgesinden çok farklı bir lokalizasyonda gelişebilir, örneğin ayak parmağından ısırılan iki hastanın, uyuşma, karıncalanma ve yanma hissi şeklindeki şikayetlerinin kulak kepçelerinde geliştiği rapor edilmiştir(9). Lokal bulgular ensefalitik ve paralitik kuduz formlarında eşit miktarlarda ve hastaların %16-80'ninde tespit edilebilir(9 - 28).

III. Akut Nörolojik Dönem

Saatler veya birkaç gün içerisinde hastaların klinik bulgular prodromal dönemden akut nörolojik döneme ilerler. Bu döneme giren hastaların yaklaşık 2/3'ü ensefalitik kuduz bulguları gösterirken, kalan 1/3'ü Gullian Barre sendromuna (GBS) benzeyen paralitik hastalık bulgularının özelliklerini taşır(9 - 19). Ensefalitik ve paralitik form altında sırasıyla serebral veya spinal kord ve periferik sinir sistemi bulgularının ön planda oluşuna göre kullanılan terimlerdir. Ensefalitik bulguları taşıyan hastalarda ölüm genellikle klinik bulguların ortaya çıkışını izleyen yedi gün içerisinde (ortalama beşinci günde) gerçekleşirken, paralitik hastalık özellikleri taşıyanlarda bu süre ortalama 13 gündür. Ensefalitik formda da 2-3 haftalık yaşam süreleri bildirilmiştir(9).

A. Ensefalitik Kuduz; kuduzun bu klinik prezantasyonunda ilk gelişen nörolojik bulgu, susama, korku gibi internal veya ışık, ses, gürültü gibi eksternal uyaranlarla gelişen sinirlilik, korku ve telaş halidir. Hastalığın bu evresinde, ateş sabit bulgu olarak sürekli vardır (prodromal dönemde başlayıp devam edebilir veya yeni gelişmiş olabilir) ve ayrıca üç ana bulgu ortaya çıkar. Bunlar:

1. Değişiklikler gösteren bilinç düzeyi; hastanın mental durumu, ilerleyen şekilde ve her seferinde daha ciddi olarak gelişen ajitasyon ve göreceli olarak normal veya depresif haller arasında dalgalanır. Hasta aniden, herhangi bir nedenle uyaran olmadan konfüze, disoriyante olur. İstenmeyen, hoş görülme, saldırganlığa varabilen hareketleri bir veya birkaç dakika süre ve kesilir. Göreceli olarak normal haline döndüğünde bu dönemleri hatırlamayan hastanın her geçen saat içerisinde ajite olduğu süre artar ve iyilik süresi kısalmır. Ajitasyon dönemleri

arasında hasta yorgun ve bitkin düşer , ancak uyarılara cevap verebilir, ancak klinik tablonun ilerlemesiyle bu hali bilinç kaybı ve komaya kadar ilerler.

2. Fobik ve inspiratuar spazm; Hava ve su, bir diğer ifade şekli ile aero ve hidrofobi ensefalitik formda olan tüm kuduz hastalarında gelişir ancak, aerofobi hastalığın her döneminde klinik tabloya eşlik etmez. Fobi, hastanın yüzüne veya göğsüne doğru üfleyerek, bir fan aracılığıyla hava akımı sağlanarak, hatta bir fincan su uzatılarak ortaya çıkartılabilir. Gelişen reaksiyon, yardımcı solunum kaslarının, diyaframın kasılması, boyun fleksiyonu ve ekstansiyonu ile karakterizedir. Nadir olarak opistotonus gelişebilir. Hastalığın erken dönemlerinde daha hafif olan bu işaretler gözden kaçabilir, ancak kliniğin ilerlemesi ile spontan olarak da gelişebilen bu spazmlar hastaya ciddi rahatsızlık ve ağrı verir.

5. Otonomik disfonksiyon; hipersalivasyon hemen her hastada görülen ve preterminal döneme kadar süren bir semptomdur. Yutma güçlüğünden ziyade artmış tükürük oluşumu ön plandadır. Klinik bulguların ilerlemesi ile birlikte pupil düzensizlikleri fark edilebilir. Nörolojik pulmoner ödem, piloereksiyon, aşırı terleme, priapizm ve hatta spontan ejakülasyon görülebilir. Çok nadir vakalar dışında kranial sinir tutulumu gerçekleşmez.

Akut hepatik porfiride, nöropsikolojik bulgular ön planda olabilir, hastaların bilinç seviyesi dalgalanmalar gösterir ve kuduz kliniği ile karışabilir ancak gerek fobik ve inspiratuar spazmların olmaması ve gerekse aile hikayesi, porfinojenik madde alımı, karın ağrısı ve koyu renkli idrar varlığı ayırım yapılmasını sağlar. Ayrıca intoksikasyonlar özellikle atropin ve benzeri madde alımları, alkoliden uzaklaşma sendromu, tetanoz da kuduz ile karışabilecek klinik bulgulara neden olabilir. Aslında tetanozun kuduzla tek benzerliği refleks spazmların ortaya çıkışıdır. Ancak kuduzda spazm daha çok solunum ve yutma kasları ile ilişkili iken tetanozda iskelet kasları daha yoğun olarak refleks arkına katılır(19).

Ensefalitik kuduz düşünüldüğünde, bir diğer akılda tutulması gereken ve ayırıcı tanıda gündeme gelen klinik tablo da, temas sonrası nöral doku aşularının kullanıldığı ülkelerde aşıya bağlı allerjik ensefalomyelitir. Bu istenmeyen yan etki nöral aşının uygulandığı her 400 kişinin birisinde, hastaların %75'inde ilk enjeksiyondan sonraki 6, 14 gün içerisinde gelişir(32 - 33). Fobik ve inspiratuar spazmlar, dalgalanan bilinç düzeyi ve lokal bulgular aşı ilişkili vakalarda yoktur, bu özellikler de aşı başarısızlığı ile aşı yan etkisinin ayırımına olanak tanır.

B. Paralitik kuduz: Ajitasyon ve bilinç değişikliği bulunmadığı için ensefalitik forma göre daha zor tanı alır. Ensefalitik formda görülen ana bulgular kliniğin geç dönemlerinde ve daha hafif olarak gelişebilir. Fobik spazmlar hastaların yarısında görülürken, inspiratuar spazmlar preterminal dönemde hastaların tamamında tespit edilir. Ön planda olan klinik bulgu güçsüzlük ve zayıflıktır, genellikle ısırılan ekstremiteden başlar ve progresif olarak tüm ekstremiteleri ve sonrasında solunum ve farinks kaslarını etkiler. Bilateral fasial paralizi sıktır, özellikle ısırılmanın yüz ve baştan olduğu durumlarda fasial paralizi ve okülomotor paralizi daha sık gelişir. Ancak ısırılma yeri ve kuduzun paralitik veya ensefalitik formda gelişmesi arasında bir ilişki yoktur. Bu özellikleri ile paralitik kuduz sporadik GBS ile karışabilir. Ancak, kuduzda hemen hemen her zaman görülen ve hastalığın ilerlemesi ile şiddetlenen ateş GBS'unda aspirasyon pnömonisi veya benzer bir enfeksiyon komplikasyonu gelişmediği zaman ateş tespit edilmez. Ayrıca, paralitik kuduz hastalarında gelişen kuadriparazilerde prokisimal kasların yoğun şekilde etkilenmesi, derin tendon reflekslerinin kaybı ve üriner inkontinans söz konusu iken GBS'unda özellikle erken dönemde üriner inkontinans beklenen bir bulgu değildir ve ilk olarak distal kaslar etkilenirken, hastalığın ilerlemesiyle proksimal ve distal kasların tutulumu aynı düzeylere ulaşır. Bir diğer yardımcı bulgu da duyu fonksiyonlarının tamamının paralitik kuduz hastalarında normal olmasıdır. Son olarak perküsyon ödemi, prodromal dönemden preterminal döneme kadar tespit edilebilen, göğüs, deltoid ve uyluk üzerine perküsyon yapıldığında kısa süre içerisinde düzelen hafif bir şişliğin oluşmasıdır. Sporadik GBS, ensefalitik kuduzda veya aşı ilişkili vakalarda bu bulgu gözlenmez. Ancak çok ağır kaşeksi , hiponatremisi, hipotiroidizmi veya renal yetmezliği olanlarda tespit edilebilir.

IV. Koma

Kuduz bu döneme ulaştıktan sonra tanı konulması oldukça güçtür. Kuduzun iki klinik formunda farklı süreler içerisinde olmakla beraber benzer koma hali ile sonuçlanır. Solunum düzensizliği, ritim bozukluğu, pupiller bulgular gibi, otonom tutulum bulguları dikkat çekici olabilir. Hastaların %30-60'ında ölümden önceki 6-12 saat içerisinde hematemez gelişebilir(34).

Tedavi

Hastalığın klinik bulguları geliştikten sonra hayat kurtaran veya hayatı uzatan bir tedavi yaklaşımı

bugüne kadar gösterilememiştir. Bugüne kadar kuduz kliniği geliştikten sonra düzeldiği belirtilen literatürde dört vaka bulunmasına rağmen bu hastaların tanıları ile ilgili şüphelerde hala devam etmektedir(9 - 26 - 27). Gerek interferon, gerekse antiviral ajanlarla ve hatta poliklonal ve monoklonal kuduz antikolarıyla yapılmış olan çalışmalar hastalığın seyri ve sonucu üzerinde etkili olmamıştır(35 - 37). Attenüe aşı ile intratekal aşılama, uzun süre önce, kuduz kliniği geliştikten sonra köpeklerde etkili bulunmuş ancak maymunlarda benzer etkisi gösterilememiştir(38 - 39).

Tanı, enfeksiyon hayvanlarda virüs spesifik floresan antikorun beyin dokusunda gösterilmesi ile konur. Kuduz şüpheli olan hayvandan ötanazi ile beyin dokusu istenilen testler için uygun şekillerde alınır. Virüs beyin dokusundan, tükürükten ve "suckling mice"ın diğer dokularından izole edilebilir. Kuduz şüphesi olan insanlarda tanı postmortem ve nadiren de premortem floresan mikroskopıyla boyundan alınmış cilt biyopsisiyle konulabilir(6 - 37). Ayrıca BOS ve tükürükten virüsün izole edilmesi ve aşılama yapılmamış kişilerde serum veya BOS'ta antikor gösterilmesi de tanı koydurucu olur(6).

Enfeksiyon geliştikten sonra mortalitenin hemen hemen %100 olduğu kuduzda temas öncesi ve sonrası profilaksi önem kazanmaktadır. Bundan yaklaşık 100 yıl kadar önce Louis Pasteur ilk aşığı 9 yaşındaki bir çocuk için 1885'te kullanarak kuduzdan aşı ile korunmanın mümkün olduğunu göstererek modern profilaksi çağını açmıştır(2). Sonraki 50 yıl içerisinde Pasteur'ün nöral doku aşısı (nerve tissue vaccine -NTV) etkinlik ve güvenliğinin artırılması için pek çok saflaştırma, dilüsyon ve sterilizasyon işlemlerinde geçirilmiştir. Bundan sonraki aşamada virüs pek çok farklı hayvanın beyin dokusunda üretilecek kimyasal ajanlar ve ultraviyole ışıkla inaktif hale getirilerek hazırlanmış aşılar kullanılmıştır. Bu tip, Semple ve Fuenzalida maymun beyin hücrelerinden hazırlanmış aşılar halen dünyanın bazı ülkelerinde kullanılmaktadır. NTV aşılarının en önemli problemleri koruyuculuğunun istenen düzeye ulaşmaması ve çok yüksek yan etkileridir. 1950 yılında embriyo doku aşıları piyasada kullanılmaya başlamıştır (ördek embriyo aşısı -duck embriyo DEV). Ancak bu aşı ABD'de 1980'lerin başına kadar yaklaşık 25 yıl kullanıldıktan sonra aşılama yapanların belli kısmında zayıf antikor cevabı oluşturduğu ve ciddi yan etkilere yol açtığı için terk edilmiştir. Orjinal DEV artık kullanılmazken saflaştırılmış formu geliştirilmiştir.

Bugün modern aşı çağında, bir çok farklı hücre kültürü aşıları kullanılmaktadır. İnsan diploid hücre aşısı (human diploid cell vaccine -HDCV) temel aşı olarak kabul edilmekte ve diğer aşılarla referans aşı olarak karşılaştırılmaktadır. Bununla beraber HDCV,

üretim yönteminden dolayı çok yüksek fiyatlarla elde edilebilmektedir ve bu nedenle de kuduz profilaksisinde ihtiyacı karşılayacak bir aşı olmakla beraber global kullanımdaki temel aşı olmaktan şimdilik uzak görünmektedir. Klinik kullanımda etkinliği HDCV ile karşılaştırılabilecek saflaştırılmış aşılar bulunmaktadır, bunlardan bazıları; FBKC fetal bovine kidney cell, PCEC primary chick embryo cell, PVRV Vero cell, PDEV embryonated duck eggs ve RVA (rabies vaccine absorbed) fetal rhesus lung cell line, bu aşuların hepsi lisans almış ve etkinlikleri HDCV'ye yakın veya eşdeğer olarak değerlendirilmiş aşılardır.

Kuduz ile Muhtemel Teması Olan İnsanların Değerlendirilmesi; Kuduz ile her muhtemel temas doktor tarafından değerlendirilmeli ve gerekiyorsa daha yetkili kurum ve kişilerle konsülte edilmelidir (Tablo 1).

Kuduz şüphesiyle hastaneye yatırılan kişiler için standart önlemlerin alınması yeterli olur, ancak eğer, şüpheli kişiler tarafından ısırılma veya açık yaraların, müköz membranların tükürük ile kontaminasyonu gerçekleşirse; lokal temizliği takiben immünizasyona hemen başlanmalıdır.

Kontrol Yöntemleri; Çocukların, anneleri, öğretmenleri ve tıbbi personel tarafından tanımadıkları hayvanlarla temasları konusunda eğitilmeleri en önemli noktayı oluşturur. Çocuklara, gerek evcil, gerekse vahşi hayvanları, provake etmeleri ve yakalamaya çalışmalarının sakıncalı olduğu anlatılmalıdır.

Kuduz ancak deri ve müköz membranlardaki açık kesilerden veya yaralardan virüsün girmesi ile bulaşır. Virüs girmemiş veya virüsün bulunduğu materyal kuru ise temas sonrası tedaviye gerek yoktur. Kuduz bir hayvanı sevmek veya kaniyle temas etmek, profilaksi endikasyonu değildir. Lokal veriler kuduz profilaksisinin uygulanmasında önem taşır; örneğin ABD'de tilki, rakun ve yarasalar en önemli kuduz kaynağı olarak dikkati çekerken köpek, inek ve kediler nadiren kaynak olmaktadır. Bunların yanısıra provake edilmeden gerçekleşen ataklar, hayvan beslenirken veya oynarken gerçekleşen ısırıklardan, daha fazla kuduz risk taşır. Düzgün olarak aşılanmış kedi ve köpekler kuduz için minimal risk teşkil ederler(1 - 2 - 6 - 8 - 10).

Temas sonrası profilaksi enfekte olma riski taşıyan evcil ve yabani hayvanlarla ısırılmış herkese önerilmelidir. Isırılma dışındaki temaslar kuduz açısından minimal risk taşırlar ancak ABD'deki 1997 yılında içerisinde görülen 4 kuduz vakasının 2'sinde vektör yarasa olarak değerlendirilmiş (diğer ikisinde yarasa kesin vektör olarak gösterilmiş) ve belirgin bir ısırılma hikayesi alınmamıştır(40). Bu bakımdan temas sonrası profilaksi açık yaralı olan, tırmalanma

Tablo 1: Kuduz İle Temas Sonrası Profilaksi

Hayvan	Hayvanın Değerlendirilmesi ve İzlenimi	Temas Sonrası Profilaksi Önerileri
Evcil köpekler ve kediler	Sağlıklı ve 10 günlük gözlem periyodu için uygun	Profilaksiyi yalnızca hayvanda kuduz bulguları gelişirse ver*
	Kuduz veya kuduz şüphesi**	Hemen aşıla ve HRIG ver
	Bilinmiyor (kaçmış)	Halk sağlığı görevlileri ile ilişki kur
Kokarcalar, rakunlar, yarasalar, tilkiler ve diğer etoburların çoğu, dağsıçanları	Coğrafi bölgede kuduz olmadığı bilinmedikçe veya laboratuvar testleriyle hayvanın kuduz olmadığı kanıtlanmadıkça kuduz kabul et	Hemen aşıla ve HRIG ver
Çiftlik hayvanları, dağ gelincikleri, kemiriciler, tavşanlar, yabani tavşanlar	Aynı aynı değerlendirir	Halk sağlığı görevlileri ile ilişki kur. Sincapların, hamsterlerin, kobayların, sıçanların, farelerin, diğer kemiricilerin, tavşanların ve yabani tavşanların ısırıkları asla kuduz tedavisi gerektirmez.

* 10 Günlük gözlem periyodu boyunca köpek veya kedide kuduzun ilk belirtisi görüldüğünde HRIG verilmeli ve aşıya başlanmalıdır. Semptomatik hayvan hemen insani yöntemlerle öldürülmeli ve kuduz araştırılmalıdır.

** En kısa sürede hayvan insani yöntemlerle öldürülmeli ve kuduz araştırılmalıdır. Hayvanın gözlenmesi (holding periyod) önerilmez. Hayvanda kuduz için immünflöresan test negatif bulunursa aşılama kesilir.

hikayesi bulunanlara ve kuduz şüphesi olan hayvanı tükürüğü, enfekte olma ihtimali olan vücut sıvısı veya dokularla (beyin dokusu) mukozal teması olduğunu belirten herkese yapılmalıdır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde kuduz vektörü olarak yarasalar ilk sırayı aldığı ve yarasa ısırığının her zaman fark edilemediği ve yarasa dışısındaki virüsün inhalasyon yoluyla alınma ihtimali olduğu için, eğer uyuyan bir kişinin, bir çocuğun, intoksikasyon bulguları olan veya mental retarde kişilerin odasında yarasa bulunursa, ısırılma veya fiziksel temas tam olarak gösterilemese dahi temas sonrası profilaksi önerilmektedir(6).

Temas sonrası profilaksi, kuduz veya kuduz şüphesi olan insan tarafından ısırılma, tirmalanma ve enfekte olma ihtimali olan vücut sıvıları ile mukozal veya açık yara yoluyla temas sonrasında uygulanmalıdır. Bununla beraber korneal transplant

ile gelişen 4 kuduz vakası dışında insan kaynaklı kuduz bilinmemektedir(9). Enfekte kişilerle sosyal temas, dokunma veya enfekte olmayan sıvılar veya dokularla (idrara, gaita) temas, enfeksiyon riski açısından temas olarak değerlendirilmez ve profilaksi endikasyonu oluşturmaz(8).

Şüpheli Hayvanların Bakımı: Bir insanı ısıran sağlıklı bir köpek veya kedi izole edilmeli ve 10 gün süre ile, mümkün olduğu kadar doğal ortamında gözlenmelidir. Hayvanı küçük bir yere kapatmak, ortaya çıkabilecek saldırganlık bulguları nedeni ile yanlış tanımlara neden olabilir. Bu süre içerisinde aşı önerilmez. Herhangi bir bulgu çıktığında hayvan bir veteriner tarafından değerlendirilmelidir, kuduz ile uyumlu ise uygun bir şekilde öldürülmelidir ve başı ayrılıp, soğuk ortamda deneyimli bir laboratuvara gönderilmelidir. Hayvanın daha önceden aşılanmış olması ötanazi gereksinimini ortadan kaldırmayabilir.

Tablo 2: Temas Sonrası Kuduz Profilaksisi		
Aşı Durumu	Tedavi	Uygulama*
Aşısız	Lokal yara temizliği İnsan kuduz immünglobülini (HRIG) Aşı	Bütün temas sonrası tedavi uygulamaları, mümkün olan en kısa zamanda yaranın sabun ve su ile temizlenmesi ile başlamalıdır. 20 IU/kg. uygulanabilecek dozun tamamı yara içine ve çevresine tatbik edilmeli, doz çok fazla ise aşının yapıldığı yerden farklı bir anatomik bölgeye yapılmalıdır. Aşı için kullanılan enjektör HRIG için kullanılmalıdır. 1.0 ml human diploid cell vaccine (HDCV), rabies vaccine adsorbed (RVA) veya purified chick emryo cell culture (PCEC) aşılarından birisi deltoid** kasına intramüsküler olarak 0, 3, 7, 14, 28 günlerde yapılmalıdır.
Daha önce aşılanmış***	Lokal yara temizliği Aşı	Bütün temas sonrası tedavi uygulamaları, mümkün olan en kısa zamanda yaranın sabun ve su ile temizlenmesi ile başlamalı ve HRIG uygulanmamalıdır. 1.0 ml HDCV, RVA veya PCEC im (deltoid kas içerisine) 0 ve 3. günlerde yapılmalıdır.

* Temas sonrası aşı ve immünglobülin uygulaması,

** Aşı uygulaması mutlaka deltoid kas içerisine yapılmalıdır.

*** Temas öncesi veya başka bir temas nedeni ile aşılanmış olanlar.

İnsanlara kuduz bulaştırabilecek diğer vahşi hayvanlarla ısırılma durumunda lokal sağlık kuruluşları ve gerekirse Sağlık Bakanlığı ile temasa geçilmeli, kuduz riski değerlendirilmeli, eğer o tür için kuduz patogenezi tam olarak biliniyorsa hayvan gözlenmeli ancak genellikle seçilecek yol hayvanın ötanazisi yol ile elde edilen beyin dokusunun uygun laboratuvarında incelenmesi olmalıdır. Eğer floresan antikor yöntemi ile beyin dokusu incelenmesi negatif sonuç verirse, ısırılan kişinin aşılanmasına gerek yoktur.

Temas Sonrası Tedavi: Kuduz ile temas şüphesi olan kişilere uygulanacak tedavi üç ana başlıkta toplanabilir (Tablo 2);

1. Lokal yara tedavisi,
2. Pasif immünizasyon,
3. Aşı

1. Lokal yara tedavisi: Temas sonrası tedavide acil yapılması gereken virüsün nöral dokulara girişinin engellenmesidir. Uygun ve doğru lokal tedavi, tüm ısırılma, tırmalanmalar için, virüs yara yerinde değişik süreler kalabileceği için temel gerekliliktir. Yaranın su ve sabun ile acilen iyice yıkanması kuduzdan korunmada en etkili yöntemdir. Gerekli durumlarda tetanoz profilaksisi ve bakteriyel enfeksiyonlar için antimikrobiyal tedavi de uygulanmalıdır. Kuarteryal amonyumlu bileşikler (zefiran gibi) sabuna karşı daha üstün değildir. Yara derinse su ve sabun "flushing" (birden akıtarak, jet akım) tarzında uygulanmalıdır, yani solüsyon kateter veya enjektör ile yara içerisine basınçlı olarak verilmelidir. Genel olarak kuduz ihtimali olan

Tablo 3: Temas sonrası kuduz aşısı uygulama şeması

Uygulama	Veriliş Yolu	Doz Sayısı	Doz	Günler								
				0	3	7	14	21	28	30	90	91
WHO	im	6	1 ml	x	x	x	x		x		x	
CDC	im	5	1 ml	x	x	x	x		x			
2-1-1	im	3	1 ml	2 doz		1 doz		1 doz				
Cilt içi	id	4	0,1 ml (8 ayrı yerden)									
			deltoid	2 doz		2 doz			1 doz			1 doz
			supra skapular	2 doz		2 doz						
			uytük	2 doz		2 doz						
Cilt içi	id	5	0,1 ml (Değişik yerlere)	2 doz	2 doz	2 doz				1 doz	1 doz	

yararın dikilmesi, virüsü derin dokulara inököle etme ihtimali nedeniyle önerilmez(9). Ancak geniş yaralar, kozmetik faktörler ve bakteriyel enfeksiyon riski nedeniyle sütür gerekebilir, bu durumda iğnenin batırılacağı her bölgeye, işlemiden hemen önce 0,1 ml HRIG (human rabies immunglobulin, insan kuduz immunglobülini) enjekte edilmesi önerilir(9).

2. **Pasif immünizasyon:** Bu amaçla kuduz immunglobülini kullanılır, insan kuduz immunglobülini tercih edilir (HRIG), ayrıca hayvan kuduz immunglobülini de mevcuttur (ARG). İdeal tedavi için lokal temizlik tam olarak gerçekleştirildikten sonra immünoprofilaksi ve aktif immünizasyonun (aşılama) birlikte yapılmasıdır (aşı ile aktif antikor cevabı ortaya çıkıncaya kadar yeterli antikor düzeyi sağlamak için). Aşı ile immunglobülinin birlikte kullanılmadığı tek durum kişinin daha önceden aşılanmış olması halidir, bu durumda HRIG uygulanması gereksizdir. Profilaksi mümkün olan en kısa sürede yapılmalıdır, ilk 24 saat içinde başlanması tercih edilir, ancak gecikme durumunda aşının ilk dozundan sonra 7. (ilk 7 gün içinde) güne kadar uygulanabilir(8 - 11). Aşının bulunmadığı durumlarda HRIG hemen yapılmalı ve aşı sonradan uygulanmalıdır. Hem aşı hem de HRIG hemen uygulanmazsa, uygun olan en kısa zaman içerisinde ikisinde temas ile tedavi arasındaki zamana bakılmaksızın uygulanmalıdır. HRIG için önerilen doz 20 IU/kg

şeklinde(8). 1998 yılının Şubat ayından itibaren dozun tamamının yara içerisine ve etrafına yapılması önerilmektedir(41). Eğer yapılacak (hesaplanmış) olan immunglobülin volümü çok fazla ise (örneğin çok küçük yaralarda) yara içine ve etrafına yapılabilecek olan maksimum miktar yapılır ve kalan kısmı aşının yapıldığı anatomik bölgeden daha farklı bir bölgeye ve ayrı enjektör ile uygulanır. Ayrıca önerilen dozdan fazla uygulanması aşının etkinliğini azaltacağı ve daha fazla antikor düzeyi sağlamayacağı için kullanılmamalıdır. HRIG, daha önceden temas sonrası profilaksisi almış olanlara, temas öncesi aşılanmış kişilere, önerilmez.

3. **Aşı:** İnsan diploid hücre aşısı (HDCV) veya rhesus diploid hücre aşısı, absorbe kuduz aşısı (RVA), intramüsküler olarak deltoid kasa 1 ml tedavinin ilk gününde ve 3, 7, 14, ve 28. günlerinde uygulanır (ABD rejimi, bazı Avrupa ülkelerinde 90. günde 6. doz uygulanır)(8) (Tablo 3). Biz kendi kliniğimizde 5 dozluk tedavi rejimini uygulamaktayız. Genel olarak HDCV uygulamalarından sonra serolojik olarak kuduz antikorü bakılmasına gerek yoktur, ancak immünkompresimise kişilerde serolojik testlere ihtiyaç duyulabilir. 2-1-1 (ilk doz 2 ml) şeması ile 0,5 IU/ml'lik antikor düzeyi 7. gün civarında sağlanabilir. İlk iki doz (1'er ml olarak her iki deltoid kas içerisine intramüsküler yolla uygulanır) Aşağıdaki risk faktörleri varsa 2-1-1 şeması önerilmektedir(8 - 11).

Tablo 4: Temas öncesi aşılama			
Veriliş Yolu	Aşı	Doz	Günler
İntramüsküler	HDCV	1 ml	0, 7, 21 veya 28
	RVA		
İntradernal	HDCV	0,1 ml	0, 7, 21 veya 28

- Temas sonrası tedaviye başlamada 24 saatten daha uzun gecikme
- HRIG uygulanamaması,
- Özellikle baş, boyun, kol, el parmakları gibi yüksek riskli bölgelerde çok sayıda yaralar olması,
- Yara bakımının yeterli yapılmaması,
- İmmün yetmezlikli hastalar (alkolikler, ağır malnütrisyonlular, immünsüpresif ilaç alanlar ve diyabet gibi kronik hastalığı olanlar Aşı mutlaka intramüsküler olarak uygulanmalıdır, subkütan uygulama temas sonrası profilaksi için önerilmez (bazı ülkelerde uygulama kolaylığı ve maliyet nedeni ile tercih edilmektedir). Yetişkinlerde yapılan çalışmalarda gluteal bölgeye uygulanan aşının deltoid kas içine yapılan aşı ile karşılaştırıldığında antikor cevabının daha az olduğu görülmüştür, bu nedenle yenidoğanlar ve erken süt çocukluğu dönemindeki bebekler haricinde (bu yaş grubunda aşı uygulamalarının uyulmuş anterolateral kısmına yapılmasını önerilmektedir) deltoid kasa intramüsküler enjeksiyon yapılması önerilir(8).

HDCV'ye bağlı yan etkiler: Diğer aşılarla karşılaştırıldığında HDCV'ye bağlı yan etkiler belirgin şekilde azdır ve primer olarak yetişkinlerde görülmektedir. Çocuklarda yan etkiler daha nadirdir. Ağrı, eritem, kaşıntı ve şişlik gibi lokal reaksiyonlar yetişkinlerin %25'inde, baş ağrısı, bulantı, karın ağrısı, myalji ve isteksizlik gibi sistemik şikayetler ise yetişkinlerin %20'sinde görülmektedir(8). Ayrıca Guillian-Barre Sendromu benzeri 12 hafta içinde sekelsiz olarak düzelen tablo, fokal, subakut, santral sinir sistemi şikayetleri bir kaç vakada HDCV sonrasında rapor edilmiştir(9). Yaklaşık olarak HDCV sonrasında santral sinir sistemi şikayetleri 150000'de bir görülmektedir(8). Rapel doz olarak uygulanan HDCV'den 2-21 gün sonrasında immünkompleks benzeri reaksiyon görülebilir. Reaksiyon; ürtiker, artralji, artrit, anjiödem, bulantı, kusma, ateş ve kırgınlık şeklinde ortaya çıkabilir. Bu reaksiyonlar hayatı tehdit edici boyutlara genellikle ulaşmaz. Son araştırmalar rapel doz uygulanan yetişkinlerin %6'sında benzeri reaksiyonların ortaya çıktığını göstermektedir(8). Primer aşılama ve çocuklarda

bu tip reaksiyonlar çok daha nadirdir. HDCV'ye karşı aşırı allerjik reaksiyon verenlerde aynı protokol dahilinde RVA kullanılabilir.

Gebelik bu aşıların temas sonrasında kullanılması için kontrendikasyon teşkil etmez(42).

NTV kullanımı ABD'de lisans almamıştır, dünyada bazı ülkelerde kullanılmaktadır(6 - 41). Bu preparatlarla nöroparalitik reaksiyonlar 2000 ile 8000'de bir görülmektedir ve myeline karşı hassasiyet gelişimine bağlanmaktadır. Bu aşıların kullanımı sırasında nöroparalitik veya menenjal reaksiyonlar gelişirse immünizasyona ara verilmelidir, tedavide sadece hayatı tehdit eden durumlarda steroid (deney hayvanlarında kuduz riskini artırmaktadır) denenebilir.

HDCV ve RVA'ya bağlı yan etkilerin çok nadir olması temas öncesinde profilaksiyi gündeme getirmiştir. Veterinerler, hayvan bakıcıları, bazı laboratuvarlarda çalışanlar, kuduzun yaygın olduğu yöredeki çocuklar ve bu yörelere seyahat edecekleri gibi yüksek risk altındaki kişilere temas öncesi kuduz profilaksisi önerilebilir. Ayrıca doğa gezginlerine, mağara araştırmacılarına da uygulanması önerilmektedir. Temas öncesi aşılama için RVA (sadece intramüsküler 1 ml) ve HDCV (intramüsküler 1 ml veya subkütan 0,1 ml) 0, 7, 21-28. günlerde üç doz olarak önerilmektedir(8). Gerek intramüsküler, gerekse subkütan uygulama deltoid kas bölgesine kas içerisine ve cilt içerisine yapılır. Bu şekilde aşılama eğer uygun koşullarda yapılırsa tüm aşılananlarda serolojik cevap oluşmasını sağlar bu bakımdan aşı sonrası serolojik değerlendirme yapılmasına gerek yoktur (Tablo 4).

Klorokin ve benzeri antimikrobiyal ilaç alanlara HDCV intramüsküler yolla uygulanmalıdır. Subkütan uygulama ile kuduz vakası bu ilaçları kullanan bir vakada rapor edilmiştir(8). Temas öncesi profilaksi subkütan olarak, malarya profilaksisi alan kişiye uygulanmışsa serolojik olarak kuduz antikoruna bakılması uygun olacaktır.

Sürekli olarak yüksek risk altındaki kişilerde 6 ayda bir, sık karşılaşma ihtimali olanlarda 2 yılda bir serum antikor seviyesi tayini ile rapel doz gerekliliği belirlenmelidir(8). HDCV rapel doz olarak uygulandığında %6 reaksiyon görüldüğü için serolojik

değerlendirme yapılmalıdır. CDC ("center of disease control and prevention") 1:5 floresan fokus inhibisyonu ile viral nötralizasyonu ve üzerini, WHO ise 0.5 IU/mL ve üzeri antikor titresini yeterli görmektedir(41).

Tüm kuduz vakaları ve şüpheli temas vakaları lokal sağlık kurumlarına (İl Sağlık Müdürlüklerine) bildirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Baer GM, Bellini WJ, Fishbein DB. Rhabdoviruses. In Fields BN, Knipe DM (Eds). Virology 2nd Ed NewYork Academic Press, 1990; 883-930.
2. Kaplan C, Turner GS, Warrell DA. Rabies: the facts (2nd ed.) Oxford: Oxford University Press 1986.
3. Wiktor TJ, Gyorgy E, Schlumberger HD, et al. Antigenic properties of rabies virus components. J Immunol 1973; 110: 269-76.
4. Gaudin Y, Ruigrok R, Tuffereau C, et al. Rabies virus glycoprotein is trimer. Virology 1992; 187: 627-32.
5. Xiang ZQ, Knowles BB, McCarrick JW, Ertl HCJ. Immune effector mechanism required for protection to rabies virus. Virology 1995; 214: 398-404.
6. Smith JS. New aspects of rabies with emphasis on epidemiology, diagnosis, and prevention of the disease in the United States. Clin Microbiol Rev 1996; 9: 166-76.
7. Foggin CM, Swanepoel R. Rabies in Africa with emphasis on rabies related viruses. In Koprowski H, Plotkin SA (Eds) World's Debt to Pasteur. New York, Alan R Liss, 1985, pp 219-34.
8. Plotkin SA, Rupprecht CE, Koprowski H. Rabies vaccine. In Plotkin SA, Orenstein WA (Eds). Vaccines (3rd ed.) Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1999, pp 743-66.
9. Hemachudha T. Rabies. In Ross LK (Ed) Central Nervous System Infectious Diseases and Therapy. New York Marcel Dekker 1997, pp 573-600.
10. World Health Organization. World survey of rabies 28. WHO/Rabies/94.210, 1992.
11. World Health Organization. 8th report of the WHO Expert Committee on Rabies. Technical Report Series No 824 Geneva, 1992
12. World survey of rabies, 1997. Wkly Epidemiol Rec. 1999; 74: 381-4.
13. Center of Disease Control and Prevention Morbidity and Mortality Weekly Report Human Rabies —California, Georgia, Minnesota, New York, and Wisconsin, 2000; 2000: 49: 1111-4.
14. Dreesen DW. A global review of rabies vaccines for human use. Vaccine 1997; Supp Spring: S2-S6.
15. Lontai I. Rabies Prevention: Current situation in southeast and central Europe Almere Reed Elsevier 1997.
16. Kanra G, Ceyhan M, Kara A. Kuduz aşıları. Katkı; 1998; 19: 243-52.
17. Anderson LJ, Nicholson KG, Tauxe RV, Winkler WG. Human rabies in the United States, 1960 to 1979: epidemiology, diagnosis, and prevention. Ann Intern Med 1984; 100: 728-35.
18. Anderson LJ, Williams LP, Layde JB, Dixon FR, Winkler WG. Nosocomial rabies: investigation of contacts of human rabies cases associated with a corneal transplant. Am J Public Health 1984; 74: 370-2.
19. Fishbein DB, Robinson LE Rabies. N Engl J Med 1993; 329: 1632-8.
20. Remington PL, Shope T, Andrews J A recommended approach to the evaluation of human rabies exposure in an acute-care hospital. JAMA 1985; 254: 67-9.
21. Lentz TL, Wilson PT, Hawrot E, Speicher DW. Amino acid sequence similarity between rabies virus glycoprotein and snake venom curaremimetic neurotoxins. Science 1984; 226: 847-8.
22. Bracci L, Antoni G, Cusi MG, et al. Antipeptide monoclonal antibodies inhibit the binding of rabies virus glycoprotein and alpha-bungarotoxin to the nicotinic acetylcholine receptor Mol Immunol 1988; 25: 881-8.

23. Tsiang H. Pathophysiology of rabies virus infection of the nervous system. *Adv Virus Res* 1993 ;42: 375-412.
24. Smith JS. New aspects of rabies with emphasis on epidemiology, diagnosis, and prevention of the disease in the United States. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 166-76.
25. Fekadu M. Pathogenesis of rabies virus infection in dogs. *Rev Infect Dis* 1988; 10 (Suppl 4): S678-83.
26. Hattwick MA, Weis TT, Stechschulte CJ, Baer GM, Gregg MB. Recovery from rabies. A case report. *Ann Intern Med* 1972;76: 931-42.
27. Porras C, Barboza JJ, Fuenzalida E, Adaros HL, Oviedo AM, Furst J. Recovery from rabies in man. *Ann Intern Med* 1976; 85: 44-8.
28. Hemachudha T. Rabies In Vinken PJ, BruynGW, Klawans HL. *Handbook of Clinical Neurology*. Revised series. Amsterdam Elsevier Science Publishers, 1989; pp 383-404.
29. Smith JS, Fishbein DB, Rupprecht CE, Clark K. Unexplained rabies in three immigrants in the United States. A virologic investigation. *N Engl J Med* 1991; 324: 205-11.
30. Hemachudha T, Chutivongse S, Wilde H, Phanuphak P. Latent rabies. *N Engl J Med* 1991; 324: 1890-1.
31. McColl KA, Gould AR, Selleck PW, Hooper PT, Westbury HA, Smith JS. Polymerase chain reaction and other laboratory techniques in the diagnosis of long incubation rabies in Australia. *Aust Vet J* 1993; 70: 84-9.
32. Hemachudha T, Phanuphak P, Johnson RT, Griffin DE, Ratanavongsiri J, Siriprasomsup W. Neurologic complications of Semple-type rabies vaccine: clinical and immunologic studies. *Neurology* 1987; 37: 550-6.
33. Hemachudha T, Griffin DE, Giffels JJ, Johnson RT, Moser AB, Phanuphak P. Myelin basic protein as an encephalitogen in encephalomyelitis and polyneuritis following rabies vaccination. *N Engl J Med* 1987; 316: 369-74.
34. Kureishi A, Xu LZ, Wu H, Stiver HG. Rabies in China: recommendations for control. *Bull World Health Organ* 1992; 70: 443-50.
35. Sawyer LA. Antibodies for the prevention and treatment of viral diseases. *Antiviral Res* 2000; 47: 57-77.
36. Wilkerson JA. Rabies update. *Wilderness Environ Med* 2000; 11: 31-9.
37. Plotkin SA. Rabies. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 4-12.
38. Baer GM, Shaddock JH, Williams LW. Prolonging morbidity in rabid dogs by intrathecal injection of attenuated rabies vaccine. *Infect Immun* 1975;12: 98-103.
39. Warrell MJ, Ward GS, Elwell MR, Tingpalapong M. An attempt to treat rabies encephalitis in monkeys with intrathecal live rabies virus RV 675. Brief report. *Arch Virol* 1987; 96: 271-3.
40. Center of Disease Control and Prevention Morbidity and Mortality Weekly Report Human Rabies -Texas and New Jersey, 1997. 1998; 1: 1-5.
41. American Academy of Pediatrics. In: Peter G, ed. 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 24th ed. Elk Grove Village, IL 2000.
42. Kanra G, Kara A. Gebelikte immünizasyon. *Katkı* 1998; 19: 341-50.

Yeme bozuklukları

Dr. Elif Kabakçı¹, Dr. Başaran Demir²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Psikiyatri Anabilim Dalı Uzman Doktoru, Klinik Psikolog¹, Yardımcı Doçenti²

Psikiyatrik bozukluklar içerisinde, mortalite ve morbidite değerleri bakımından riskli bir hastalık grubu yeme bozukluklarıdır. Genellikle yeme bozukluğu hastaları başka bir tıbbi sorun ortaya çıkmadığı sürece tedaviye başvurmamaları için hastalığın erken tanınip, hastaların hızla psikiyatrik tedavilere yönlendirilmeleri çok önemlidir. Bu yazıda, yeme bozukluklarından anoreksiya nervoza ve bulimia nervoza tanıtılacak ve tedavi ilkeleri üzerinde durulacaktır.

Tanım

Anoreksiya nervoza (AN), yiyecek ve kilo ile aşırı uğraş, kilo almaktan duyulan yoğun korku, ve amenore ile seyreden bir hastalıktır. Şişmanlamaya karşı duyulan korku yüzünden yeme miktarı ileri boyutlarda kısıtlanmıştır. Hastalar, katı diyet programlarına ek olarak olağan dışı ölçülerde egzersiz yaparak kilo vermeyi amaçlarlar (restriktif tip). Bir grup anoreksik hasta ise, kısıtlı diyet uygulamakla birlikte, zaman zaman kontrollerini kaybederek aşırı yeme nöbetleri yaşarlar ve bu nöbetlerin ardından kilo almayı engellemek için kusma, laksatif ve diüretik ilaçlar kullanma gibi davranışlar gösterirler (bulimik tip) (1).

Bulimia, terim olarak, kısa bir süre içerisinde, normal bir insanın yiyemeyeceği kadar çok miktarda yiyeceğin tüketildiği yeme nöbeti anlamına gelir. Bu sırada kişide hakim olan duygular yeme üzerindeki kontrolün kaybedilmiş olmasına bağlı olarak suçluluk, utanç ve öfke duygularıdır. Tanım olarak Bulimia, önceleri yalnızca bir seferde ve kısa bir süre içerisinde alınan kalori miktarı ile belirlenirken, son yıllarda alınan kalorienin miktarından çok, yeme üzerinde kontrolü kaybetmiş olma duygusunun belirleyici olması gerektiği vurgulanmaktadır(1). Bir belirti olarak bulimia, anoreksiya nervoza seyri sırasında görülebileceği gibi, "normal" ya da "normal üstü" kiloya sahip kişiler arasında da görülebilir. Eğer bu duruma kilo ve beden biçimi ile aşırı uğraş, kalori alımını engellemek için kusma ve/veya laksatif,

diüretik ilaç kullanımı ya da aşırı egzersizler de ekleniyorsa ortaya çıkan sendrom bulimia nervoza (BN) olarak adlandırılır.

Farklı yeme bozuklukları oldukları halde, anoreksiya nervoza ve bulimia nervoza için ortak olan nokta, her iki bozuklukta da hastaların benlik değerlerinin kendi kiloları ve beden yapıları ile doğrudan bağlantılı olmasıdır. Her iki hasta grubu da ancak zayıf oldukları sürece kendilerine olumlu birtakım özellikler atfedebilirler ya da kendilerini başkaları tarafından "beğenilir" olarak algılayabilirler. Yeme bozukluklarının, psikiyatrik sınıflandırma sistemlerinde bir tanı kümesi olarak yer almaları 1970'li yıllarda olmuştur. Bu tarihlerden günümüze kadar, tanı kriterlerinde önemli bazı değişiklikler yapılmış olmakla birlikte hem AN hem de BN hastalarında kilo almaya ilişkin aşırı korku duyma ve benlik değerinin kilo ve beden yapısı ile olan bozuk bağlantısı temel bir ölçüt olarak yerini korumuştur(2).

Epidemiyoloji

Yeme bozuklukları ile ilgili epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarını yorumlarken karşılaşılan en büyük zorluk, bu rahatsızlıklarla ilgili tanı kriterlerinin zaman içinde önemli bir değişikliğe uğramış olmasıdır. Avrupa ülkelerinde yapılan bir çalışmada anoreksiya nervozanın genç kadınlar arasındaki prevalansı % 0.28 olarak bulunmuştur. İnsidans için ise yüzbinde 14.6-19.2 arasında değişen değerler bildirilmektedir(1). Orta ve yüksek sosyokültürel düzeylerde yeme bozukluklarının daha sık görüldüğü ileri sürülmektedir.

Ergen ve yetişkin kadınlar arasında bulimia nervoza prevalansı %1 olarak bildirilmiştir. Kısmi sendromlar da hesaba katıldığında bu oran % 5-10 arasında değişmektedir. İnsidansı ise yılda yüzbinde 11.4 olarak bildirilmiştir. Yeme bozukluklarının son yıllarda insidans oranlarında bir artış olması dikkat çekicidir.

Yeme bozuklukları kadınlarda erkeklere oranla 10-20 kat daha fazla görülmektedir. Başlangıç yaşı anoreksiya nervoza için genellikle 14-18 dir. Seyrek olarak ergenlik öncesi kızlarda ya da menopoz sonrası kadınlarda da ortaya çıktığı bildirilmektedir. Bulimia nervoza için başlangıç yaşı genellikle 18-19 dur.

Önceleri, yeme bozukluklarının sadece sanayileşmiş Batılı ülkelere ait bir hastalık olduğu düşünülürken, bugün, bu rahatsızlıkların aslında Doğulu toplumlarda da nadir olmadıkları öne sürülmektedir. Batının iş sahibi, başarılı, cazibeli ve zayıf "ideal kadın" figürünün toplum katmanları içerisinde "model" olarak algılanması yeme bozukluklarının yaygınlığının artmasında önemli bir etkidir. Bu nedenle, son yirmi otuz yılda hastalığın yaygınlığında bir artma olduğu tahmin edilmektedir.

Etiyoloji

Günümüzde AN ve BN'nin patogenezi henüz bilinmemektedir. Hem psikolojik hem de biyolojik değişkenlerin hastalığa zemin hazırladığı ve belirtilerin ortaya çıkmasından sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. Buna göre, genellikle hastalığı başlatan uyaran, diyet yapmaktır(3). Ancak, masum bir ergen diyeti gibi başlayan hastalık psikolojik ve fizyolojik pekiştiricilerle, bir kısır döngü halinde ilerler, ağırlaşır (4). Her iki rahatsızlık ile ilgili elde edilen biyolojik bulgular ve psikolojik açıklama çabaları aşağıda sunulmuştur.

i. Biyolojik Faktörler

Yeme bozukluklarının oluşumunda kültürel değişkenlerin ya da yetiştirme özelliklerinin bir rolü olduğu açıktır. Ancak çalışmalar, hem AN hem de BN'nin oluşumunda genetik yapının da büyük bir payı olduğunu göstermektedir. Geniş ölçekli bir aile çalışmasında AN hastalarının kızkardeşleri ve annelerinde hastalığın % 4 oranında görüldüğü bildirilmektedir. Bu oran, genel popülasyon için bildirilen değerlerin sekiz katıdır. Eğer hastalığın subklinik görünümü de hesaba katılırsa oranın daha da büyüdüğü kaydedilmektedir (5). Monozigot ikizler üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda, eş hastalanma oranı AN için % 50-90, BN için 35-50 değerleri arasında değişmektedir. Ayrıca, AN'lı ikizlerin diğer kardeşlerinde BN prevalansı da yüksek bulunmuştur (6). Bu da, her iki yeme bozukluğu arasında genetik olarak ortak bazı öğelerin olduğunu düşündürmektedir.

Bilindiği gibi antidepressan ilaçlar santral sinir sisteminde norepinefrin ve serotonin aracılığıyla gerçekleşen iletimi artıran ilaçlardır. Başta BN olmak üzere, yeme bozukluklarında antidepressan ilaçların olumlu birtakım etkilerinin bildirilmesi dikkatlerin

bu monoaminlerin üzerinde toplanmasına neden olmuştur. Pek çok çalışmada AN ve BN hastalarında hem santral hem de periferik norepinefrin aktivitesinin azaldığı saptanmıştır (7). Ancak, uzun süren açlıkların ardından normal kişilerde de norepinefrin aktivitesinin azaldığına dair güçlü bulgular bulunmaktadır. Dolayısıyla yeme bozukluğu hastalarında görülen bu bulgunun klinik tablonun bir nedeni olmaktan çok bir yan fenomeni olma olasılığı daha yüksektir.

Bir serotonin metaboliti olan 5-hidroksiindolasetik asit'in (HIAA) AN ve BN hastalarının beyin omurilik sıvılarında (BOS) azalmış olduğu bulunmuştur (8). Gene aynı hasta gruplarında serotonerjik ilaçlara karşı plazma prolaktin yanıtının azalmış olduğuna dair bulgular da bulunmaktadır(8). Bu bulgular AN hastalarında serotonin aracılığıyla gerçekleşen iletimde bir azalma olduğunu düşündürmektedir. İlginç bir şekilde, her iki grup için de geçerli olmak üzere, uzun süreli izlem sırasında normal kilonun yakalanması durumunda BOS HIAA düzeylerinin bu kez normalin üzerinde seyretme eğiliminde olduğu bulunmuştur(9). Tüm bu bulgular hastaların "kontROLSÜZ" dönemlerinde santral sinir sistemi serotonin aktivitesine ilişkin işaretlerde bir azalma olduğunu, ancak, "aşırı kontrol" dönemlerinde ise serotonin aktivitesinde belirgin bir artış olduğunu düşündürmektedir.

Gerek AN gerekse BN hastalarında pek çok nöroendokrin bozukluk klinik tabloya eşlik etmektedir. Hipotalamo-hipofizer-gonadal ve hipotalamo-hipofizer-adrenal yollardaki değişiklikler, tiroid bezi ve büyüme hormonu salınımındaki değişiklikler bunlar arasındadır(10). İzlem çalışmalarında bu nöroendokrin değişikliklerin büyük ölçüde "durumsal" değişiklikler olduğu ve hastaların toparlanma sürecinde normale döndükleri saptanmıştır(10). Son on yıl içerisinde gerçekleştirilen çalışmalar bu karmaşık hormonal değişikliklerin kilit aşamalarında nöropeptid yapıdaki ileticilerin önemli bir rolleri olduğunu göstermiştir. Ayrıca, nöropeptidlerin beslenme davranışının sürdürülmesinde önemli işlevleri olduğu da bilinmektedir(8). Tablo 1'de bu nöropeptid yapıdaki ileticilerin aktivitelerinde AN hastalarında gözlenen değişiklikler ve bu değişikliklerin hastaların belirtileri üzerindeki muhtemel etkileri sunulmuştur(8).

AN hastalarında plazma kortizol seviyelerinin yüksek olduğu uzun süredir bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda bu yüksekliğin kortikotropin salıverici hormon'un (CRH) artmış salınımı ile ilgili olduğu kaydedilmiştir. Bu, AN hastalarda görülen hipotalamo-hipofizer-adrenal eksenindeki aktivite artışından sorumlu tutulmaktadır (11).

Tablo 1: Nöropeptidlerin aktivitelerindeki değişikliklerin Anoreksiya nervosa belirtileri üzerine muhtemel etkileri

	A.N.	Artmış NPY	Artmış CRH	Azalmış Leptin	Azalmış-β endorfin	Artmış Vazopressin	Azalmış Oksitosin
Beslenme	↓	↑	↓	↑	↓		
Motor aktivite	↑		↑				
Kan basıncı	↓	↓		↓			
Seksüel ilgi	↓	↓	↓	↓			
Hip-hip-gon eksenî	↓	↓	↓	↓	↑		
Hip-hip-adr eksenî	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Depresyon	↑		↑		↑		
Kognitif işlevler	↑					↑	↑

NPY = Nöropeptid Y; CRH = kortikotropin salıverici hormon

↑ = artma ↓ = azalma

Endojen opioidlerin beslenme davranışının düzenlenmesinde bir rolü olduğu bilinmektedir. β endorfin düzeylerini araştıran bazı çalışmalarda hem AN hem de BN hastalarında bu peptidin aktivitesinde bir azalma saptanmıştır(12). Hastaların normal kiloyu yakalamalarının ardından bu durumun düzeldiği gözlenmiştir. Ek olarak, AN hastalarında, santral sinir sisteminde beslenme davranışının düzenlenmesinde bir rolü olduğu bilinen nöropeptid-Y ve vazopressin'in aktivitelerinde de bir artış görülmüştür(8). Gene peptid yapıda olan leptin ve oksitosin'in aktivitelerinde ise bir azalma saptanmıştır(8).

Sonuç olarak nöropeptidlerle ilgili bulgular da henüz yeme bozukluğu belirtilerinin oluşma mekanizmalarını aydınlatmaktan uzaktır. Hastaların kilo kayıplarının yoğun olduğu dönemlerde saptanan bulguların genellikle kilo alımının ardından ortadan kalktığı kaydedilmektedir. Bu da nöropeptidlerle ilgili değişikliklerin hastalığın bir nedeni olmaktan çok aşırı kilo kaybına bağlı olarak gelişen bir yanıt sonucunda ortaya çıktığını düşündürmektedir.

ii. Psikolojik Faktörler

Tarihsel süreç içinde her dönem popüler olan psikolojik teoriler yeme bozukluklarına da bir açıklama getirmeye çalışmışlardır. Hastalığı cinsellik

ve büyüüp cinsel kimlik kazanmaktan duyulan korkuya bağlı olarak yemek yemenin reddedilmesi ya da çocuk bedeninin korunması ("çocuk kalma") çabası olarak açıklayan kuramlar olduğu gibi, yemek yemeye karşı gelişen olumsuz tutumu fobik bir kaçınma belirtisi olarak açıklayan kuramlar da vardır.

Gelişimsel kuramlar, özerklik kazanma döneminde buna fırsat vermeyen anne-çocuk ilişkilerinin önemini vurgulayarak, çocuğun özerklik kazanabildiği tek alanın yeme davranışı olduğunu savunurlar. Bilişsel davranışçı bakış açısına göre ise yeme bozuklukları beden yapısı ve ağırlığı ile ilgili rasyonel olmayan inanç ve değerlerle açıklanmaktadır(4,13).

Yeme bozukluğu hastalarında, belirtiler ortaya çıkmadan önceki kişilik özelliklerinin değerlendirilmesine ilişkin araştırmaların planlanması oldukça güçtür. Ancak belirtiler düzeldikten sonraki kişilik özelliklerine bakıldığında, hastaların obsesyonel ve esnek olmayan düşünce biçimlerini ve sosyal izolasyonu sürdürdükleri, kişilerarası ilişkilerde daha güvensiz oldukları, mükemmeliyetçi kişilik özelliklerine sahip oldukları bildirilmiştir(14).

iii. Sosyokültürel Faktörler

Düşük beden ağırlığının sosyal kabul ve beğeni kazandırdığı kültürlerde yeme bozukluklarının daha sık görüldüğü ileri sürülmüştür. Ayrıca, "başarının"

beden yapısı ile doğrudan bağlantılı olduğu uğraş alanları da (dansçılar, balerinler, hostesler, mankenler vb.) sosyokültürel açıdan bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır (15,16, 17,18).

Tedavi

Yeme bozukluklarının tedavilerinde hem ilaç tedavilerinin hem de psikoterapötik tedavilerin bir yeri vardır. Burada önce ilaç tedavileri, ardından da bilişsel davranışçı psikoterapi yaklaşımının ilkeleri sunulacaktır.

i.İlaç Tedavileri

Anoreksiya nervosa tedavisinde etkinlikleri araştırılan ilaçlar oldukça geniş bir yelpazede yer almakla birlikte bugüne değin hiç bir psikotrop ilaç grubundan yüz güldürücü bir yanıt alınamamıştır. Bu hastalarda denenilen tarihsel olarak en eski ilaç grubu antipsikotik ilaçlardır.

Bununla birlikte bugüne değin anoreksi hastalarında çift-kör plasebo kontrollü olarak antipsikotik ilaçların etkinliğini araştıran bir çalışma bildirilmemiştir. Klorpromazin, pimozid ve sülpirid ile gerçekleştirilen sınırlı sayıda çalışmadan alınan yanıtlar ümit verici olmaktan uzaktır(19-20). Yaygın klinik deneyimler, klasik antipsikotik ilaçların ancak psikotik belirtilerin eşlik ettiği ya da ağır kişilik bozuklukları ile giden anoreksiya nervosa hastaları için bir tedavi seçeneği olabileceği yönündedir.

Anoreksiya nervosa tedavisinde etkinliği en çok araştırılan ilaç grubu antidepressan ilaçlardır. Bu hastalarda depresyonun çok sıklıkla klinik tabloya eşlik ettiği düşünülürse antidepressan ilaçların klinisyenlerce yaygın olarak kullanımı anlaşılabilir bir tepki olacaktır. Ancak yukarıda antipsikotik ilaçlar için bildirilen bazı kısıtlılıklar antidepressan ilaçlar için de bir ölçüde geçerlidir. Literatürde, bu ilaçlarla gerçekleştirilen geniş bir örnekleme sahip ve kontrollü çalışmalar oldukça azdır. Trisiklik antidepressan ilaçlardan amitriptilin, imipramin ve klomipramin ile bildirilen bazı çalışmalarda hastalarda depresyon belirtilerinde düzelleme yanında anlamlı bir kilo alma eğilimi gözlenmiştir(21-22). Diğer bazı çalışmalarda ise etkinlikleri plasebodan farklılık göstermemektedir(23). Tarihsel olarak daha yeni bir ilaç grubu olan seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) tipik temsilcisi fluoksetin ile bildirilen bazı çalışmalar bu ilacın depresif belirtiler yanında kilo kontrolü üzerine de olumlu etkileri olabileceğini düşündürmektedir(24). Ancak gene aynı gruptan bir ilaç olan citalopram ile gerçekleştirilen bir çalışmada hastalar kilo alma eğilimleri bakımından kontrol grubuna göre daha kötü seyretmişlerdir (25).

Bir serotonin reseptör antagonisti olan siproheptadinin tedavide kullanıldığı çalışmalardan

olumlu bazı sonuçlar bildirilmiştir(21). Özellikle, yeme alımının kısıtlı olduğu ve tıkabasa yeme/kusma ataklarının olmadığı anoreksi hastalarında mevcut kiloyu koruma eğilimini artırdığı saptanmıştır. Hipotansiyon ve taşikardi gibi yan etkilerinin trisiklik ilaç grubuna göre daha az olması nedeniyle ileri derecede kilo kaybı olan anoreksi hastalarında siproheptadin bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır.

Diğer ilaç tedavileri; Lityum ile gerçekleştirilen çalışmalardan olumlu bir sonuç alınamamıştır(26). EKT, hormon tedavileri ya da vitaminler bu hasta grubunda denenmiş ancak olumlu bir sonuç vermemiş tedaviler arasındadır(27). Anksiyolitik ilaçların (benzodiyazepinler) bu hastalarda özgül bir etkisi olduğuna dair bir işaret yoktur. Ancak yemeklerden bir süre önce verilerek yemenin yarattığı bunaltı duygusunun bir ölçüde azaltılabildiğine dair klinik deneyimler bulunmaktadır. Kronik amenoreesi olan anoreksi hastalarında kalsiyum kaybı ve osteoporoz riskini azaltmak amacıyla östrojen replasmanı denenmiştir. Östrojen replasmanı ile hastaların kemik dansitesinde anlamlı bir artış kaydedilmiştir(28). Ancak, östrojenin etkili olabilmesi için bir ölçüde kilo alımının gerekli olduğu, sürekli kilo kaybı olan hastalarda östrojenin kemik dansitesini korumak bakımından yardımcı olamadığı kaydedilmektedir.

Yeni antipsikotik ilaçların genel psikiyatri hastalarında kullanımı sırasında yaygın olarak karşılaşılan bir sorun aşırı kilo alımıdır. Bu gözlemden hareketle yeni antipsikotik ilaçlardan olanzapin küçük bir dozda anoreksi hastalarında kullanılmış ve kilo alma eğilimi ve anksiyete/ajitasyon belirtilerini önlemek bakımından olumlu etkileri kaydedilmiştir. Henüz bu ilaçla ilgili olarak geniş örneklemler ve kontrollü bir çalışma bildirilmemiştir.

Bulimiya nervosa hastalarında denenilen tarihsel olarak en eski ilaç grubu MAO inhibitörü antidepressan ilaçlardır. Değişik çalışmalarda bu ilaçlarla tıkabasa yeme epizodlarının sıklığında bir azalma kaydedilmektedir(29). Ancak zorunlu diyet kısıtlamasına gitme gerekliliği bu ilaçların önemli bir dezavantajı gibi görünmektedir. Trisiklik ilaçlarla da aşırı yeme epizodlarının azaldığına dair bulgular bildirilmekle birlikte bu ilaçların bir-yan etki olarak karbonhidrat açlığı yaratmaları tedavide kullanımlarını kısıtlamaktadır(30). Trisiklik ilaçlar içerisinde imipramin ve desipramin gibi iştahı uyandıran etkileri daha az olan ilaçlar öncelikle tercih edilmelidirler.

Bulimiya hastalarında gerçekleştirilen kontrollü çalışmalarda hem yeme hem de duygulanım

alanındaki belirtilerde düzelme göstergeleri bakımından SSRI grubu antidepresan ilaçlarla olumlu bazı sonuçlar bildirilmiştir. Fluoksetin, sertralin ve fluvoksamin tıkabasa yeme/kusma epizodlarını azaltırken anksiyete ve depresyon belirtilerine de etkili olmaktadır(31).

Duygulanım düzenleyici ilaçlar olan lityum ve valproik asit ile aşırı yeme/kusma epizodlarının azaldığı bilinmekle birlikte bu ilaçlar yan etkileri ve kullanım güçlükleri nedeniyle ilk sırada denenmesi gereken ilaçlardan değildir(32).

ii. Bilişsel Davranışçı Psikoterapi

Yeme bozukluklarında bilişsel davranışçı psikoterapi yaklaşımını incelemeyen önce, bu yaklaşımın öne sürdüğü modeli genel olarak değerlendirmek gerekir.

Bilişsel davranışçı görüş, var olan diğer kuramsal yaklaşımların kesişim noktasında yer alıp hastalığın nedensel ve sürdürücü faktörleri üzerinde durur. Diğer yaklaşımlardan bağımsız olarak, bugün, yeme bozuklukları için kabul edilen ortak bir nokta hastaların "kesinlikle zayıf olmalıyım" inancıdır. Yeme bozukluklarında görülen belirtilerin irrasyonel inançlar ve tutumlardan, beden ağırlığı ile ilgili yanlış bir takım varsayımlardan kaynaklandığı ileri sürülür.

Hastanın beden ağırlığı ve yemeye yüklediği anlam sadece yemek ve kilo ile ilgili davranışlarını açıklamakla kalmaz aynı zamanda kişinin kendini değerlendirme sistemini de anlamamız için bir kapı aralar (13).

Yeme bozuklukları için öncül olabilecek pek çok neden bulunduğu gibi, hastalık sırasında katı diyet kontrolünü sürdürmeye yol açan bir dizi pozitif ve negatif pekiştirici mekanizmalarından da söz etmek mümkündür. Yeme bozuklukları kaçınma paradigması ile açıklanabilirler. Yani negatif pekiştiricilerle, hoş olmayan bir uyarı sonlandırılmakta, bunu sağlayan davranışın frekansı da artmaktadır. Bu model, diyet uygulama, egzersiz yapma, kusma gibi bu hastalarda görülen stereotipik davranışları açıklamaktadır. Bu davranışlar sayesinde hasta hoş olmayan ve korkulan uyarandan yani şişman olmaktan kurtulmaktadır (13).

Bilindiği gibi, kaçınma davranışları söndürülmeye dirençlidir. Çünkü bu davranışlar, kişinin, pekiştirici ve davranış arasındaki bağlantının artık işlevsel olmadığını anlamasına fırsat vermez. Bu aşamada, bilişsel süreçler devreye girer. Kişinin inanç sistemi öyle oluşur ki, gelen her yeni deneyim bu sisteme uyacak biçimde biçimlendirilir. Hastanın temel inanç sistemine aykırı düşen bilgiler ya tümüyle ortadan kaldırılır ya da değiştirilir. Hasta için korkulan obje

dış dünyada değil kendi içerisinde (şişman olan kendisi). Korkulan bu objeden ayrı olamayacağı için, yapabileceği tek şey tutarlı olarak kendisini uzakta tutmaktır. Kaçınmanın önemli olduğu diğer bozukluklardan farklı olarak, yeme bozukluğu olan hasta, yemek ve kilo ile ilgili anksiyeteden kurtulmak istemez, çünkü kendi inanç sistemi içinde bu, yeme üzerindeki kontrolünü sağladığı için oldukça işlevseldir (13).

Kilo vermek ve zayıf olmak kişiyi yalnızca korktuğu uyarandan uzak tutmakla kalmaz, aynı zamanda başlı başına bir doyum da sağlar. Yoğun yetersizlik duyguları içindeki bir ergenin, zayıf kalmakla kendilik değerinin artacağına ilişkin inancı da bu şekilde anlaşılır hale gelmektedir. Günümüzde, kadınlar sürekli "ünisex" beden görünümünün güzellik, başarı ve sosyal rekabet işareti olduğu mesajları ile medya tarafından bombardıman altındadır. Kuşkusuz, sosyal pekiştiriciler tek başlarına yeme bozukluklarını açıklamaya yetmez. Anoreksik bir hastanın görünümü toplumsal standartların çok daha ötesindedir. Hasta için açlık artık hoş olmayan bir uyarı olmaktan çıkıp yeni anlamlar kazanmıştır. Açlık duygusu diğer insanlardan farklı olarak kendi kontrolü altındadır ve adeta doğaya meydan okuyarak karşı koyabileceği bir durum haline gelmiştir. Kilo kontrolü de başarı ve benlik değerinin duyarlı bir göstergesi haline dönüşür. Düşük kiloda olmak adeta, diğer insanlara ve doğaya karşı kazanılmış bir zaferdir. Bulimik hastalardaki tıka basa yeme nöbetleri ilk bakışta kiloyu katı kontrol altında tutma isteği ile çelişkili görünse de, bunlar genellikle aşırı kısıtlı diyetle karşı gelişen ikincil tepkilerdir(33).

Yeme bozukluklarında işlevsel olmayan inançlar ve değerler, sadece belirtileri ortaya çıkarmakla kalmayıp, bu durumun sürdürülmesinde de birincil önem taşırlar. Bu nedenle, tam iyileşmenin sağlanmasında, bu temel inanç ve değerlerin değiştirilmesi birinci koşuldur.

Yeme bozukluğu olan hastalar, benlik değerini tümüyle kilo ve beden yapısı ile ilişkilendirip, beden yapılan ve kilolannın katı bir kontrol altında tutulması gerektiğine inandıkları için hastalığın olası ciddi sonuçlarını bilseler bile yemek yemek ve normal kiloya ulaşmak hastalar için kabul edilebilir bir durum değildir. Hastalığın doğurabileceği sonuçların ve bunun bir psikolojik hastalık olduğunun inkarı tedavideki işbirliğini oldukça güçleştirir. Yeme bozukluğu olan hastalar genellikle tedavi ekibini, yaşamlarının temel amacını yıkmaya çalışan kişiler olarak görürler. Oysa, hastanın tedaviyi sürdürmesi ve tedavinin başarıya ulaşması için hasta ile işbirliği

kurulması çok önemlidir. Bunun için hem hastaların hem de ailelerinin yeme bozukluğu hakkında çok iyi bilgilendirilmeleri gerekir.

Yeme bozukluğunun tedavisi sürecinde öncelikli amaçlar vardır. Eğer hastalığa bağlı önemli tıbbi sorunlar varsa, ilk olarak bu sorunların çözümüne gidilmelidir. İkinci olarak bulimik hastalarda kusmaların durdurulması hedeflenmelidir. Bu aşamada, hastalardan yediklerinin kayıtlarını tutmaları istenir. Böylece yeme nöbetini ve kusmayı tetikleyen uyarılar, düşünceler ya da duygusal durumlar anlaşılabilir. Bunlarla nasıl başedebilecekleri öğretilir. Rasyonel olmayan düşünceler daha adaptif, alternatif düşüncelerle değiştirilmeye çalışılır (13, 35).

Yiyecek çeşidi ve miktarı kısıtlanmış anoreksik hastalarda ise gıdaların çeşitlenmesi amaçlanır. Hastalar normal öğünlerini ve özellikle yüksek kalorili yiyecekleri tüketmeye karşı büyük direnç gösterdikleri için bu aşama genellikle zorlayıcıdır. Bazı durumlarda, hastaların diyetlerine yeni gıdaların eklenmesi bir lokma ekmek, çay kaşığının ucuyla reçel yemek, pilavın sadece tadına bakmak şeklinde küçük adımlar halinde gerçekleşir.

Yeme bozukluğu olan hastalarda yeme davranışı ile ilgili örüntülerin değerlendirilip yeniden düzenlenmesi de hedefler arasındadır. Örneğin yeme nöbeti olan hastalarda atıştırmanın engellenip, sofraya düzenli yemek yeme alışkanlığının kazandırılması, üç ana ve üç ara öğün dışında bir şey yenmemesi gibi.

Yeme nöbeti ve kusmaların durdurulması, gıdaların çeşitlenmesi aşamalarına paralel olarak düşük kilolu hastalarda "normal" kiloya yaklaşma da hedeflenir. Ancak yeme bozukluğu olan hastalarda, alınan birkaç yüz gram bile onlarca kilo alınmışçasına yoğun bir anksiyeteye yol açar. Bu nedenle kilo alımında hastada en az anksiyete uyandıracak günlük ya da haftalık miktarlar belirlenir. Hedeflenen haftalık kiloya ulaşıldığında, hastanın kendisini ne şekilde ödüllendireceği kararlaştırılır. Böylece düşük kilonun pekiştirilmesi durdurulup yerine normal kiloya yaklaşmak pekiştirilir. (35)

Ağırlıklı olarak davranış modifikasyonuna dayalı ve bilişsel-davranışçı psikoterapi teknikleri ile sürdürülen bu aşamalardan sonra tedavi etkilerinin kalıcı olabilmesi için uzun vadeli amaçlar belirlenir. Bunlar hastalardaki benlik değeri ile beden yapısı ve kilo arasındaki bağlantının sorgulanması ve değiştirilmesi, kişilerarası ilişkilerdeki aksaklıkların giderilmesi gibi değişmesi daha uzun zaman gerektiren hedeflerdir.

KAYNAKLAR

1. Halmi KA. Eating Disorders. Comprehensive Textbook of Psychiatry. Sadock BJ, Sadock VA (eds.). Lipincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000; 1663-7.
2. APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. ed., American Psychiatric Association, Washington, DC, 1994.
3. Patton GC, Selzer R, Coffey C, Carlin JB, Wolfe R. Onset of adolescent eating disorder: population based cohort study over 3 years. Brit Med J 1999; 318: 765-8.
4. Uluşahin A. Yeme bozuklukları: Anoreksiya nervoza ve bulimiya nervoza. Temel İç Hastalıkları Ed. G.İlçin, S.Ünal, K.Biberoglu, S.Akalin, G. Süleymanlar. Güneş Kitabevi, Ankara, 1998; Cilt 2, 1617-9.
5. Strober M, Lampert C, Morrel W, Burroughs J, Jacobs C. A controlled family study of anorexia nervosa: evidence of familial aggregation and lack of shared transmission with affective disorders. Int J Eating Disord 1990;9:239-53.
6. Kendler SK, MacLean C, Neale MC, Kessler R, Heath A. The genetic epidemiology of bulimia nervosa. Am J Psychiatry 1991;148:1627-37.
7. Pirke KM, Kellner MB, Friess E, Krieg JC. Satiety and CCK. Int J Eating Disord 1994;15:63-9.
8. Kaye W, Strober M. The neurobiology of eating disorders. In Neurobiology of Mental Illness. Edit:Denis Charney. Oxford University Press. New York, NY. 2001:891-906.
9. Brewerton TD. Toward a unified theory of serotonin dysregulation in eating and related disorders. Psychoneuroendocrinology 1995;20: 561-90.
10. Sharp CW, Freeman CP. Medical complications and management. In:Kaye WH, Jimerson DC, eds. Eating Disorders. London: Balliere's Clinical Psychiatry, Ballieres Tindall, 1997. sf:303-18.
11. Gold PW, Gwirtsman H, Avgerinos PC, Nieman LK. Abnormal hypothalamo-pituitary-adrenal function in anorexia nervosa. Pathophysiologic mechanisms in underweight and weight-corrected patients. N Engl J Med 1983;308:1117-23.

12. Kaye WH . Neuropeptide abnormalities. In:Halmi KA ed. Psychobiology and treatment of anorexia and bulimia nervosa. American psychopathological Association Series. Washington, DC: American Psychiatric Press. 1992, sf:169-92.
13. Garner DM, Bemis KM. Cognitive therapy for anorexia nervosa. Handbook of Psychotherapy for Anorexia Nervosa and Bulimia. Garner M, Garfinkel E.(eds) Guilford Press, USA, 1985.
14. Ranson KM, Kaye W, Weltzin TE, Rao R, Matsunaga H. Obsessive-compulsive disorder symptoms before and after recovery from bulimia nervosa. American J Psychiatry 1999;156:1703-8.
15. Neumarker KJ, Bettie N. Age and gender-related psychological characteristics of adolescent ballet dancers. Psychopathology 2000; 33(3): 137-42.
16. Haase AM, Praparessis H, Owens RG. Perfectionism and eating attitudes in competitive rowers: Moderating effects of body mass, weight classification and gender. Psychol Health 1999;14(4): 643-57.
17. Fogelholm M, Hilloskorpi H. Weight and diet concerns in Finnish female and male athletes. Medicine and Science in Sports and Exercise 1999;31(2): 229-35.
18. Kabakçı E, Batur S, Gülol Ç. Bir grup dansçının yeme bozuklukları açısından değerlendirilmesi. Sözel Bildiri, XI. Ulusal Psikoloji Kongresi, 19-22 Eylül 2000, İzmir.
19. Vandereycken W, Pierloot R. Pimozid combined with behaviour therapy in the short term treatment of anorexia nervosa: a double-blind placebo controlled crossover study. Acta Psychiatr Scand 1982;66:445.
20. Vandereycken W. Neuroleptics in the short term treatment of Anorexia Nervosa: A double blind placebo controlled study with sulphiride. Br J Psychiatry 1984;144:288.
21. Halmi KA, Eckert E, LaDau TJ. Anorexia Nervosa; Treatment efficacy of cyproheptadin and amitriptyline. Arch Gen Psychiatry 1986;43:117.
22. Crisp AH, Lacey JH, Crutchfield M. Clomipramine and drive in people with anorexia nervosa. Br J Psychiatry 1987;150:355.
23. Biederman J, Herzog DB, Rivinus TM. Amitriptyline in the treatment of anorexia nervosa:a double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol 1985; 5(1):10.
24. Gwirtsman HE, Guze BH, Yager J. Fluoxetine treatment of anorexia nervosa:an open trial. J Clin Psychiatry 1990;51:378.
25. Berggh C, Eriksson M, Lindberg G. SSRI's in anorexia nervosa. Lancet 1996;348:1459-60.
26. Gross HA, Ebert MH, Faden VB. A double blind controlled study of lithium carbonate in primary anorexia nervosa. J Clin Psychopharm 1981;1:376-81.
27. Garfinkel BE, Gomer DM. Anorexia nervosa:a multidimensional perspective, New York. Brunner/Mazel, 1982.
28. Seeman E, Szmukler G, Formica C. Osteoporosis in anorexia nervosa; the influence of peak bone density, bone loss, oral contraceptive use and exercise. J Bone Min Res 1992; 7:1467-74.
29. Walsh BT, Stewart JO, Roose SP, Gladis M. Treatment of blumia with phenelzine:a double blind placebo controlled study. Arch Gen Psychiatry 1984;41:1105-9.
30. Pope HG,Hudson JI, Jonas JM. Blumia treated with imipramin: a placebo controlled double blind study. Am J Psychiatry 1983;140:554-8.
31. Goldstein DJ, Wilson MG, Thompson VL, Potuin JH. Long term fluoxetine treatment of blumia nervosa. Br J Psychiatry 1995;166:660-6.
32. Hsu LKG, Clement L, Santhome R. Treatment of blumia nervosa with lithium carbonate:a controlled study. J Ner Ment Dis 1991;179:351-5.
33. Boyacıoğlu, G. Yeme bozukluklarında bilişsel-davranışçı tedaviler. Savaşır I, Boyacıoğlu G, Kabakçı E (ed) Bilişsel-Davranışçı Terapiler, (Genişletilmiş II.Baskı) Pastel Matbaası, 1998.

Neuvitan, Tiamin
(B₁ vitamini)
türevi ve
riboflavin
(B₂ vitamini)
içeren
bileşimdir.¹
Bileşim sayesinde
yağda çözünen
Neuvitan,ince
barsaklardan
diğer tiamin
preparatlarından
çok daha etkili ve
hızlı bir şekilde
emilir.¹

Yüksek emilim oranı
Yüksek doku afinitesi
Uzun etki süresi

Püf Noktası



Neuvitan

Tiamin, riboflavin

F Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.
Osaka, Japan
tarafından geliştirilmiştir.

Ruhsat sahibi ve üretim yeri

Eczacıbaşı İlaç

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

Eczacıbaşı



Riboflavin (B₂ vitamini).....5 mg KULLANILDIĞI YERLER: Nevralji, sıvıatik, artrit, miyalji, lumbaço, romatoid artrit, nevrüt, polinevrüt, periferik sinir felci, yüz felci, duyu bozuklukları ameliyat sonrası sinir bozuklukları, Diyabet, akut ve kronik hepatit, sarılık, karaciğer sirozu, kardiyovasküler metabolik bozukluklar, beyin metabolizması yetersizliği, ağır metallerle zehirlenmeler, kabızlık, Optik nevrüt, göz adalesi felci, santral seröz kororetinit, astenopi, Perspetri sağırık, kulak çınlaması, koku alma bozuklukları, Akut ya da kronik ekzama, herpes zoster, ürtiker, nokturi, UYARILAR/ÖNEMLER: Neuvitan drajeleri kullanıldığında idrar sarımsı bir renk alır; bu durum tabletlerin içindeki riboflavine bağlıdır. İLAC ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER: B₁ vitamini levodopaminin etkilerini antagoneze eder. Bu nedenle birlikte kullanılmamalıdır. KULLANIŞ ŞEKLİ: Büyüklere günde ortalama 50-100 mg. Doz hastanın yaşına ve durumuna göre azaltılır ya da artırılır. Özellikle nevrüt, nevrji, sinir felci gibi sinir hastalıklarında günde 100-150 mg'lık yüksek dozlar önerilir. TİCARİ ŞEKLİ: Neuvitan Drajel 50 mg. Her birinde 50 mg tiamin-8 (metil-6-asetilhidrotiotat), disülfitt bulunan 30 drajelik ambalajlarda. Not: Yüksek dozların miktarını arttırdığından, Neuvitan drajelerine %10 oranında riboflavin katılmıştır. Reçete ile satılır. KATNAKLAR: 1-Neuvitan prospektüs bilgileri.

Bazı anlar
sadece kadınlara
özeldir... **0 an** ■■■

Safra yolları ve üriner sistemin
spazm ve ağrılarında
Adet sancılarında



Buscopan®
plus

ÜRÜN BİLGİSİ: Buscopan Plus film kaplı tablet **FORMÜLÜ:** Her film kaplı tablet, 10 mg Hiyosin-N-butilbromür ve 500 mg parasetamol içerir. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** Gastro-intestinal, safra ve üriner sistem ve kadın genital organlarının düz kaslarındaki spazmı giderir. Parasetamolün analjezik özellikleri bu etkiyi artırır. **ENDİKASYONLARI:** Mide ve barsak hastalıklarındaki paroksizmal ağrılar, safra ve üriner sistem kanalları ve kadın genital organlarındaki dismenore gibi işlev bozuklukları ve spastik ağrı. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Erkekler için günde 3 kez 1-2 tablet az miktarda suyla yutulur. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Ender olarak deri kızarıklıkları olabilir. Daha ender olarak, ekzanem biçiminde alerjik reaksiyonlar ve bu etkiyle genellikle hafif ve geçicidir. Özellikle deri reaksiyonları olmak üzere çok seyrek olarak alerjik reaksiyonlara neden olabildiği bildirilmiştir. Bronşiyal astım ve alerji hikayesi bulunan hastalarda çok ender olarak dispne görüldüğü bildirilmiştir. **İLAC ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER:** Trişiklik antidepressanlar, antihistaminikler, kinidin, amantadin dizoramid, metoklopramid, beta-sünderjik ilaçlar, antiöpileptikler, riampisin, propanolol, metoklopramid, kloramfenikol, etanol veya diğer obstrüksiyon ve taşı-arıtımı, Gilbert sendromu gibi durumlarda Buscopan Plus yalnızca tıbbi gözetim altında kullanılmalı, gerekirse doz azaltılmalı ya da dozlar daha seyrek verilmelidir. Hiyosin-N-butilbromürün emziren kadınlarda emzirmesinin güvenilir bir uygulama olup olmadığı henüz gösterilmemiştir. **TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI:** 20 film tabletlük ambalajlarda. Reçete ile satılır.

Engelheim İcazası ile
Eczacıbaşı İlaç Pazarlama
Büyükdere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

İcazacıbaşı

İletişim becerileri

Dr. Merih Tangün

Mimar Sinan Üniversitesi, Devlet Konservatuvarı, Tiyatro Ana Sanat Dalı

ETKİLİ KONUŞURSANIZ , ETKİLERSİNİZ

Her etkilendiğiniz, başarılı konuşmanın ardında "dinleyicisini düşünerek, hazırlık yapmış" etkili bir konuşmacı vardır.

Konuşmanın başarısı, içeriğin iyi hazırlanmış olmasının yanı sıra aktarışın da etkili olmasından kaynaklanır. Aslında odak noktası, içerik ve aktarışın birbiriyle çok iyi örtüşebilmesidir.

Grubu (büyük ya da küçük) ilgili tutarak, oturduğu sandalyeye sıkıca yapıştırmak bazı teknikler, araçlar ve beceriler gerektirir. Etkili bir konuşmacı, dinleyici ile arasında içten ve enerjik bir ortam oluşturur. Dinleyicinin, dinleme eğrisini olduğu kadar öğrenme eğrisini de yükseltir ve ortamdan herkesin keyif almasını sağlar.

Gergin ve heyecanlı bir konuşmacıdan, etkili bir konuşmacıya doğru ilerlerken yapılan her hareket, dinleyen grubun dinamiğini etkiler. Bu etkiyi pozitif anlamda sağlayabilmek için konuşmacının konuşmadan önce, konuşma sırasında ve toplantının genelinde keşfetmesi gereken bazı sırlar vardır. Bunları önceden keşfeden ve hazırlığını buna göre yapan konuşmacı, başarısını da önceden hazırlamış demektir.

İngilizlerin söylediği gibi; bir sunuşa önceden hazırlanmamak demek, başarısızlık için hazırlık yapmak demektir. Hazırlık yapmak, hem anlatılacak olan konunun içeriği açısından önemlidir hem de aktarış şekli açısından.

Etkili bir sunuş yapmak isteyen konuşmacı dinleyicisinin gözünü-kulağını ve gönlünü (yüreğini) etkilemek durumundadır, aksi takdirde akılda kalmaz! Bu nedenle bir sunuşta özen gösterilmesi gereken 3 temel öge şöyle sıralanabilir;

- Verilecek olan **MESAJ**
- Ortamda bulunan **DİNLEYİCİ**
- Konuşmayı yapan **SİZ**

Şimdi, bunları da göz önünde bulundurarak, bir konuşmacının izlemesinde yarar olan **DETAY**'ın ortaya konulması gerekiyor.

DETAY NASIL DETAYLANDIRILIR?

D: Dinleyiciyi Tanımak ve O'na göre hazırlanmak.

Dinleyici(ler) bir sunuşun etkisini ölçen en önemli ölçektir. Bu nedenle bir konuşmacı mutlaka dinleyicisine göre hazırlanmalıdır.

Dinleyicinin kim olduğu, beklentisi, anlatılan konuyla ilgili bilgi düzeyi, eğitim düzeyi ve konumu önemlidir. Hatta bazı sunuşlara hazırlanmadan önce, dinleyici kitlesinin cinsiyetini bile bilmek gerekir. Bunun nedeni, dinleyiciye göre hazırlanabilmek, O'na göre örnekler veya alıntılar kullanabilmek içindir. Konuşmayı dinleyenler (hastalar, asistanlar, öğrenciler, meslektaşlar, klüp üyeleri, müşteriler, akademisyenler, şirket çalışanları v.b) her kim olursa olsunlar "kendilerine göre bir şey" bulmadıkları takdirde konuşmacıyla da O'nun anlattıklarıyla da ilgilenmezler.

Dinleyicinin KİM olduğunu bilmenin yanı sıra, anlatılacak olan konunun da dinleyicilere göre sınıflandırılması ve süzgeçten geçirilmesi gerekir. Konuşmacı aşağıdaki unsurları göz önüne almalıdır.

- Bu dinleyici neleri "**Mutlaka Bilmeli**"?
- Bu dinleyicinin neleri "**Bilmesi Yararlı**"?
- Bu dinleyiciye neler "**Zaman Kalırsa**" anlatılmalı?

E: Enerji Kullanımı (Duygu-Ses-Vücut birikteliği)

Hiçbir şey asık suratlı bir konuşmacıdan daha tehlikeli olamaz. Bir konuşmacının göz-kulak-yürek üçlüsüne uyabilmesi için enerjisini kendisini dinleyenlere geçirebilmesi gerekir. İspanyollar şöyle söylüyor: "gülümseyen bir yüz, bir kalbin kapısını herhangi bir anahtarın bir kapıyı açmasından daha çabuk açar". Bunu gösterebilmenin yolu güleryüzlü olmak ve gerginliği üzerinden atabilmektir. Bu doğal olarak ses enerjisinin de dinleyicilere olumlu anlamda yansımaları sağlar.

Bu anlamda vücudun rahatlığı da son derece önemlidir. Zira, vücuttaki enerji sıkıştığında zaman konuşmacı istem dışı hareketler yapmaya başlar. (Sağa sola doğru sallanmak, öne geriye doğru aynı hareketleri tekrarlamak, ellerini koyacak yer bulamamak, sürekli herhangi bir şeyle oynamak gibi). Vücut dilinde dikkat edilmesi gereken unsurlar şunlardır;

- **El-kol** kullanımının rahat olması
- **Duruşlara** özen gösterilmesi
- Dinleyicilerle mutlaka **göz kontağı** kurulması.

T: Tarz (Konuşmacının iletişim şekli)

Konuşma yapmak için bir grubun karşısına geçildiğinde heyecan duygusu insanın tüm vücudunu kaplar. Adrenalin seviyesi yükselir, eller veya koltuk ağız terler, ağız kuruluğu başlar, ses titremeleri oluşur...liste böyle devam eder. Konuşma sırasında heyecanlanmak son derece doğaldır. Ancak heyecanı yakıt olarak kullanmak gerekir. Heyecan kontrolü konuşmacının tarzını da ortaya koyar. Heyecanı kontrol edebilmek için;

- Kafaca hazır olmak
- Derin nefes almak
- **Hazırlık** yapmak

önemlidir. Tüm bunları kontrol ederken, dinleyici ile interaktif bir ilişki içine girebilmek ve esnek bir tavırla dinleyicileri yönlendirebilmek ise konuşmacının tarzının etkisini ortaya koyar.

A: Akış (Konuşmanın Planı, Ana Mesaj ve Bağlantılar)

Konuşmanın içeriği ne olursa olsun, bu içeriğin anlaşılır ve açık bir mantık sırası içinde aktarılması gerekir.

Konuşma planı; Açılış - Ana Gövde - Kapanış şeklinde olmalıdır.

Açılış ve kapanışlar her zaman en çok akılda kalan bölümlerdir. Bu nedenle bu bölümlerin dikkat

çekecek şekilde yapılması hem konuşmacının işini kolaylaştırır hem de dinleyicilerin konuya çabuk adapte olmasını sağlar.

Ana gövde de belli bir yapının devam etmesi gerekir. En önemli unsur, öğrenme noktalarının veya mesajların amaca hizmet etmek için birbirine doğru ve etkili bir şekilde bağlanması gereğidir. Bağlantılar aynı zamanda dinleyicilerin zihninde resim çizerler. Yerinde ve konuya uygun olarak kullanılan anılar, alıntılar, anekdotlar, soru sormalar, mizah, fıkra, espriler hem konuşmayı renklendirir hem de dinleyicilerin dikkatlerini konuşmacıya yoğunlaştırma- larını sağlar.

Bunların içinde Ana Mesajın yeri çok önemlidir. Ana mesaj, bir konuşmadan çıkarılması gereken ana fikir değildir. Tam tersine, dinleyiciler konuşmanın içinde ana mesajı mutlaka duymalıdır. Yani açık, net, anlaşılır ve duyulabilir olmalıdır. Ana mesajın formülü şöyledir;

Konuşmacının **AMACI** + Dinleyiciye **YARARI** = **ANA MESAJ**

Y: Yansıtmak (İçeriğin Aktarılış Şekli)

Bu basamakta dikkat edilmesi gereken ise mesajın **AKTARILIŞ** şeklidir. Bir konuşmacı konuştuğu dili ve sesini olabildiğince güçlü ve etkili kullanmak durumundadır. Zira, konunun uzmanı da olsa dinleyiciyi sıkmadan ve monoton olmadan konuşmak gerekmektedir. Bu anlamda bilinmesinde yarar olan unsurlar şunlardır;

- a- sesin kullanımı:** Konuşmacı ses enerjisini tüm katılımcılara duyurabilecek şekilde kullanılmalıdır. Çok düşük bir ses tonuyla veya çok bağırarak konuşmak rahatsızlık verir.
- b- cümle yapıları:** Çok uzun cümleler kurmak her zaman tehlikelidir. Yazı dilinde olabilir ancak konuşma dilinde kısa cümleler daha çok akılda kalır. Sözcüklerin çeşitlendirilmesi yani kelime hazinesinin geliştirilmesi için okumak gerekir. Cümle kullanımlarında daha dinamik zamanları yani "şimdiki zaman ve geniş zaman" ı kullanmakta yarar vardır.
- c- tonlama/ vurgulama:** Her seferinde aynı duygu ile söylenen cümleler bir süre sonra kulağa monoton gelmeye başlar. Sesteki iniş ve çıkışları kullanarak entonasyonu yakalamak gerekir. Vurgulamalara da özen göstermek gerekir, zira yanlış vurgular yanlış ifadelerle neden olur. Amaç, her cümlede aynı yeri vurgulamak değil, ifade etmek istenilene göre vurgu yapmak olmalıdır.
- d- konuşma hızı:** Çok hızlı konuşan konuşmacı karşısındakileri cümle bombardımanına tutar. Dinleyicilere algılama anı verilmezse mesaj

aktarılamaz. Tabii tam tersi olduğunda da yani çok ağır konuşulduğunda da ses enerjisi dinleyiciye geçmez. Bu nedenle ikisinin ortasını bulmak gerekir.

c. **artikülasyon:** Sözcüklerin ağız içinde doğru yerlere değerek, anlaşılır bir şekilde ağızdan çıkarılması (boğumlama). Konuşmacı konuşurken ne dediği anlaşılmıyorsa izleyiciler konsantrasyonlarını toparlayamaz ve konuşmadan uzaklaşırlar. Bunun önüne geçmek için ağızdan çıkan sözcüklerin daha açık, net ve anlaşılır olması gerekir.

Detay'a dikkat eden konuşmacının hem kendisine olan güveni artar hem de konuşmayı yapabilme becerisi gelişir. Tabii konuşma öncesi ve konuşma sırasında dikkat edilen Detay'ın yanı sıra,

toplantı genelinde özen göstermek gereken bazı unsurları ise şöyle sıralayabiliriz;

- ZAMAN KULLANIMI
- GÖRSEL YARDIMCILARIN ETKİN KULLANIMI
- ORTAMIN KONTROL EDİLMESİ
- SORULARIN BAŞARIYLA KARŞILANMASI
- ve **İNANMAK!!!**

Eğer anlattıklarınıza siz inanıyorsanız karşınızdaki insanlar da inanır. Eğer inanmıyorsanız karşınızdaki insanlar da inanmaz. Göz kontakları, vücut kullanımı, sözcükler, onların tonlanışları, cümle yapıları sizi ele verir. Bu nedenle ilk önce **inanın** sonra **hazırlanın** daha sonra da **inandırın**.

Prion hastalıkları

Moderatör : Dr. Turgay Dalkara¹

**Katılımcılar : Dr. Yasemin Gürsoy - Özdemir², Dr. Figen Söylemezoğlu³,
Dr. Ediz Demirpençe⁴, Dr. Rifki Hazıroğlu⁵**

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı Profesörü¹, Uzmanı²,
Patoloji Anabilim Dalı Doçenti³, Biyokimya Anabilim Dalı Doçenti⁴
Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı Profesörü⁵

Turgay Dalkara: Prion hastalıkları (Transmissible spongiform ensefalopatiler, TSE) insanları ve hayvanları etkileyen bir grup nörodejeneratif hastalıktır. Genetik çalışmalar hastalığın patogenezinde ve aktarımında prion proteinlerinin ana rolü üstlendiğini göstermiştir. Bu grupta yer alan bütün hastalıklar süngerimsi ensefalopatiyle karakterize bir patolojik görüntü sergiler. Prion hastalıkları demans, insomni ve ataksiye yayılan geniş bir yelpazede nörolojik belirtilerle ortaya çıkarlar. Klinik bulguların ortaya çıkması prion vücuda girdikten sonra aylar hatta yıllar alabilir. Prion proteinin (PrP) metabolizmasındaki değişiklikler sonucu ortaya çıkan nörolojik hastalıklar prion adı verilen enfeksiyöz maddenin aktarımı, defektif prion proteinin genetik geçişi ya da sporadik olarak bilinmeyen mekanizmalar ile ortaya çıkabilir (1, 2, 3).

T.Dalkara: Prion hastalıklarının patogenezinde rol alan faktörler nelerdir?

Y. Gürsoy-Özdemir: Prion hipotezine göre patogenezden sorumlu olan olay normal prion proteinin (PrP^C) proteaza dayanıklı formu olan PrP^{Sc}'ye dönüşmesidir. Bu formun proteaza dayanıklı kısmının uzunluğu veya konformasyonu ve glikozilasyon özellikleri, değişik klinik ve patolojik fenotiplerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (2).

İnsan prion geni üç ekzondan oluşur ve kromozom 20'nin kısa koluna lokalizedir. Prion geni sağlıklı bireylerde beyinde ve diğer dokularda yapısal olarak eksprese edilir. Hastalığa neden olan PrP^{Sc} proteazlara dayanıklı olması nedeni ile çözünmez ve agregatlar halinde beyinde birikerek

nörodejeneratif hastalıklara neden olur. PrP^C ve PrP^{Sc} proteinlerinin primer yapıları aynıdır ve hastalığa neden olan formda post-translasyonel değişikliklerin mevcut olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar PrP^C proteininde alfa sarmal yapısının %40 oranında bulunduğunu, bununla birlikte beta tabaka yapısının ise neredeyse hiç olmadığını göstermiştir. Oysa patolojik olan PrP^{Sc} proteinin %50'sini beta tabaka oluştururken alfa sarmal yapısı ancak %20 oranındadır (1,2).

Hastalığın ortaya çıkmasında endojen PrP^C proteinin varlığı gereklidir. Endojen protein için gerekli geni çıkarılmış hayvanların hastalığı geliştirmedikleri gösterilmiştir. Ayrıca hastalığın inokülasyon döneminde bol miktarda PrP^{Sc} proteinini yapılmakta ve bu da var olan PrP^C proteinini ile orantılı olmaktadır. PrP^{Sc} proteinini kendi toksik konformasyonunu normal proteine aktararak çoğalmaktadır. Ancak bu çevrim işleminin ana mekanizması tam olarak bilinmemektedir (1, 2).

PrP proteininin beyinde bazı görevleri olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar bu proteinin SOD (süperoksit dismutaz) aktivitesine sahip olduğunu göstermektedir. PrP geni silinmiş fareler bu nedenle oksidatif strese daha hassas bulunmuşlardır (4).

Bütün prion hastalıkları aşağıdaki üç özellikten en az birini gösterir (34):

- 1) Prion proteinin (PrP) geninde missense mutasyon
- 2) Proteza rezistan PrP birikimi
- 3) Laboratuvar konakçısına aktarım

T.Dalkara: İnsanda tanımlanan prion hastalıkları nelerdir ve bunların klinik özellikleri nasıldır?

Y.Gürsoy- Özdemir: İnsanda tanımlanan prion hastalıkları Creutzfeldt-Jacobs hastalığı (CJD), Gerstmann-Straussler-Scheinker hastalığı (GSS), Fatal ailevi insomnia (FFI), Kuru hastalığı ve CJD'nın varyantıdır (3, 5-7) (Tablo 1)

CJD insan prion hastalıklarının en sık formudur. Popülasyonda sporadik olarak ortaya çıkar. Yıllık insidansı milyonda birdir. Daha seyrek olarak ailelerde dominant geçişli bir hastalık olarak görülür. Lübnan yahudilerinde ailevi geçiş nedeni ile en yüksek oranda rastlanır. Her iki form da primatlara ve

laboratuvar rodentlerine aktarılabılır. Doku transplantasyonu ve kontamine insan büyüme hormonu preparatları ile de geçiş tespit edilen vakalar bildirilmiştir. Klinik olarak hastalık orta ve ileri yaşta, çok nadir olarak da erken erişkinlik döneminde (ortalama ortaya çıkış yaşı 60) yavaş ilerleyen demans ile ortaya çıkar. Anksiyete, yorgunluk, baş ağrısı, karar verme yetisinde bozulma ve alışılmadık davranışlar prodromal belirtilerdir. Hafıza kaybı tespit edildikten sonra hızla ilerler ve karakteristik bulgular ortaya çıkar. Demans dışında en sık rastlanan bulgular piramidal yolun tutuluşuna ait bulgular (güçsüzlük, ekstrapiramidal bulgular (tremor, rijidite, dizartri ve hareketlerde yavaşlama), serebellar bulgular ve

TABLO 1. Prion Hastalıklarının Klinik Özellikleri:

Hastalık Adı	Ortalama başlama Yaşı	Belirgin Bulgular	Seyir
CJH	60 Yaş	Demans, Ekstrapiramidal bulgular Serebellar bulgular Myoklonus	Hızlı (2-7 ay)
GSS	60 Yaş	Ataksi Demans	Yavaş (7-36 ay)
FFI	18-61 yaş	Uykuda azalma Otonom bozukluk	Yavaş (7-36 ay)
Kuru	-	Dengesizlik İstemsiz hareketler	4-24 ay
VCJH	29 yaş	Psikiyatrik semptomlar Dizestezi Ataksi Demans	6-22 ay

TABLO 2. Farklı yöntemlerin kanda PrP^{Sc} taraması için deteksiyon eşikleri (9).

Test yöntemi	Test materyali	Duyarlılık eşiği
Western blot	Kobay beyni Rekombinant kobay veya insan PrP	100 pg-1 ng/mL 300 pg/mL
Kapiller elektroforez	Sentetik PrP peptidi Rekombinant insan PrP	5-10 ng/mL 50-100 ng/mL
CDI	Kobay beyni Rekombinant insan PrP	<1 ng/mL <5pg/mL
DELFA	Kobay beyni Rekombinant insan PrP Rekombinant sıgır PrP	100-500 pg/mL 160 pg/mL 100 pg/mL
Konfokal çift renk floresans korelasyon spektroskopisi	Kobay beyni	50-100 pg/mL

uyarana hassas myoklonustur. Diğer bulgular ise amyotrofi, kortikal körlük ve nöbetlerdir. Laboratuvar incelemelerinde hastalığın orta ve ileri dönemlerinde EEG'de karakteristik olarak 0,5-2,0 saniyede bir görülen periyodik deşarjlar vardır. Hastalık hızlı seyrederek ve bir yıl içinde hastaların %90'ı ölür. Genetik geçiş gösteren formda vakaların %60'ında kodon 200'de mutasyon vardır. Kodon 129'da ve daha başka pek çok mutasyon tanımlanmıştır.

GSS hastalığı otozomal dominant ailevi bir hastalıktır. 2 ile 10 yıl arasında süren uzun bir seyri vardır. Klinik olarak ataksi ile başlar demans onu takip eder. Ancak mutasyon tiplerine göre spastik paraparezi, ekstrapiramidal sendrom veya presenil demans ile de başlayan formları vardır. Beyin sapı tutulumu daha belirgin olduğu için hasta başlangıçta olivipontoserebellar atrofisi var gibi değerlendirilebilir. EEG'de genellikle periodisite yoktur ve yaygın yavaşlama vardır. İlk tanımlanan genetik mutasyon kodon 102'de prolin-lösin yer değiştirmesidir.

FFI ailevi bir prion hastalığıdır. Hastalık toplam uyku zamanında ilerleyici azalma ile karakterizedir ve otonom fonksiyonlarda erken dönemlerde bozulma gözlenir. Daha sonra piramidal, serebellar bulgular ve demans ile myoklonus gelişebilir. 18 ile 61 yaş arasında başlar ve 7 ile 36 ay sürer. EEG'de yaygın yavaşlama vardır. Bu hastalığa kodon 129'daki mutasyonlar neden olabilmektedir. Kodon 129'da metionin ile asparajin yer değişimi daha yavaş seyirli hastalığa neden olurken burada ortaya çıkan aspartat değişimi daha kısa süreli ve erken başlangıçlı formun ortaya çıkmasına neden olmaktadır. FFI'da belirgin olarak talamus tutulumu görülür.

Kuru hastalığı ilk olarak Yeni Gine yerlilerinde tanımlanmıştır. Yürümede dengesizlik, ataksi, istemsiz hareketler, şaşılık ve hastalığın ilerleyen dönemlerinde bunama ile karakterizedir. Hastalık 4 ile 24 ay arasında ölümle sonuçlanır. Burada kannibalizm ana geçiş nedenini oluşturmaktadır. Kannibalizmin azalmasıyla birlikte kuru hastalığıda hızla azalmıştır. Tarihi açıdan önemli bir hastalıktır çünkü insanda tanımlanan ilk prion hastalığıdır.

T.Dalkara: CJD'nin varyant formu nasıl ortaya çıkmıştır?

Y.Gürsoy-Özdemir: İngiltere'de ineklerde bovine spongiform ensefalopati (BSE) epidemisinin ortaya çıkmasını takiben 1990 yılında CJD tarama üniteleri aktif hale getirilmiştir. Buradaki amaç koyunlarda olan scrapie ile ineklerdeki BSE arasında bir ilişkinin olup olmadığının ve insana geçiş ihtimalinin tespit edilmesidir. O tarihten itibaren yapılan taramalar sonrasında 1996 yılında CJD öntanısı ile izlenen ve patolojik ve biyokimyasal incelemeleri yapılan ancak

klasik CJD'na hastalığın ortaya çıkış yaşı ve nöropatolojik bulguları ile uymayan 10 vaka Lancet dergisinde yayınlanmış ve bunun CJD'nin yeni bir formu olduğu duyurulmuştur (8).

T.Dalkara: BSE nedir ve nasıl ortaya çıkmıştır?

R. Haziroğlu: Veteriner patolojide nonmyelinik spongiform ensefalomyelopatiler içerisinde değerlendirilen sığırların spongiform ensefalopatisi (BSE), santral sinir sistemini etkileyen kronik dejeneratif ölümcül bir hastalıktır (9). Deli inek hastalığı (mad cow disease) şeklinde (10) tanımlanmasına karşın ülkemizde "deli dana" olarak bilinmektedir.

Hastalık Nisan 1985'den beri bilinmesine karşın ilk kez Kasım 1986'da İngiltere'den bildirilmiştir (9-11). Daha sonra birçok ülkeden varlığına ilişkin raporlar devam etmiştir (10, 11, 14).

İlk epidemiyolojik çalışmalar BSE'nin geniş bir coğrafik bölge üzerinde aynı anda fakat genellikle tek olgu şeklinde ortaya çıkan bir epidemi şeklinde olduğunu göstermiştir (12). BSE; insanlarda kuru, CJD, GSS, FFI, çiftlik minklerinde görülen transmisibl mink ensefalopati, geyiklerin kronik zayıflama hastalığı (CWD), kedilerde spongiform ensefalopati, koyun ve keçilerde scrapie gibi diğer spongiform ensefalopatilerle genelde uyumlu birçok özelliğe sahiptir (9, 11). Besi sığırlarında hastalığa %4,7 oranında rastlanırken süt ineklerinde bu oran %33'dür. İnkübasyon süresi 2-8 yıldır. Hastalık en fazla 4-5 yaşlı sığırlarda görülür. Dişiler erkeklere oranla hastalığa daha fazla yakalanır. Olguların çoğu Friesian-Holstein ırkı ineklerdedir (9, 10).

Hastalık deneysel olarak sığır ve farelere taşınabilmektedir. BSE etkeninin horizontal taşındığına ilişkin bir kayıt yoktur. Maternal taşınmanın %5-15 oranında olabileceğine ilişkin yayınlar (14) bulunmasına karşın bu konu tam olarak aydınlatılmamıştır. Embriyo transfer çalışmalarında intrauterin taşınma bulguları yoktur. BSE enfektivitesi sadece beyin, omurilik ve retinada bilinmektedir (12). Plasenta, süt, kolostrum, meme dokusu, sperma, testis, kas, kan ve jelatinde de etkene rastlanmamıştır (10, 14).

Hastalığa hayvanlara et unu, kan unu, kemik unu gibi gevişgetiren hayvan kökenli protein içeren yemlerin yedirilmesi neden olmaktadır (9-11). Günümüzde genel kabul gören bu görüşün yanında genetik duyarlılık (9, 11) ve çok küçük viral partiküllerin hastalık nedeni olabileceğine ilişkin görüşler de vardır. Etkenin abnormal prion proteinini (PrP^{Sc}) olduğu, DNA ya da RNA içermediği, Proteinaz K'ya, iyonizan ışınlarla, ultraviyole ışınlarına, yüksek kuru ısıya, nükleazlara ve dezenfektanlara

(formaldehit, betapropiolaktan) dirençli olduğu, proteolitik enzimlere duyarlı olduğu ve otoklav ısısı gibi nemli yüksek ısıda (135-140°C) en az 1/2 saatte yıkıldığı bilinmektedir (9, 10, 14). Etken dokularda yangısal ya da immunolojik bir reaksiyon oluşturmaz. Sadece dejeneratif karakterli nonmyelinik spongiform ensefalomyelopati meydana getirir. Konakçıda antikor oluşturmadıklarından serolojik tekniklerle etkeni saptama ya da etkene karşı koruyucu aşı hazırlama olasılığı da bulunmamaktadır. Hayvanın başka antijenik uyarımlara karşı immun T ve B hücre fonksiyonları tamdır. İmmun baskılanma ya da immun güçlenme hastalığın kuluçka süresini ya da seyriyi değiştirmemektedir (10, 14). Elektron mikroskopta scrapie-ilişkili fibriller (SAFs) benzeri oluşumlar özellikle beyin bazal ganglionlar bölgesinde gözlenir. Bu fibriller 10-20x100-300 nm boyutlarında olup PrP'lerin esasını oluşturmaktadır. Fibrillerin amiloid karakterde oldukları da açıklanmış ve bunlara ışık mikroskopta amiloid plakları adı verilmiştir (9).

T.Dalkara: BSE ayırıcı tanısı nasıl yapılmaktadır?

R.Hazıroğlu: İneklerde davranışta görülen değişiklikler hipomagnezemi ve sinirsel ketozisten ayırt edilmelidir. Ayrıca listeriozis, kurşun zehirlenmesi, serebrospinal apseler, ya da beyin boşluklarında yer alan diğer lezyonlar ve spinal travmalar gözönünde bulundurulmalıdır (14).

Beyinde gözlenen vakuolleşme tam olarak açıklanamamıştır. Küçük ve çok sayıda sitoplazmik vakuoller, viral ensefalomyelitlerde sıkça görülür. Bunlar iskemik hücre yıkımının ilk devrelerindeki mitokondriyal şişmelerdir. Nöronal ince vakuolleşmeler ise otolitik artefaktlarla ilgili olabilirler gibi birçok lizozomal depo hastalıklarında dikkati çekmektedir. Az sayıda nöronlarda tek ve büyük intrasitoplazmik vakuoller bazen yaşlı boğaların kırmızı ve okulomotor nükleuslarında normalde de görülebilmektedir (9, 14).

Etyolojik olarak ise status spongiosusla karakterize spongiform myelinopatiler; kimyasal, bitki toksikasyonu, metabolik ve kalıtıma ilgili olarak şekillenebilmektedir. Bunlar da ayırıcı tanıda gözden uzak tutulmamalıdır (9).

T.Dalkara: BSE'nin insan sağlığı açısından önemi nedir?

R.Hazıroğlu: 20 Mart 1996'da İngiltere Sağlık Sekreteri Mr.Stephen Dorrell'in insanlarda CJD hastalığının yeni bir şeklinin vCJD (variant CJD) sığırlardaki BSE ile ilişkili olabileceğini bildirmesi dünyada panik oluşturmuştur. İnsanlarda gözlenen vCJD'nin, klasik CJD'den farklı olduğu bildirilmiştir (8, 10, 11 13). Variant CJD ile BSE'den sorumlu

birbirine yakın etkenlerin doğal ve deneysel yolla farklı hayvan türlerine taşınması Dünya Sağlık Örgütü uzmanlarını 1996'dan beri tartışılan vCJD vakalarının BSE'ye neden olan etken ile aynı etken olduğu şeklinde bir sonuca götürmüştür (11).

İnsanda görülen klasik CJD PrP'leri BSE PrP'den 30'dan fazla aminoasit yeri açısından farklıdır. Bu nedenle uzun yıllar hastalığın insanlara geçmediği düşünülmüştür. Günümüzde ise PrP molekülünün bazı bölümlerinin türler arası engellerle kırılabilirdiği ve sığır PrP'nin kritik noktada insan PrP'lerine benzeyebildiği kabul edilmiştir. BSE PrP'i insan ve sığırların genetik materyalleri çok farklı olmasına karşın engelleri aşabilir (10). Ya da normal bir sinir hücresinde bulunan normal PrP (PrP^C), bilinmeyen bir nedenle abnormal PrP'ne (PrP^{Sc}) dönüşebilir ve diğer normal PrP'leri abnormal PrP'lere dönüştürür (11, 14).

T.Dalkara: Koruma ve kontrolde neler yapılabilir?

R.Hazıroğlu:

- BSE gündemde tutulmalıdır.
- BSE bulguları gösteren hayvanlar yok edilmeli ve hiçbir ürünü tüketime sunulmamalıdır.
- İthallerin BSE gözlenmeyen ülkelerden yapılmasına özen göstermelidir.
- Ülkemizde varlığına ilişkin bir kayıt bulunmamasına karşın kökeni bilinmeyen et ve özellikle sakatat (beyin, omurilik, dalak, böbrek, karaciğer) tüketiminde dikkatli olunmalıdır.
- Gevişgetiren hayvanlarda gözlenen scrapie (koyun, keçi) ve CWD (geyik, elk) gibi diğer PrP hastalıklarından dolayı, gevişgetiren hayvan ürünlerinin kesin kanıtlar bulunmamasına karşın risk oluşturması bakımından tüketilmemesi Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilmektedir (11).
- Etkenin henüz saptanmadığı iskelet kaslarından görülebilen sinir ve lenfatik dokular uzaklaştırılarak yeniden kazanım sağlanabilir (11).
- Süt ve süt ürünlerinin güvenli oldukları düşünülmektedir. Ayrıca kozmetik sanayinde kullanılan yağ ve jelatin de gerekli işleme sistemlerinden geçti ise güvenlidir (11).
- İnsan ve Veteriner aşı hazırlanmasında kullanılan sığır materyalleri risk taşıyacağından kullanılmamalıdır. İlaç endüstrisinde de sığır ve diğer hayvan

materyallerinin kullanılmaması, ancak çok gerekli ise hastalığın görülmeyeceği ülkelerinden ithalatın yapılması tercih edilmelidir (11).

- Hayvanların beslenmesinde genişletiren hayvan kökenli gıdalar kullanılmamalıdır.
- Hayvansal kökenli gıdaları işleyen tesislerin çalışma durumları kontrol edilmelidir.
- Konu ile ilgili çalışmalar desteklenmelidir.

T.Dalkara: vCJD'nin klinik özellikleri nelerdir?

Y.Gürsoy-Özdemir: Bu vakaların klinik seyirleri farklıdır. Tanımlanan vakaların yaş ortalaması 29'dur. Bu rakam yaş ortalaması 60 olan sporadik CJD'dan oldukça düşüktür. Ancak hastalık seyri bu yeni formda daha uzundur (6-22 ay vs 2.5-6.5 ay). Çoğunda başlangıç semptomları davranış değişikliğidir ve psikiyatriste gönderilmişlerdir. Bir kısmında ise dizestezi vardır. Hastalığın erken evrelerinde hastalarda ataksi gözlenmiştir ve hastalık ilerledikçe demans ortaya çıkmıştır. Oysa klasik CJD'da başlangıç semptomu genelde demanstır. Ayrıca vakaların hiçbirinde CJD'da rastlanan tipik EEG bulguları yoktur. Bu vakaların nöropatolojileri de sporadik CJD'dan oldukça farklıdır. Şimdiye kadar yaklaşık 100 vaka tanımlanmıştır (8, 15).

T.Dalkara: vCJD ile BSE arasında bir ilişki var mıdır?

Y.Gürsoy-Özdemir: Yapılan epidemiyolojik çalışmalar bu yeni form ile BSE arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. BSE'nin insana geçişinde doz, maruz kalınan süre, genetik yatkınlık ve türler arasındaki bariyer önemlidir. Prion hastalıklarının aktarımında doz önemlidir ve oral alımdan çok inokülasyon daha infektiftir. Ancak ortaya çıkan yeni formdaki vakaların hiçbirinde anormal diyet veya iş yaşamında BSE'ye ekspozisyon yoktur. Bu nedenle hastalığa yatkınlık bu formun ortaya çıkmasında daha önemli gibi görünmektedir. Tanımlanan bütün hastalar kodon 129'da metionin için homozigotlardır. İlginc olarak beyaz ırkın %38'i bu homozigot yapıyı taşımaktadır. Yapılan inokülasyon çalışmaları inkübasyon periyodunun belirlenmesinde bu genetik yapı dışında başka genetik özelliklerin de önemli olduğunu göstermektedir. Hastalığın oral yolla geçişinde rol oynayabilecek diğer faktörler bukkal lezyonlar, tonsil ve gastrointestinal enfeksiyonlar olabilir. Deneysel scrapie modellerinde erken prion çoğalmasının lenforetiküler sistemde olduğu ve nöroinvasyonun inkübasyonun geç dönemlerinde ortaya çıktığı gösterilmiştir. Sığır eti dışında bu yeni formun insana aktarımında kan ve kan ürünleri,

kontamine cerrahi ürünler rol oynayabilir. Ayrıca sığırlardan koyunlara geri geçiş olabilir ve klinik ve patolojik olarak scrapieden ayırt edilemeyebilir. Tüm bu geçiş yollarının hastalığın yayılmasında nasıl rol oynayabileceği ise henüz bilinmemektedir (15).

T.Dalkara: vCJD'nin histopatolojik özellikleri nelerdir? CJD ile farklılıklar göstermekte midir?

F.Söylemezoğlu: vCJD, BSE etkeninin insanoglunda oluşturduğu bir spongiform ensefalopatidir. Ve tüm prion hastalıklarının ortak nöropatolojik triadı olan spongiform değişme, gliozis ve nöron kaybı ile karakterizedir. Bu bulgulara ek olarak bazı prion hastalıklarında da izlenen PrP^{sc} plakları mevcuttur.

Spongiform değişme. Putamen ve kaudat nükleusda ağır gliozisin eşlik ettiği yoğun spongiform değişme izlenmektedir. Anterior talamus, tüm serebral kortikal laminalar yanısıra serebellar moleküler tabakada da spongiform değişme mevcuttur. vCJD'da izlenen bu spongiform değişme ve gliozis patterni, daha ziyade serebral kortikal tutulum ile karakterize CJD'dan oldukça farklıdır (16, 17).

PrP^{sc} plakları. vCJD ile CJD arasındaki bir diğer önemli farklılık da, serebral ve serebellar kortikal yerleşimli eozinofilik plakların varlığıdır. Plaklar, yuvarlak, eozinofilik koru olan, periferik radyer spiküllerin oluşturduğu, PAS pozitif, kongofilli ve arjirofilik gösteren yapılardır. İmmünohistokimyasal olarak bu plakların santralinde PrP^{sc} depolanması saptanmaktadır. Kuru plakları olarak da bilinen bu plakların CJD olgularının çok küçük bir kısmında izlenebildiği bildirilmektedir (16, 17).

Bugün için prion hastalıklarında izlenen klinik ve patolojik fenotipik heterojeniteden, hastanın genotipi mi, prion suşu mu, yoksa bulaşma yolunun mu sorumlu olduğu kesin değildir. Bildirilen tüm vCJD olgularında PRNP geninde 129. kodonda metiyonin homozigositesi saptanmıştır. PrP^{sc} plakları ile PRNP 129. kodon polimorfizminin ilişkili olduğu öne sürülmektedir (18). Periferik inokülasyonun ortak bulaşma mekanizması olduğu kuru ve vCJD'ni karşılaştıran bir başka çalışmada da, prion suşunun, kliniko-patolojik fenotipin belirleyicisi olduğu görüşü öne sürülmüştür (19).

T.Dalkara: İmmünohistokimyasal olarak prion proteini dokuda hangi patternlerde izlenmektedir?

F.Söylemezoğlu: vCJD olgularında, PrP^{sc} yükünün diğer bazı insan TSE'lerine oranla çok yüksek olduğu immünohistokimyasal olarak

demonstre edilmiştir (19). PrP^{Sc} dokuda sferik plak veya difüz plak formunda birikebildiği gibi, difüz sinaptik patern ve perinöral bir dağılım sergileyebilir (16). Sferik plak veya difüz plak formunda PrP^{Sc} birikimi, serebral ve serebellar korteksde izlenmektedir. Difüz sinaptik patern ve perinöral PrP^{Sc} birikimi, serebral ve serebellar korteks yanısıra kaudat nükleus, putamen, beyin sapı ve spinal kordda saptanmıştır (17).

Tüm insan prion hastalıkları içinde vCJD'ye özgü bir diğer önemli bulgu da immünohistokimyasal olarak PrP^{Sc} birikiminin lenforetiküler sistemde gösterilmesidir (16). Tüm vCJD otopsiyerinde lenfoid dokuda PrP^{Sc} birikimi izlenmektedir. Literatürde bir olguda vCJD kliniğinden 8 ay önce lenforetiküler PrP^{Sc} birikimi gösterilmiştir (20). İngiltere'de bu bulgudan yola çıkılarak 3000 tonsilektomi ve appendektomi materyali üzerinde gerçekleştirilen retrospektif çalışmada pozitif sonuç elde edilememiş olmakla birlikte, olası vCJD epidemisinin boyutunu saptamakta ekstrasöronal PrP^{Sc} birikiminin önemli bir araç olabileceği vurgulanmaktadır (21).

T.Dalkara: Tedavi için neler düşünülmektedir?

Y.Gürsoy-Özdemir: Yakın gelecek için önemli olan nokta tedavi stratejileri geliştirebilmektir. Konformasyonlarındaki değişiklikler nedeni ile toksik hale gelip nörodejeneratif hastalıklara neden olan başka proteinler de bilinmektedir. Bütün bu hastalıklarda proteinin beta tabaka yapısı artmaktadır. Bu yüzden beta tabaka yapısını kıran peptitler umut verebilir. Bu tür peptitler Alzheimer hastalığında denenmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Genetik mühendislik yolu ile proteinlerin bozulmuş konformasyonunu eski haline getirebilecek şaperon proteinler de tedavi yaklaşımı olarak ele alınabilir (1).

T.Dalkara: TSE şüphesi olan hastaya yapılacak otopside alınması gerekli önlemler neler olmalıdır?

F.Söylemezoğlu: TSE'nin kesin tanısının otopsi ile konulabileceği göz önüne alınırsa, bu olgulara otopsi uygulamanın da kaçınılmaz bir gerçek olduğu ortaya çıkmaktadır. Avrupa Topluluğunun "İnsan prion hastalıkları" grubu tarafından yayımlanan konsensus raporunda otopsi ve nöropatoloji uygulamalarında, ve dekontaminasyon konusunda uyulması gerekli kurallar bildirilmektedir (22).

Otopsinin sadece beyinin çıkartılması ile sınırlandırılması mümkündür. Otopsiyi gerçekleştirecek ekibin uyması gerekli kurallar şöyle özetlenebilir:

1. Otopsi ekibi gözlük ve ağız maskesi takmalı, lastik eldiven altına teflon veya metal eldiven giymelidir.

2. Otopsi masasının kontaminasyonunu engellemek amacıyla otopsi, geçirgen olmayan disposibl plastik bir örtü üzerinde yapılmalıdır.

3. Beynin çıkartılması: Kafanın altına kalın selülöz örtü yerleştirildikten sonra kafaya olağan pozisyonu verilir. Kafatası mekanik el testeresi ile açıldıktan sonra beyin çıkartılmadan önce dondurulmak üzere serebrum ve serebellumdan 2-3 cm³'lük dokuların in situ alınması önerilmektedir. Alınan taze dokunun iki kat plastik torba içine yerleştirildikten sonra ağız sıkıca kapanan bir plastik kapta, üzeri işaretlenerek dondurulması gerekmektedir. Normal yöntemler ile çıkartılan beyin tamponlanmış %4'lük formaldehit ile dolu kapaklı plastik bir kaba yerleştirilir. Fiksatifin, içindeki tesbit olan beynin enfektif olduğu unutulmamalı, üzerine not düşülmelidir.

4. Arzu edilirse iç organlar in situ incelenir ve örneklenebilir.

5. Otopsi tamamlandıktan sonra plastik ve selülöz örtüler diğer enfekte disposibl materyalle birlikte yakılmak üzere hastanenin diğer enfekte atıkları arasına katılır.

6. Kullanılan tüm materyal dekontamine edilmelidir.

7. Otopsi sırasında meydana gelen kontaminasyona neden olabilecek tüm kazalar kaydedilmelidir.

T.Dalkara: Histolojik olarak incelenmek üzere örneklenen doku bloklarında CJD enfektivitesi nasıl deaktive edilebilir?

F.Söylemezoğlu: Formaldehit ile tesbit edilmiş beyin hala enfektiftir. Beyinden küçük doku blokları hazırlanması sürecinde de otopsi yapılırken uygulanan tüm önlemler alınmalıdır. Doku örnekleme 5 mm'yi geçmeyecek kalınlıkta yapılmalı, ve örneklenen doku %95-100'lük konsantre formik asit içinde bir saat bekletilmelidir. Bunu takiben dokular 48 saat taze %4'lük formaldehitte tesbit edilmeli ve bu işlemlerden sonra bloklanmalıdır. Bloklar ve kesitler TSE olduğu bilinecek şekilde saklanmalıdır (22).

T.Dalkara: TSE'li hastaların doku materyalleri veya vücut sıvıları ile kontamine olmuş materyaller nasıl dekontamine edilebilir?

F.Söylemezoğlu: Bu konuda önerilen yöntemlerden biri, 134°C'da 1 saat buhar otoklav

uygulanmasıdır. Bazı laboratuvarlar 1er saatlik iki siklus veya NaOH uygulamasını takiben 1 saatlik otoklavın ancak yeterli olabileceği görüşündedirler.

Otoklavlanamayacak materyal ve yüzeyler için önerilen bir diğer yöntem de kimyasal dekontaminasyondur. Enfekte materyalin, 2N NaOH (80 mg/lit) içinde 1 saat veya 1N NaOH içinde 2 saat bekletilmesi önerilmektedir. NaOH alüminyum materyalde kullanılmamalıdır. Bir diğer kimyasal dekontaminasyon yöntemi de %5'lik NaOCl solüsyonunda 1 saat bekletmektir ki bu solüsyon da çelik için koroziftir (22).

T.Dalkara: TSE'lerin laboratuvar tanısında kullanılan testler nelerdir?

E.Demirpençe: BSE ve vCJD gibi epidemi oluşturabilen TSE'lerin ortaya çıkması, erken tanı ve hatta tarama amacıyla kullanılacak testlerin geliştirilmesi gereğini ortaya çıkarmıştır. Bu hastalıklara özgü merkezi sinir sistemi lezyonlarının histopatolojik olarak tanınması "gold standard" olarak tanımlanır; yani kesin tanı koydurucu niteliktedir. Ancak bu amaçla antemortem olarak alınan biyopsi örneğinde lezyonun saptanamaması olasılığı da vardır. Bunun nedeni henüz histopatolojik lezyonların gelişmemiş olması veya biyopsi alınan bölgede lezyon bulunmaması olabilir. Oysa hastalığın aynı evresinde dokuda hastalık etkeni olan PrP^{Sc} proteini bulunmaktadır. Dolayısıyla TSE'lerin laboratuvar tanısında kullanılan yöntemler esas olarak PrP^{Sc} proteininin tanınmasına yöneliktir. Bu amaçla değişik merkezlerde özgül antikorlar geliştirilmiş ve antijen-antikor etkileşimine dayalı yöntemler kurulmuştur.

Bu yöntemlerden birincisi yukarıda da belirtildiği gibi immünohistokimyasal yöntemdir (16). Avantajı, histolojik rezolüsyonunun yüksek olmasıdır. Klasik histopatolojiden daha duyarlı olduğu düşünülen bu yöntemin gelişmiş bir şekli ise histoblot olarak adlandırılan yöntemdir (23). Burada dokudan alınan kesitin nitroselüloz membrana aktarılması, proteinaz K ile muamele edilmesinin ardından önce PrP^{Sc} antikoruna ile, daha sonra da bu ilk antikora karşı geliştirilmiş enzim-bağlı ikinci bir antikorla inkübe edilmesi gerekmektedir. Enzimatik reaksiyon sonucu oluşan renklenme mikroskopta saptanabilmektedir. Bu yöntem parafin blokta bulunan dokulara da uygulanabilmektedir (paraffin-embedded tissue blot, PET blot) (24).

Bir diğer yöntem, proteinlerin kalitatif tayini için çok sık kullanılan Western blot yöntemidir (16, 24). Bu ve bundan sonraki yöntemlerde doku homojenize edilmekte ve proteinaz K ile muamele edilerek

proteazlara dirençli PrP^{Sc} proteininin saptanması kolaylaştırılmaktadır. Western blot yönteminde doku homojenatı elektroforeze tabi tutulur ve bu şekilde proteinler büyüklüklerine göre ayrılmış olur. Daha sonra elektroforez jelinden nitroselüloz veya benzeri bir membrana aktarılan proteinler, yukarıda anlatılan şekilde iki aşamalı olarak antikorlarla inkübe edilir. Burada da enzimatik reaksiyon sonucu -genellikle kemilüminesans ile- PrP^{Sc} proteinine özgü bantlar görünür hale gelir. Bu yöntemin üstünlüğü farklı boyuttaki PrP^{Sc} proteinlerinin saptanmasına olanak sağlamasıdır. PrP^{Sc} proteininin farklı proteolitik kesime uğramış veya farklı oranda glikozillenmiş şekilleri bu yöntemle ayrılabilir. Ancak henüz hangi protein izoformunun hangi klinik veya patolojik CJD ile korele olduğu kesinlik kazanmamıştır.

Antijen-antikor etkileşimine dayanan yöntemlerden bir diğeri olan ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) farklı şekillerde uygulanmıştır. Bu yöntemde antikorla kaplı plastik mikrotirasyon plaklarına örnek uygulanmakta ve antikora bağlı bir deteksiyon sistemi ile antijen miktarı ölçülebilmektedir. Bunun en çok kullanılan şekli olan sandviç ELISA'da, örnek antikorla kaplı plaklara uygulandıktan sonra deteksiyon sistemine bağlı ikinci bir antikorla inkübasyon yapılır. Deteksiyon sistemi enzim-bağlı bir kolorimetrik veya kemilüminesans reaksiyon olabilir.

Sandviç ELISA yöntemi ile aynı prensibe sahip, ancak enzim-bağlı bir deteksiyon sistemi kullanmayan gelişmiş bir yöntem ise DELFIA (dissociation-enhanced lanthanide fluoroimmunoassay) olarak adlandırılmaktadır (25). Burada ikinci antikor europium ile işaretlenmiştir. Floresansı hızlandırıcı bir çözeltilin kullanılmasından sonra florometrede ölçüm yapılır. Çok hassas olan bu yöntem, konformasyon değişikliğinin izlenmesi ve PrP^{Sc}-PrP^{Sc} ayırımının yapılması amacı ile de kullanılabilir (conformation-dependent immunoassay, CDI). Bu yöntemde proteinaz K uygulamasına gerek yoktur. Sadece örneğin bir kısmı önce denatüre edilir, daha sonra hem denatüre edilmiş hem de edilmemiş örnekler yukarıdaki işlemlerden geçirilir. İki proteinin denatürasyon işlemine yanıtları farklı olduğu için, son konformasyonları ve antikorla etkileşimleri de farklı olacaktır. DELFIA yönteminin bir başka şeklinin de plakların bir antikor yerine, PrP^{Sc} proteininin reseptörü olduğu ileri sürülen "protocadherin-2" ile kaplanması olabileceği düşünülmektedir.

Antijen-antikor etkileşimine dayanan bir başka duyarlı yöntem ise kapiller immünelektroforez (CIE) yöntemidir (26). Burada örnekteki PrP^{Sc} ile floresan işaretli sentetik bir PrP'nin aynı antikor için yarışması

söz konusudur. Floresans, lazer ile indüklenen bir floresans detektörü ile ölçülür. Örnek, proteinaz K ile muamele edilmiş ve edilmemiş olarak çift çalışılır. PrP^{sc} miktar arttıkça, proteinaz K ile muamele edilmiş örnekte floresans azalacaktır.

Bu grupta son olarak söz edebileceğimiz yöntem, konfokal çift-renk floresans korelasyon spektroskopisi olarak adlandırılan yöntemdir (27). Tek bir molekülü saptayabilen, çok duyarlı bir yöntem olduğu ileri sürülmektedir. Burada örneğin proteinaz K ile muamele edilmesine gerek yoktur. Örnek, farklı renkte floresan boyalarla işaretlenmiş ve agregat oluşumlarını tanıyabilen iki antikora inkübe edilmekte, daha sonra oluşan yoğun floresans bir konfokal lazer tarama cihazı ile ölçülmektedir. Bu yöntem ile serebrospinal sıvıda %100 doğrulukla PrP^{sc} saptanabilmiştir.

Avrupa Topluluğu'nun 29 Aralık 2000 tarihli komisyon kararı ile, 30 aydan büyük ve besin zincirine girecek olan bütün sığırlarda postmortem BSE taraması yapılması zorunluluğu vardır ve bu amaçla kullanılabilir üç test belirlenmiştir (28). Bunlardan biri (Prionics Check) Western blot yöntemini, diğer ikisi (Enfer ve Platelia) ELISA yöntemini kullanmaktadır. Bu testlerin hepsi de duyarlılığı yüksek ve kısa sürede çok sayıda örneği sonuçlandırabilme özelliğine sahip testlerdir; o nedenle de tarama testi olarak kullanılmaktadırlar. Bunlardan herhangi biri ile konacak olan tanının histopatolojik olarak ta konfirme edilmesi gerekmektedir.

Yukarıda sözü edilen testlerin tamamı vCJD tanısı için de kullanılabilir.

T.Dalkara: Vücut sıvılarından tanı koydurabilecek laboratuvar testleri var mıdır?

E.Demirpençe: Vücut sıvılarından alınan örneklerle tanı koyulabilmesi hem örnek alma kolaylığı bakımından, hem de bu yolla oluşabilecek bulaşmaları izleyebilmek bakımından önemlidir. Özellikle kan ve kan ürünleri ile yapılmış çok sayıda çalışma vardır (29). Bulaşıcılıkla ilgili çalışmalarda kan ürünlerinin tam kandan daha bulaştırıcı olduğu, iv yolla verildiklerinde diğer yollara (beyin içi, ic, sc, im, ip) kıyasla bulaşma oranının çok azaldığı, ancak sıfır olmadığı görülmüştür. Ayrıca hastalığın hem inkübasyon döneminde, hem de klinik fazında bulaşıcılık vardır. Bu çalışmalar -alınan örnek insan kaynaklı olsa bile- laboratuvar hayvanlarına inokülasyonla gerçekleştirilmektedir ve henüz epidemiyolojik olarak kan veya kan ürünü ile oluştuğu kanıtlanmış bir olgu yoktur. Ancak, özellikle vCJD'de lenforetiküler organ tutulumu nedeniyle kanda PrP^{sc}

proteini bulunma olasılığının yüksek olduğu düşünülmüş ve yukarıda anlatılan yöntemlerden bazıları kullanılarak PrP^{sc} aranmıştır. Western blot yöntemi ile yapılan çalışmalar çöktürme, süzme veya kolon kromatografisi gibi saflaştırma işlemlerinin PrP^{sc} düzeyini azalttığını göstermiştir. Bu yöntemlerin kanda PrP^{sc} taraması için deteksiyon eşikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Erken tanı ve tarama amacıyla, örnek olarak vücut sıvılarından birini kullanabilen bir test geliştirilmesi için çalışmalar sürmektedir. Ne yazık ki, bu hastalıklarda saptanabilen bir immün yanıt olmadığı için serolojik testler geliştirilmesi mümkün olmamıştır. Serebrospinal sıvıda veya serumda saptanabilen bazı proteinlerin ise belirleyici olabileceği öne sürülmüştür. Bu proteinlerden biri 14-3-3 proteindir. Bu grup proteinler protein fosforilasyonunun regülasyonunda ve MAP kinaz (mitogen-activated protein kinase) yolunda rol alırlar. Özellikle g izoformu sinir dokusuna spesifiktir. Bir diğer protein S100 proteindir. S100 asidik bir kalsiyum bağlayıcı proteindir ve iki altbirimin (a ve b) homodimer ve heterodimerleri olarak bulunur. Bunun beyine özgü formu S100b olarak adlandırılır ve esas olarak glial hücrelerde bulunur. Kafa travmalarından sonra serum ve serebrospinal sıvıda yükselir. Astrositik aktivite ile ilişkili olması, CJD tanısında kullanılabilirliğini düşündürmüştür. Çalışmalarda önerilen diğer iki protein ise nöron spesifik enolaz (NSE) ve tau proteindir. NSE sinir dokusuna özgü bir enzimdir, tau ise mikrotübül-birleşik bir proteindir. Alzheimer hastalığında tau proteininin hiperfosforile formu çift sarmal filamentler halinde beyinde birikmektedir. Bu proteinler ayrı ayrı pek çok çalışmaya konu olmuş ve özellikle 14-3-3 ve S100b için ümit verici sonuçlar elde edildiği öne sürülmüştür (30, 31). Ancak, değişik nörodejeneratif hastalıklarda serebrospinal sıvıda bu dört parametreyi aynı anda karşılaştıran yeni bir çalışma, hiçbirinin yeterince özgül ve duyarlı olmadığını ortaya koymuştur (32). Bu testlerin hiçbir sporadik CJD ile vCJD'nin ayırıcı tanısında kullanılmamalıdır. Hatta en güçlü aday olan 14-3-3 proteininin negatif olmasının, vCJD tanısını elememesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Son olarak henüz kullanıma girmemiş iki testten söz edilebilir. Bunlardan biri immunoPCR olarak adlandırılan ve PrP^{sc} proteinine uygulandığı takdirde diğer yöntemleri sileceği düşünülen bir yöntemdir. Burada ölçülecek antijene karşı geliştirilmiş bir antikor ile bir DNA parçasının birbirine bağlanması ve daha sonra bu DNA'nın PCR ile amplifiye edilmesi söz konusudur (29). Diğer ise daha çok toplumda vCJD'ye yakınlığı taramak amacıyla kullanılabilir

bir testtir. Bugüne değin incelenen vCJD olguları 129. kodonda metiyonin için homozigot olarak bulunmuştur (33). Henüz kesin bir sonuca varmaktan kaçınılsa da, bu genetik özelliğe sahip kişilerin izlenmesinin önemli olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR:

1. Soto C, Sabario GP. Prions: disease propagation and disease therapy by conformational transmission. *Trends in Molecular Medicine* 2001; 7: 109-14.
2. Hope J. Prions and neurodegenerative diseases. *Current opinion in genetics and development* 2000; 10: 568-74.
3. Prion Diseases. Merritt's Textbook of Neurology, Ninth eds. Williams and Wilkins, Baltimore 1995. Ed. By Lewis P. Roland.: 169-73.
4. Brown RD. Prion and prejudice: normal protein and the synapse. *Trend in Neuroscience*: 2001; 24: 85-90.
5. Richardson EP, Masters JL. The Nosology of Creutzfeldt-Jacob Disease and conditions related to the accumulation of PrP^{CJD} in the nervous system. *Brain Pathology* 1995: 33-41.
6. Ghetti B, Dlouhy SR, Giaccone G, Bugiani O, Frangione B, Farlow MR, Tagliavini F. Gerstmann-Straussler-Scheinker Disease and the India Kindred. *Brain Pathology* 1995; 61-75.
7. Gambetti P, Parchi P, Peterson RB, Chen SG, Lugaresi E. Fatal Familial Insomnia and Familial Creutzfeldt-Jacob Disease: Clinical, Pathological and Molecular Features. *Brain Pathology* 1995; 43-51.
8. Will RG, Ironside JW, Cousens SN, Estibeiro K, Poser S, Pocchiari M, Hofman A, Smith PG. A new variant of Creutzfeldt-Jacob disease in UK. *Lancet* 1996; 347: 921-25.
9. Milli UH ve Haziroglu R. Veteriner Patoloji, 1.Cilt, İkinci Baskı, Özkan Matbaacılık Ltd Şti. Ankara, 2000.
10. Internet www.accessexcellence.org/WN/NM/madcow96.html Erişim Tarihi 09.04.2001.
11. Internet www.who.int/inf-fs/en/fact113.html Erişim Tarihi 09.04.2001.
12. Willesmith, JW, Wells, GAH, Cranvwell, MP and Ryan, JBM. Bovine spongiform encephalopathy: Epidemiological studies. *Vet Rec* 1988; 123: 638-44.
13. Internet. www.aces.uiuc.edu/AnSci/BSE/cjdlink.htm Erişim Tarihi 09.04.2001.
14. Yazıcıoğlu, Ö. Seminer, 1997, s.23.
15. Collinge J. Variant Creutzfeld-Jakob Disease. *Lancet* 1999; 354: 317-23.
16. Ironside JW, Head MW, Bell JE, McCauley L, Will RG. Laboratory diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Histopathology* 2000; 37: 1-9.
17. Mikol J. Neuropathology of prion disease. *Biomed & Pharmacother* 1999; 53: 19-26.
18. Schulz-Schaffer WJ, Giese A, Windl O, Kretschmar HA. Polymorphism at codon 129 of the prion protein gene determines cerebellar pathology in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neuropathol* 1996; 15: 353-7.
19. McLean CA, Ironside JW, Alpers MP, et al. Comparative neuropathology of kuru with the new variant of Creutzfeldt-Jakob disease: Evidence for strain of agent predominating over genotype of host. *Brain Pathol* 1998; 8: 429-37.
20. Hilton DA, Fathers E, Edwards P, Ironside JW, Zajicek J. Prion immunoreactivity in appendix before clinical onset of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1998; 352: 703-4.
21. Ironside JW, Hilton DA, Ghani A ,et al. Retrospective study of prion-protein accumulation in tonsil and appendix tissues. *Lancet* 2000; 355: 1693-4.
22. Budka H, Aguzzi A, Brown P, et al. Tissue handling in suspected Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and other human spongiform encephalopathies (Prion Diseases). *Brain Pathol* 1995; 5: 319-22.
23. Schulz-Schaeffer WJ, Tschöke S, Kranefuss N, Dröse W, Hause-Reitner D, Giese A, Groschup MH, Kretschmar HA. The paraffin-embedded tissue blot detects PrP^{SC} early in the incubation time in prion diseases. *Am J Pathol* 2000; 156: 51-6.
24. Asher DM, Padilla AM, Pocchiari M. Meeting Report: WHO consultation on diagnostic procedures for transmissible spongiform encephalopathies: need for reference reagents and reference panels. *Biologicals* 199; 27: 265-72.
25. MacGregor I, Hope J, Barnard G, Kirby I, Drummond O, Pepper D, Hornsey V, Barclay R

- Bessos H, Turner M, Prowse C. Application of a time-resolved fluoroimmunoassay for the analysis of normal prion protein in human blood and its components. *Vox Sang* 1999; 77: 88-96.
26. Scmerr MJ, Jenny AL, Bulgin MS, Miller JM, Hamir AN, Cutlip RC, Goodwin KR. Use of capillary electrophoresis and fluorescent labeled peptides to detect the abnormal prion protein in the blood of animals that are infected with a transmissible spongiform encephalopathy. *J Chromatogr A* 1999; 853: 207-14.
27. Bieschke J, Giese A, Schulz-Schaeffer W, Zerr I, Poser S, Eigen M, Kretzschmar H. Ultrasensitive detection of pathological prion protein aggregates by dual-color scanning for intensely fluorescent targets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 5468-73.
28. Commission decision of 29 December 2000. Official Journal of the European Communities, 5.1.2001. Document number C 2000; 4411.
29. Brown P, Cervenakova L, Diringer H. Blood infectivity and the prospects for a diagnostic screening test in Creutzfeldt-Jakob disease. *J Lab Clin Med* 2001; 137: 5-13.
30. Poser S, Mollenhauer B, Krauss A, Zerr I, Steinhoff BJ, Schroeter A, Finkenstaedt M, Schulz-Schaeffer WJ, Kretzschmar HA, Felgenhauer K. How to improve the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 1999; 122: 2345-51.
31. Otto M, Wiltfang J, Schütz E, Zerr I, Otto A, Pfahlberg A, Gefeller O, Uhr M, Giese A, Weber T, Kretzschmar HA, Poser S. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease by measurement of S100 protein in serum: prospective case-control study. *Br Med J* 1998; 316: 577-82.
32. Green AJE, Thompson EJ, Stewart GE, Zeidler M, McKenzie JM, MacLeod MA, Ironside JW, Will RG, Knight RSG. Use of 14-3-3 and other brain-specific proteins in CSF in the diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70 : 744-8.
33. Will RG, Zeidler M, Stewart GE, MacLeod MA, Ironside JW, Cousens SN, McKenzie J, Estibeiro K, Green AJE, Knight RSG. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2000; 47: 575-82.
34. Cell death mechanisms in prion diseases. *Cell Death and Diseases of Nervous System*. Humana Press, New Jersey, 1999. Ed by Vassilis E. Koliatsos, Rajiv R. Ratan: 325-43

Radyolojik görüntüleme eşliğinde yapılan meme biyopsileri

Dr. Meltem Gülsün¹, Dr. Macit Arıyürek²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Radyoloji Anabilim Dalı Radyoloji Uzmanı¹, Profesörü²

Mamografik taramanın yaygınlaşması ile palpabl olmayan ve doku tanısı gerektiren çok sayıda lezyon saptanmaya başlanmıştır. Bu lezyonlardan, çeşitli radyolojik görüntüleme yöntemleri kılavuzluğunda perkütan biyopsilerle veya cerrahi öncesi işaretlenerek eksizyonel biyopsilerle doku tanısı elde edilebilmektedir.

Perkütan biyopsiler:

Memede palpabl olmayan ve doku tanısı gerektiren lezyonların biyopsilerinin cerrahi olarak değil de perkütan yolla yapılabilmesi birçok üstünlük sağlamaktadır. Öncelikle maliyetten ve zamandan tasarruf edilmektedir. Daha az doku çıkarıldığı için de, morbidite azalmaktadır; kozmetik bozulmaya sebep olan skarlaşma olmamakta ve takip mamografilerde karsinomu ekarte etmek amacıyla ek biyopsiyi gerektirebilecek yapısal distorsiyon görülmemektedir. Ancak doku örneklemesi yapmak için karar vermeden önce görüntüleme işlemi tamamlanmış olmalı ve biyopsinin uygun görüntüleme işleminin yerini almaması gerektiği hatırlanmalıdır. Perkütan biyopsinin çeşitli endikasyonları bulunmaktadır:

Perkütan iğne biyopsi işlemlerinin en sık ve maliyeti düşüren kullanımı, hastanın cerrahi biyopsiden korunmasıdır. Böylece şüpheli lezyonları bulunan (BI-RADS kategorisi 4) kadınlarda, benign bir hadisenin tanısı konabilmektedir.

Perkütan doku örneklemesi, büyük olasılıkla benign (BI-RADS kategorisi 3) lezyonlar için kısa süreli mamografi takibi önerilen, ancak takip için geri dönmesi muhtemel olmayan ya da bekleyemeyecek kadar endişeli olan hastalarda kullanılabilir.

Yüksek olasılıkla karsinom şüphesi olan (BI-RADS kategorisi 5) ve iki aşamalı cerrahi yaklaşım planlanan hastalarda (tanısal cerrahi ve sonrasında

başka bir tarihte tedaviye yönelik cerrahi), iğne biyopsisi birinci cerrahiye gereksiz kılabilir. İnvazif malignansinin cerrahi öncesi tanısı, aksillaya yönelik tedavi planını, hasta ve yakınlarıyla tedavi seçeneklerini kararlaştırmak açısından da yararlıdır.

Son olarak, muhtemel veya kanıtlanmış karsinomu ve birden çok lezyonu olan hastalarda birden fazla odağın kanıtlanması, mastektomi planlamasına olanak sağlar. Aynı durumda, sadece bir tane malignansi şüphesi olan alan olduğunu kanıtlayabilmek, cerrahi ve hastayı, meme koruyucu cerrahiye hazırlayabilir.

Görüntüleme kılavuzluğu, palpabl olmayan lezyonlar için zorunludur. Bunun yanında palpabl lezyonlarda da görüntüleme kılavuzluğu ile iğne lezyona veya lezyonun biyopsi için en uygun yerine yönlendirilerek (örneğin nekrotik bölgelerden tanısal olmayan biyopsilerden kaçınarak) perkütanöz biyopsilerin doğruluğu artırılabilir.

Palpabl olmayan lezyonların görüntüleme kılavuzluğu, mamografik olarak izlenen lezyonlar için stereotaksi; ultrasonda izlenen lezyonlar için sonografi olmalıdır. Stereotaksi, tüm mamografik lezyon tiplerinde (kitleler ve kalsifikasyonlar) kullanılabilirken, ultrason kılavuzluğu, esas olarak kitleler için kullanılır ve iğnenin eş zamanlı görüntülenebilmesi, iyonize edici radyasyon içermemesi, memenin ve aksillanın tüm bölgelerine ulaşabilmesi, ve düşük maliyet gibi avantajları bulunmaktadır. Bireysel bir olguda kılavuz yöntemin seçimi; lezyonun görünüm özelliklerine, lokalizasyonuna, meme yapısına, aletlerin kullanılabilirliğine, maliyete ve doktorun ve/veya hastanın deneyimine veya seçimine bağlıdır. Bir lezyon bulduysa ve sadece MRG ile görülebiliyorsa, işaretleme veya perkütan biyopsi için MRG kılavuzluğu gereklidir. MRG kılavuzluğunda perkütan biyopsi günümüzde hala gelişme aşamasındadır ve

yeterli deneyim şu ana kadar sadece birkaç merkezde kazanılmıştır (1-6).

Perkütan biyopsi, değişik biyopsi teknikleri kullanılarak yapılabilir.

İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB): meme anormalliklerinin perkütan biyopsisi için kullanılan ilk yöntem olmuştur. İİAB ile sitolojik olarak analiz edilmek üzere 21 G gibi ince iğneler kullanılarak hücre örnekleme yapılır. Bir iğne, memeye 3-5 kez batırılır ve lezyonun hacmi boyunca 5-10 iğne hamlesiyle örneklenir. Görüntüleme ile saptanmış lezyonlarda İİAB'nin kullanımı dikkat gerektirir. İleri düzeyde deneyim önkoşuldur. Deneyimli ellerde bile spesifitenin %91-100 arasında olması, birçok ülkede önemli tedavi kararlarında (örneğin mastektomi, neoadjuvan kemoterapi, aksiller diseksiyon) kabul görmemektedir. Yayımlanmış sensitivite bilgilerinin %53-100 arasında olduğu göz önüne alınır. Negatif bir sitolojik bulgu, genellikle cerrahiden kaçınmak için kullanılmaz. Ancak bazı olgularda sitolojik tanıya güvenilebilir. Bunlar, lenf nodunun malign tutulumu ve fibroadenom tanısıdır.

İİAB'nin benign sonuçları ile radyolojik görünümün uyuşmadığı durumlarda, ileri araştırma, çoğunlukla cerrahi biyopsi gerekmektedir.

Kalın iğne biyopsisi: aspirasyon biyopsisinin aksine, doku parçaları elde eder ve böylece histopatolojik tanı sağlar. Ayrıca reseptör analizine de izin verir. Kalın iğne biyopsisi, mamografi ve sonografi kılavuzluğunda iyi yerleşmiş bir tekniktir. Yüksek hızlı tabanca kullanarak lezyona batırılan 14 G Tru-cut iğnelerle genellikle 3-10 doku örneği (her biri 20 mm uzunlukta ve 2mm çapında) alınır. Doku örnekleme ya tekrarlayan iğne girişleri, ya da içinden iğnenin 3-10 kez tekrar lezyona yerleştirilebildiği 13G koaksiyel sistem ile yapılabilir. Karşılaştırmalı çalışmalara göre, geniş iğne çapı (14G) ve yeterli miktarda doku parçası (3-10 tane), yüksek oranda doğruluk için bir ön şarttır (7,8). Birkaç istisna dışında tüm çalışmaların sensitivitesi %92 ile 98 arasında değişmektedir, spesifite ise %100'dür.

Kitleler, yapısal distorsiyon ve mikrokalsifikasyonlar için yapılan sensitivite çalışmaları, sensitivitenin kitleler için (>%97), mikrokalsifikasyonlara (%85-95, ortalama %88) veya yapısal distorsiyonlara oranla daha yüksek olduğunu göstermektedir (7,9,10). Yanlış negatif tanıdan ve gecikmiş tedaviden kaçınmak için görüntüleme bulguları ile histopatolojik sonucun uyumlu olması gereklidir. Kalın iğne biyopsisinde spesifik tanı karsinom veya fibroadenom olarak konabiliyorsa, yüksek derecede güvenilirdir. Kalın iğne biyopsisinin doğruluk bilgileri görüntüleme ile birlikte kullanıldığında, cerrahi biyopsi ile karşılaştırılabilir bir doğruluk oranı bildirilmiştir (11,12).

Vakum biyopsisi: daha büyük miktarda doku (genellikle 11G vakum iğnesi kullanıldığında >16 parça, 20mm uzunlukta ve 5mm çaplı) örnekleme sağlar. Vakum iğnesi lezyona bir kez yerleştirilir. Sonra doku iğne içine doğru emilir, kesilir, iğnenin arka ucuna doğru itilir ve buradan kolayca alınır. Böylece tek bir iğne yerleştirilmesiyle yaklaşık 15mm çaplı doku hacmi histopatolojik inceleme için örneklenirken, aynı zamanda kanama kaviteden emilir.

Vakum biyopsisi, emmeye ve emmenin daha geniş doku çıkarma potansiyeline dayanan ve doğruluğunun daha da geliştirilmesinde ümit vadeden bir yöntemdir. Şu ana kadar yayımlanan bilgiler 2000 olgudan daha az olsa da 11G iğneler kullanılarak yapılan vakum biyopsisi için doğruluğunun arttığı (sensitivite %98-100, spesifite %100) bildirilmiştir (13). Değişik grupların sonuçları karşılaştırıldığında doğruluğunun, azalan örnekleme sayısı ile (<16) ve iğne boyutunun küçüklüğü ile (14G) azaldığı söylenebilir.

"Advanced Breast Biopsy Instrumentation" (ABBI) sistemi: (US Surgical, Norwalk, CT) stereotaktik biyopsi için 2cm'ye kadar değişik kanül büyüklüğü sağlayan doku örnekleme cihazıdır. Bunlarla, subkütan dokudan lezyonun ilerisine dek örnek elde etmek mümkündür. ABBI sisteminin küçük bir lezyonu birçok parça yerine imkan dahilinde tek örnek halinde çıkarılma avantajı vardır. Ancak yine ABBI sisteminin, ABBI biyopsisi için uygun olmayan lezyonların sıklığının yüksek oluşu, yüksek yanılma oranı, geniş hacimde doku çıkarılması, yüksek komplikasyon oranı, kanser varlığında lezyon sınırında tümör görülme sıklığının yüksek oluşu ve yüksek maliyet gibi birçok dezavantajı bulunmaktadır.

Mamografik hedef, perkütan biyopsi ile tamamen çıkarılabilir. Bu, geniş doku örnekleme cihazları kullanıldığında daha sık görülür. Ancak mamografik hedefin tamamen çıkarılması, histopatolojik olayın tamamen eksize edildiği anlamına gelmez. Bu nedenle, eğer mamografik olarak lezyon çıkmışsa gerektiğinde sonraki işaretlemeyi kolaylaştırmak amacıyla biyopsi bölgesine işaretleyici klip konması uygundur (14).

Bazı lezyonlar, perkütan biyopsi sonrası tekrar biyopsi ya da cerrahi eksizyon gerektirebilir. Eğer histolojik bulgular ile görüntüleme bulguları uyumsuzsa, tekrar biyopsi yapılmalıdır. Perkütan biyopsi sonucu atipik duktal hiperplazi, duktal karsinoma in situ veya muhtemel "Phylloides" tümörü tanısı alan lezyonlar içinse cerrahi eksizyon gereklidir.

Cerrahi öncesi işaretleme:

Sadece tanısal görüntüleme yöntemleriyle saptanan, yani palpabl olmayan, cerrahi eksizyon

gerektiren lezyonların önceden işaretlenmesi gerekir. Palpabl olmayan lezyonlar, mamografi veya US ve daha az sıklıkla MRG, BT, veya galaktografi kılavuzluğunda işaretlenebilir. Preoperatif işaretleme, cerrahın az miktarda meme dokusu çıkarmasını ve cerrahi sonrası deformitenin azalmasını sağlar. Palpabl olmayan şüpheli meme lezyonlarının uygun bir şekilde değerlendirilebilmesi için hasta, mamografi teknisyeni, radyolog, cerrah ve patoloğun yakın iletişimi gereklidir.

İşaretleme işleminde özel delikli mamografi kompresyon plakları ve çeşitli iğneler, iğne-tel kombinasyonları ve işaretleme boyaları gibi birçok yardımcı cihazlar bulunmaktadır. Görüntüleme eşliğinde işaretleme için sadece lezyonu açık bir şekilde gösteren görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır. Eğer bu şart birçok yöntem tarafından yerine getirilebiliyorsa, en hızlı ve kolay olanı seçilmelidir. En uygun kılavuz yöntem ve işaretleme cihazı, lezyonun yerine, cihazların kullanılabilirliğine ve radyologun ve cerrahın deneyim ve seçimine bağlıdır.

Bazı cerrahlar ve radyologlar, mavi boya enjeksiyonunu tercih etmektedirler, ancak bu işaretleme odasının ve ameliyathanenin programları arasında yakın koordinasyon gerektirir, çünkü boya zamanla yayılır, tatminkar olmayan bir işaretleme ve gereksiz şekilde geniş spesimen çıkarılmasına sebep olur. Bu nedenle günümüzde boya tek başına çok nadir kullanılmaktadır. Bazı radyologlar tel kazara yerinden kayarsa diye boya ile birlikte iğne veya tel de kullanılmaktadır. İşaretleme için ümit vadeden bir alternatif, yayılmayan karbon partiküllerinin kullanılmasıdır (15).

Mamografi Kılavuzluğunda Tel ile İşaretleme:

Mamografi eşliğinde işaretleme çoğunlukla konvansiyonel mamografi cihazlarında yapılmaktadır ve hasta oturur pozisyonudadır. Mamografi cihazına monte edilen ünitelerle işaretleme işlemi sırasında hastanın yatar pozisyonunda olması sağlanabilmektedir. Sadece meme biopsileri için üretilen pron masalarda da işaretleme yapılabilmektedir.

Herhangi bir işaretleme öncesi radyolog, lezyonun gerçek olduğundan ve eksizyon gerektirdiğinden emin olmak ve girişim yöntemini planlamak için görüntüleme bulgularını tekrar gözden geçirmelidir. Sadece bir düzlemde görüntülenebilen lezyonlar stereotaktik teknikle işaretlenebilirse de işaretleme öncesi lezyonu iki ortogonal düzlemde değerlendirebilmek için çaba sarfedilmelidir. Bu amaçla, kranyokaudal ve medyolateral oblik grafleri desteklemek amacıyla tam yan pozisyonunda çekilen medyolateral veya lateromedyal grafinin alınması önerilir. Gerçek lateral grafi, memedeki lezyonun

derinliği hakkında daha iyi bilgi verir ve böylece oryantasyonu kolaylaştırır.

Hastanın işaretleme işlemi boyunca uyumlu olması gerektiğinden, premedikasyondan kaçınılmalıdır. Lokal anestetik verilmemelidir, çünkü bunun verilmesi memeye tel yerleştirilmesinden daha fazla acı verir.

Mamografi eşliğinde lezyonu işaretlemenin ilk ve en kolay yöntemi palpasyonla işaretlemedir. Deneyimli bir radyologun ellerinde yüzeysel yerleşimli ve standart yöntemlerle işaretleme zor olan lezyonlar (retroareolar lezyonlar) için hızlı bir yaklaşım sağlar. Basitliği ve giriş yerinin çoğu zaman cerrahlar tarafından tercih edilen lezyonun anteriorunda olması, avantajları arasındadır. Palpasyonla işaretleme genellikle ek cihazların kullanıldığı işaretlemedeki kadar kesin olmaması, bazı lezyonlarda düzeltme gerektirmesi ve diğer işaretleme yöntemlerine nazaran daha çok deneyim ve el becerisi gerektirmesi, dezavantajları arasındadır. Son olarak iğnenin aksi göğüs duvarına dik olduğu için lezyon posteriorunda yerleşimli ise göğüs duvarını yaralama ve pnömotoraks riski artmaktadır.

İğne yerleştirilirken, radyolog elini iğnenin yerleştirileceği dokunun etrafında tutar. İğnenin pozisyonu iki düzlemde (kranyokaudal ve 90° medyolateral) mamogramlarla doğrulanır ve gerekirse düzeltilir. İğne pozisyonunun doğruluğu gösterildikten sonra kontrast madde enjekte edilir veya iğnenin içinden bir tel yerleştirilir.

Delikli veya işaretli plak kullanılarak yapılan işaretlemede lezyonun pozisyonuna ve seçilen giriş şekline göre delikli veya kenarlarında sayılar olan fenestre kompresyon plağı kullanılarak kranyokaudal, kaudokranyal, medyolateral veya lateromediyal grafi alınır. İğne, delikli veya fenestre kompresyon plağının içinden plağa dik olarak batırılmalıdır. Hastanın memesi işaretleme plağı arasında kompresyonda iken ilk görüntü alınır. Bu grafide lezyon delik içinde görüntülenmelidir. Cilt üzerinde iğne girişinin yeri, lezyonun koordinatlarına göre seçilir. Lezyonun üzerindeki deri temizlenir ve iğne göğüs duvarına paralel olarak, ikinci ortogonal düzlemde hesaplanan derinlikten öteye ya da eğer bu derinlik ilk görüntüde tam olarak belirlenemiyorsa, olabildiğince derine batırılır. Bundan sonra ikinci ortogonal düzlemde mamogram alınır ve bu görüntüye göre gerekirse iğnenin derinliği ayarlanır. İğne doğru yere yerleştirildikten sonra tel bırakılır veya işaretleme solüsyon enjekte edilir. Hasta ameliyathaneye gönderilmeden önce iğnenin yerleşimi veya işaretleme solüsyonunun dağılımı iki düzlemde gösterilir. Bu metodun avantajı, pahalı cihazlara gereksinim duymaksızın çok az deneyimli personel tarafından bile kolayca uygulanabilmesidir. Yaklaşım göğüs duvarına paralel olduğu için de hastalarda

bir zaman pnömotoraks gelişmez. En önemli avantajı ise, delikli veya fenestre plak kullanımını gerektirmesidir.

Stereotaktik yöntem ile yapılan işaretlemelerde özel ortogonal düzlemde iğnenin derinliğini hesaplayabilmek kolay olmayıp deneyim ve titiz çalışmaya gerektirmektedir. Ayrıca bu yöntemde kullanılabilen doğruluk delikli kompresyon plağı kullanılarak yapılan işaretlemeye göre daha azdır. Aynı stereotaktik perkütan biyopsidekilerin aynıdır. İğnenin doğru yerde olduğu gösterildikten sonra işaretleyici tel konur ya da kontrast solüsyonu enjekte edilir.

Önce iğne aynı stereotaktik perkütan biyopside olduğu gibi yerleştirilir. Tel konduktan sonra, uygun pozisyon her zamanki stereotaktik görüntülerdeki gibi (+15° ve -15°) doğrulanır. Kompresyon bırakıldıktan sonra doğru tel pozisyonunu göstermek için ilk görüntüleme düzlemine dik diğer bir düzlemde doğrulanır. Bu önemlidir, çünkü özellikle dens memelerde doku elastisitesi iğnenin ucunun lezyonun üzerinde yer almasına neden olabilir ve bu stereotaktik olarak kolayca görülmeyebilir. Kompresyon emmedeki birkaç milimetrelilik bir pozisyon hatası, kompresyon kaldırıldıktan sonra büyük bir hataya (1-2cm) neden olabilir. Genellikle doku elastisitesinden kaynaklanan iğnenin yukarı doğru çıkmasını en aza indirmek için iğne hesaplanan hedef noktanın 3-6mm derinine yerleştirilmelidir. Bu doku elastisitesini kompanse eder ve kompresyon bırakılınca iğne genellikle istenilen yerde durur.

Ultrason Kılavuzluğunda İşaretleme:

Ultrason kılavuzluğunda işaretleme yapılabilmesi için lezyonun ultrason ile görülebilmesi gerekmektedir. Bu yöntemin mikrokalsifikasyonlarda kullanımı etkili olup daha çok fokal lezyonlarda kullanılmaktadır. Bu da mikrokalsifikasyonlarda kullanılamazlığı ancak fokal lezyonları işaretlemede çok verimli olduğu anlamına gelir. İşlem ultrason kılavuzluğunda perkütan biyopsi ile aynıdır. Spesimen veya doku biyopsisi yerine radyolog iğne ucundan işaretleyici tel koyar. Doğru iğne pozisyonunun sonografik olarak gösterilmesi kolaydır.

Ultrason kılavuzluğunda işaretlemenin diğer yöntemlere üstünlüğü, çok az zaman gerektirmesidir. Avantajı ise küçük veya preinvazif lezyonların görülmesinin belirsiz veya imkansız olmasıdır. Bunun yanında bazen lezyonu spesimen sonografisinde tanımlamak zor olabilir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme Eşliğinde İşaretleme:

Sadece MRG ile saptanan lezyonlar, kontrastlı MRG veya kontrastlı BT eşliğinde cerrahi öncesi

işaretlenmelidir. MRG'de saptanan bir lezyonun işaretlenmesi özel biyopsi koili kullanılmaksızın MRG ünitesinde veya BT cihazı ile yapılabilir ancak solunum hareketleri nedeniyle işaretlemenin doğruluğu ± 1 cm olmaktadır. Özel biyopsi veya işaretleme koilleri ile MRG kılavuzluğunda işaretleme sayesinde doğruluk oranı artmıştır.

Bilgisayarlı Tomografi Eşliğinde İşaretleme:

Kontrast madde verildikten sonra BT kılavuzluğunda işaretleme MRG ile saptanan, kontrastlı BT'de görülebilen, ancak konvansiyonel yöntemlerle izlenemeyen nonpalpabl lezyonların işaretlenmesinde kullanılır. Bu özel biyopsi koili olmaksızın MRG ile işaretlemeden daha hızlı ve kolaydır. Heride özel koiller kullanılarak yapılacak olan MRG eşliğinde işaretlemenin, yüksek radyasyon dozu ancak düşük doğruluğa sahip BT eşliğinde işaretlemenin yerini alması beklenmektedir.

Galaktografi Kılavuzluğunda İşaretleme:

Aynı şekilde, eğer bir lezyon sadece galaktografide görülebiliyorsa, lezyonun preoperatif işaretlenmesi için galaktografinin tekrarı gereklidir.

Galaktografi kılavuzluğunda işaretleme için değişik yöntemler mevcuttur.

1- Galaktografi sonrası kranyokaudal ve medyolateral düzlemlerde, galaktografik bulgular standart mamografik işaretleme teknikleri kullanılarak işaretlenebilir.

2- Sadece bir kanal tutulmuşsa, kanal galaktografik olarak görüntülenmeli ve cerrahi öncesi kontrast madde ve patent mavi karışımı kullanılarak işaretlenmelidir. Mavi boyanmış kanal, kontrast madde verilmesini takiben hemen eksizye edilmelidir.

3- Belirgin duktal ektazi varlığında laktiferöz kanalın kendisi mamografide veya sonografi ile görülebilir. Bu durumda kontrast madde kullanılmaksızın mamografi veya ultrason eşliğinde işaretleme mümkün olur.

Spesimen radyogramı işaretlemenin ve kalsifiye olan ve olmayan tüm lezyonların biyopsi işleminin önemli bir parçasıdır. Lezyonun ve işaretleme cihazının çıkarıldığından emin olunması için biyopsi spesimeninin görüntülenmesi gerekir (16,17). Spesimen radyogramları için magnifikasyon ve kompresyon kullanılır. Bunlar mamografi ünitesi ile veya düşük kVp tekniği (20-23kVp) kullanan özel spesimen radyografi makinası ile elde edilebilir. İdeal olarak spesimen radyogramı, işaretleme yapan radyolog tarafından incelenmelidir. Eğer tüm lezyon ya da işaretleme cihazı spesimende görülüyorsa, cerrah haberdar edilmelidir ve daha fazla doku çıkarılmalıdır. Patolog da histolojik tanı için lezyonun yerini bilme ihtiyacı duyar.

Tüm meme biyopsileri, nadir görülmelerine karşın kanama, enfeksiyon ve vazovagal reaksiyon

gibi riskler taşır. Ayrıca ince iğne aspirasyonu, kalın iğne biyopsisi, iğne veya tel işaretlemesi, dikiş konması ve anestetik enjeksiyonu benign veya malign epitelin hedef lezyondan uzaktaki dokuya doğru yer değiştirmesine sebep olur (18). Yer değiştiren epitelin biyolojik önemi olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır, ancak bu histolojik yorumda güçlük çıkarılabilir. Örneğin yer değiştiren duktal karsinoma in situ hücreleri, infiltratif duktal karsinomu taklit edebilir.

Son 10 yıl içinde radyolojik görüntüleme eşliğinde yapılan meme biyopsilerindeki gelişmeler, tanıya ulaşmada büyük kolaylıklar sağlamıştır. Ancak tüm bu ilerlemelere rağmen, önümüzde yapılması gereken birçok çalışma bulunmaktadır. Yeni teknolojilerin doğruluk, güvenilirlik ve maliyet açısından araştırılması, değişik lezyonların biyopsi yöntemleri açısından protokollerin oluşturulması gereklidir. Bunun dışında yeni biyopsi tekniklerinin mamografik patern üzerine etkilerini, yanlış negatif oranlarını belirleme ve epitelyal yer değiştirmenin biyolojik etkilerini açığa çıkarmak için de uzun süreli takiplere ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- Heywang-Köbrunner SH, Hynnh AT, Viehweg P, Hanke W, Requart H, Paprosch I. Prototype breast coil for MR-guided needle localization. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18:876-81.
- Orel SG, Schnall MD, Newman RW, Powell CM, Torosian MH, Rosato EF. MR imaging guided localization and biopsy of breast lesions: initial experience. *Radiology* 1994; 193:97-102.
- Fisher U, Kopka L, Grabbe E. Magnetic resonance guided localization and biopsy of suspicious breast lesions. *Top Magn Reson Imaging* 1998; 9:44-59.
- Kuhl C, Elevelt A, Leutner C, Gieseke J, Pakos E, Schild H. Interventional breast MR imaging: clinical use of a stereotactic localization and biopsy device. *Radiology* 1997; 204:667-75.
- Heywang-Köbrunner SH, Heinig A, Pickuth D, Aberich T, Spielmann RP. Interventional MRI of the breast: Lesion localization and biopsy. *Eur Radiol* 2000; 10:36-45.
- Heywang-Köbrunner SH, Heinig A, Schaumlöffel U et al. MR guided excisional and incisional biopsy of breast lesions. *Eur Radiol* 1999; 9:1656-65.
- Brenner RJ, Fajardo L, Fisher PR et al. Percutaneous core biopsy of the breast: effect of operator experience and number of samples on diagnostic accuracy. *AJR* 1996; 166:341-6.
- Liberman L, Evans WP, Dershaw DD et al. Specimen radiography of microcalcifications in stereotactic mammography core biopsy specimens. *Radiology* 1994; 190:223-5.
- Liberman L, Dershaw DD, Glassman JR et al. Analysis of cancers not diagnosed at stereotactic core breast biopsy. *Radiology* 1997; 203:151-7.
- Jackman RJ, Nowels KW, Rodriguez-Soto J et al. Stereotactic, automated, large-core needle biopsy of nonpalpable breast lesions: false negative and histologic underestimation rates after long-term follow-up. *Radiology* 1999; 210:799-805.
- Elvecrog EL, Lechner MC, Nelson MT. Nonpalpable breast lesions: correlation of stereotactic large-core needle biopsy and surgical biopsy results. *Radiology* 1993; 188:4453-5.
- Gisvold JJ, Goellner JR, Grant CS et al. Breast biopsy: a comparative study of stereotactically guided core and excisional techniques. *AJR* 1994; 162:815-20.
- Liberman L, Dershaw DD, Rosen PP et al. Percutaneous removal of malignant lesions at stereotactic vacuum assisted biopsy. *Radiology* 1998; 206:711-5.
- Jackman RJ, Burbank FH, Parker SH, et al. Accuracy of sampling microcalcifications by three stereotactic breast biopsy methods. *Radiology* 1997; 209:197-9.
- Langois SLP, Carter ML. Carbon localization of impalpable mammographic abnormalities. *Australas Radiol* 1991; 35:237-41.
- Stomper PC, Davis SP, Sonnenfeld MR, Meyer JE, Greenes RA, Eberlein TJ. Efficacy of specimen radiography of clinically occult noncalcified breast lesions. *AJR* 1998; 151:43-7.
- D'Orsi CJ. Management of the breast specimens. *Radiology* 1995; 194:197-302.
- Youngson BJ, Cranor M, Rosen PP. Epithelial displacement in surgical breast biopsies following needling procedures. *Am J Surg Pathol* 1994; 18:896-903.

Gebelikte üriner sistem infeksiyonları

Dr. Ömrüm Uzun

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

Üriner sistem infeksiyonları, gebelikte en sık rastlanan tıbbi komplikasyondur. Üriner infeksiyon spektrumu asemptomatik bakteriüriden pyelonefrite dek değişir.

TANIMLAR:

Asemptomatik bakteriüri, yakınması olmayan bir hastada ardarda alınan iki orta akım idrar kültüründe aynı patojenin en az 10^5 koloni oluşturan birim /ml üremesi olarak tanımlanır. Kız çocuklarında bakteriüri prevalansı 1-3. sınıflarda %1.2 civarındadır, daha sonra her on yılda %1-2 artar. Asemptomatik bakteriüri insidansının gebelikte arttığına ilişkin veri yoktur.

Sistit, alt üriner sistem infeksiyonu semptomları olan bir hastada pozitif idrar kültürü ile karakterizedir. Bu semptomlar, sık idrara gitme ve dizürüdür. Gebe kadınların %1.3-3.4'ünde alt üriner sistemin semptomatik infeksiyonu izlenir.

Akut pyelonefrit ise ateş, üşüme-titreme, böğür ağrısı ve hassasiyeti, bulantı ve kusma gibi üst üriner sistem infeksiyonu belirtilerinin eşlik ettiği renal parankim inflamasyonudur. Akut pyelonefrite genellikle gebeliğin ikinci yarısında rastlanır.

GEBELİKTE ÜRİNER SİSTEMDEKİ FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER:

Gebelikte üreteral peristaltizm belirgin derecede azalarak üreterler ve renal pelvisin dilate olmasına yol açar. Bu değişiklikler gebeliğin 7. haftasında başlar ve doğuma kadar ilerler; 7. ve 8. aylarda uzun süreli tam atoni dönemleri izlenir. Oral kontraseptif alan kadınlarda gebeliktekinin benzer değişiklikler bildirilmiştir. Bu gözlemlere dayanarak, üriner sistemdeki değişikliklerin en azından bir kısmından hiperöstrojenizmin sorumlu olduğu ileri sürülmüştür.

Renal pelvis ve üreterlerin dilatasyonu sağda daha belirgindir: Sağ üreterin pelvise girdiği yerde

keskin bir açığı yapması, sağda yerleşmiş plasenta gibi faktörler bunda rol oynar. Uterusun sağ ovarian arter ve üretere dekstrorotasyonu ve solda sigmoid kolonun basıyı engelleyici etkisi de sorumlu olabilir. Üreterin longitudinal kaslarının (Waldeyer kılıfı) belirgin hipertrofisi pelvis girişinin altındadır ve alt 1/3 kısmın dilatasyonunu engeller, üst 2/3'lük bölgesi daha fazla dilate olur. Mesane tonusu da azalarak gebeliğin son dönemlerinde kapasitesi iki katına çıkar. Bu değişiklikler doğumdan 7 gün sonra %33, 1 ay sonra %66, ve 2 ay sonra %100 oranında düzelir.

Gebelikte idrar pH'sı artar; aminoasidüri ve glikozüri de bakterilerin çoğalması için uygun bir ortam yaratır.

EPİDEMİYOLOJİ VE MİKROBİYOLOJİ:

Gebelikte asemptomatik bakteriüri insidansı %4-7 arasında değişmektedir. Sosyoekonomik durumları yüksek olan kadınlarda gebelikte bakteriüri insidansı sosyoekonomik durumu düşük olanlara göre daha azdır. Bakteriüri sıklığı parite, yaş, cinsel aktivite, diabetes mellitus, orak hücre taşıyıcılığı ve geçmişte üriner infeksiyon öyküsü ile artar. Gelir düzeyi düşük olan 21 yaşın altındaki primiparlarda bakteriüri prevalansı %2 iken 35 yaş üzerindeki multipar kadınlarda bu oran %8-10'a yükselmektedir. Gebelik sırasında bakteriüri gelişen kadınların çoğunda ilk prenatal vizitte infeksiyon saptanır. Ancak gebe kadınların %1-1.5'inde ya da bakteriürisi olanların %20-40'ında daha sonraki trimesterlerde infeksiyon gelişir. Bir başka deyişle, gebeliğin geç dönemlerinde semptomatik pyelonefrit geçiren kadınların %75'inde daha önceden asemptomatik bakteriüri söz konusudur. Geç dönemde üreterlerin dilatasyonu mesanedeki bakterilerin üst üriner sisteme ulaşmasını sağlar. Stenqvist ve ark.nın 3254 gebe kadını izlediği çalışmada bakteriüri insidansının gebelik süresiyle

doğru orantılı olduğu (12. gebelik haftasında %0.8, gebeliğin sonunda %1.93), 16. haftada bakteriüri için tek bir taramanın en uygun zaman olduğu gösterilmiştir.

Gebelerde üriner sistem infeksiyonlarının mikrobiyolojisi gebe olmayan kadınlara benzer. Rutin idrar kültürlerinde üretilen organizmaların çoğu Escherichia coli, Klebsiella-Enterobacter grubu, Proteus mirabilis gibi koliform bakterilerdir. Staphylococcus saprophyticus ve diğer koagülaz-negatif stafilokoklara gebelikte az sayıda rastlanmasına karşın üriner sistem infeksiyonlarında ve taş oluşumu gibi komplikasyonların gelişmesinde önemli rolleri olduğu anlaşılmıştır. Gebe kadınların %10-15'inin mesane idrarında saptanan Ureaplasma urealyticum ve Gardnerella vaginalis'in patojenik rolü ise bilinmemektedir.

GEBELİK BAKTERİÜRİSİNİN ANLAMI:

Gebelikte akut pyelonefrit ile prematür doğum arasındaki ilişki uzun yıllardır bilinmektedir; %20-50'ye ulaşan prematürite oranı bildirilmiştir. Genel olarak, prematürite ve düşük doğum ağırlığıyla asemptomatik bakteriüri arasındaki ilişki kabul edilmekle birlikte, asemptomatik bakteriürinin prematürite nedeni olduğu sonucu çıkarılmamalıdır. Araştırmalarda asemptomatik bakteriürinin ortadan kaldırılmasıyla prematüritenin azaldığı gösterilememiştir. Asemptomatik bakteriüri ile hipertansiyon gelişimi arasında da ilişki olup olmadığı bilinmemektedir.

Bakteriüri ile prematürite arasındaki ilişki kesin olmamakla birlikte, asemptomatik bakteriürlü gebe kadında daha sonradan akut pyelonefrit gelişme riskinin yüksek olduğu tartışma götürmez bir gerçektir. Eldeki veriler, akut pyelonefrit olgularının %75'inin erken gebelikte asemptomatik bakteriürinin tedavisiyle önlenebileceğini göstermektedir. Bakteriürinin tedaviye yanıt vermediği durumlarda semptomatik infeksiyon gelişme riski en yüksektir.

AKUT PYELONEFRİTİN KOMPLİKASYONLARI:

Maternal Komplikasyonlar:

Renal komplikasyonlar: Üriner sistem infeksiyonları ile böbrek fonksiyonlarında değişiklikler olmaktadır. Asemptomatik bakteriüri sırasında %45'e ulaşan oranda idrar konsantrasyon yeteneğinde bozulma izlenmiştir; bu durum uygun antibiyotik tedavisiyle düzelmektedir. Gebelikteki bakteriüri tedavi edilmezse doğumdan sonra en az 1 yıl süreyle hastaların %35-80'inde persistan bakteriüri saptanır. Tedaviyle bile doğum sonrası bakteriüri riski %20-30'dur. Tedavi edilmeyen gebe kadınlarda doğumdan 3 ay-1 yıl sonra kreatinin

klirenslerinin 80 ml/dk.nın altında olduğu gösterilmiştir. Gebelikte bakteriürisi olan hastaların postpartum intravenöz pyelografi ile incelemesinde %10-30 oranında "kronik pyelonefritik" değişiklikler veya diğer bozukluklar saptanmaktadır. Bu durum özellikle bakteriürinin tedavisinin güç olduğu olgularda belirgindir. Ancak bu değişikliklerin gebelik sırasında oluştuğunu kabul etmek de doğru değildir. Daha akla yatkın gelen açıklama, bu anomalilerin gebelik öncesine dayandığı, bu nedenle de bakteriürinin sık görüldüğü ve tedaviye yanıtın güç olduğudur. Gebelik bakteriürisinin tedavisinin uzun dönemde böbrek fonksiyonları üzerine bir etkisi olmadığı saptanmıştır.

Sepsis ve septik şok: Akut pyelonefrit sonucu septik şok %1.3-3 oranında gözlemlenmektedir. Septik şok gelişen hastaların yaklaşık %15-20'sinde bakteremi de söz konusudur. Bakteremi tedavisindeki gecikme, septik şok ve erişkin solunum yetmezliği sendromu (ARDS) gibi komplikasyonların gelişme riskini artırır. Tüm çabalara karşın devam eden bakteremi durumunda perinefritik veya intrarenal abse, pyonefroz gibi komplikasyonlar düşünülmelidir.

Solunum yetmezliği: Gebelerde pyelonefrite bağlı solunum yetmezliğine daha sık rastlanmaktadır. Bu durum, kanıtlanmamakla birlikte, dolaşımdaki endotoksinlere bağlı organ harabiyetine duyarlılığın gebelikte daha yüksek olmasına bağlanmaktadır.

Fetal Komplikasyonlar:

Prematürite: Bakteriüri ve preterm eylem arasındaki ilişkiyi gösteren kesin veriler olmamasına karşın, pyelonefrit ile erken eylem ve doğum arasındaki ilişki uzun süredir bilinmektedir. Bunu açıklamak için iki varsayım ileri sürülmüştür. Birincisine göre, endotoksin prostaglandin yolu üzerinden myometrial kontraktileteyi uyarabilir; bu teori kobaylarda oluşturulan deneysel modelde kanıtlanmıştır. E. coli ve diğer gram-negatif bakterilerin çoğunun fosfolipaz A2 oluşturduğu bilinmektedir. Fosfolipaz A2, araşidonik asit esterlerinden PGE2 ve F2 yapımına neden olarak erken eylemi başlatabilir. Bu mekanizmanın amnionitiste geçerli olduğu bilinmektedir; ancak üriner sistemden amniotik sıvıya bakteri yayılımı, böylelikle amnionitis gelişimi söz konusu olabilir. İkinci varsayıma göre ise bakteriyel infeksiyon ve endotoksinler uterus ve plasentanın damar yapısını etkilemektedir. Endotoksin injekte edilen farelerde desidua basalisin kompakt tabakasında yaygın kanama ve plasental lakünelarda belirgin konjesyon izlenmiştir.

DE-NOL®

Kolloidal bizmut subsitrat



FORMÜLÜ: Her tablette, Kolloidal bizmut subsitrat 300 mg (120 mg Bi_2O_3 eşdeğeridir). Literatürde etken madde, çoğunlukla koordinasyon bileşiği olarak tripotasyum distrato-bizmutat (TDB) adıyla geçmektedir. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** De-Nol tabletin yutulmasından sonra midede gastrik asidin etkisiyle bizmut içeren bir çökeltinin oluştuğu gösterilmiştir. Bu çökelti özellikle ülser bölgesinin üzerine sıkıca bağlanmaktadır. Mide ve duodenum ülseri olan hastaların tedavisinde De-Nol'un yüksek orandaki iyileştirici etkinliği klinik araştırmalarla kanıtlanmıştır. De-nol'un antibakteriyel etkisi, mide mukozasındaki enfeksiyonların iyileşmesini sağlar. **ENDİKASYONLARI:** Mide ve duodenum ülserleri, gastrit ve mide mukozasındaki bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. **KONTRENDİKASYONLARI:** De-nol'un antibakteriyel etkisi, mide mukozasındaki enfeksiyonların iyileşmesini sağlar. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** De-Nol alımından yarım saat önce ve yarım saat sonra antiasit ilaçlar ve süt alınmamalıdır. Çünkü ülser üzerindeki koruyucu tabakanın oluşumu için gastrik asit gereklidir. Tedavi sırasında alkol alınmamalıdır. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Bizmut sülfid oluşumu nedeniyle dışkı siyah renkte olabilir. Dilde esmerleşme, bulantı ve kusma görülebilir. Bu yan etkiler, tehlikeli değildir ve tedavinin bitiminden sonra kaybolur. **BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZU İZLENİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞMELER:** Tedavi sırasında diğer bizmutlu bileşimlerin kullanımı ya da alkol alınması tavsiye edilmez. Birlikte kullanıldığında tetrasiklinlerin etkisini inhibe eder. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Aç karnına günde defa 2 tablet sabah kahvaltısından yarım saat önce ve 2 tablet akşam yemeginden yarım saat önce veya aç karnına günde 4 kez birer tablet alınmalıdır. Bu durumda, tabletler 3 ana öğünden yarım saat önce veya yarım saat sonra, yemeden önce alınmalıdır. Tabletler su ile yutulmalıdır. Tedavi 4-8 hafta sürer. Bu süreden sonra, 8 hafta boyunca De-Nol ya da diğer bizmut bileşimleri kullanılmamalıdır. Daha sonra eğer gerekirse 4-8 haftalık ikinci bir tedavi uygulanabilir. Hasta belirti bir öğünde yemek yemese bile De-Nol tableti almamalıdır. Ağrılar azalsa dahi, doktorun önerdiği miktar ve süre değiştirilmemelidir. **DOZ AŞIMI HALİNDE ALINACAK TEDBİRLER:** Doktor tarafından belirlenir. Doz aşımı halinde spesifik bir antidotu yoktur. Bu durumda destekleyici tedavi uygulanır. **SAKLAMA KOŞULLARI:** De-Nol oda ısısında, kuru bir yerde saklanmalıdır. Doktora danışmadan kullanılmamalıdır. Çocukların ulaşamayacakları yerlerde ve ambalajında saklayınız. **TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI:** De-Nol Yutma Tableti: 60 tabletlük ambalajlarda. Gist-Brocades, Hollanda lisansı ile üretilmektedir. PERAKENDE SATIŞ FİYATI(PSF) KDV'li: 5.828.000 TL. Reçete ile satılır. © Tescil edilmiş marka

Gist Brocades, Hollanda
lisansı ile
Ruhsat sahibi ve Üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç

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

Eczacıbaşı

TANI:

Üriner sistem infeksiyonunun tanısı, mesane veya üst üriner trakttan üropatojenin gösterilmesiyle konur. Piüri üriner sistem infeksiyonunu düşündürmekle birlikte tanısız değildir. Santrifüj edilmemiş idrarın Gram boyasının mikroskopik incelemesinde bakteri görülürse ya da her büyük büyütme alanında 50'den fazla lökosit saptanırsa kültür sonucu beklenmeden tanı konabilir. İdrar kültürü için örneğin uygun temizlikten sonra orta akım idrarı olarak alınması pratikte en sık başvurulan yöntemdir. Alınan örnekler ya hemen laboratuvara iletilmeli ya da buzdolabında saklanmalıdır. İki saatten uzun süren gecikme ile bakteri sayısı hızla artar.

Asemptomatik kadınlarda orta akım idrarı örneğinde 10^5 bakteri üremesi anlamlı bakteriürüdür. Bu hastada gerçek bakteriüri olasılığı %80'dir. İki veya daha fazla örnekte aynı organizmaya rastlanırsa gerçek bakteriüri olasılığı %95'i aşmaktadır.

İdrar kültüründe daha az sayıda bakteri üremesi durumunda yorum güçtür. Asemptomatik ve tedavi almamış bir hastada 10^4 'den az üreme olduğunda tekrarlanan kültürün steril olma olasılığı %98'dir. Ancak örnek kateterizasyonla alınmışsa 10^4 - 10^5 bakteri üremesi %50 gerçek bakteriüri anlamına gelir.

İdrar kültüründe daha az sayıda gram-pozitif veya zor üreyen bakterilerin bulunması semptomatik hastalarda genellikle gerçek bakteriüri olarak kabul edilir. Gebe kadınlarda 10^2 - 10^4 üremenin önemi bilinmemektedir. Orta akım idrarında bu düzeyde bir üreme olması, kontaminasyon olasılığını akla getirmelidir.

Alt ve üst üriner sistem infeksiyonunun ayrıntı tanısında semptomlar önemlidir. Sık idrara çıkma, dizüri gibi alt üriner sistem infeksiyonu semptomlarına ateş, üşüme-titrete, böğür ağrısı ve hassasiyeti, bulantı ve kusma gibi üst üriner sistem infeksiyonu belirtileri eşlik ediyorsa pyelonefrit düşünülmelidir. Laboratuvarında ayrıntı tanıda mesane yıkama ve üreteral kateterizasyon gibi doğrudan ya da floresan antikor kaplı bakteri aranması, beta-glukuronidaz atılımı gibi dolaylı yöntemlere başvurulabilir. Floresan antikor-kaplı bakteri aranması kolay uygulanan invaziv olmayan bir yöntemdir. Mesane veya üretrada bulunan bakteriler antikorla kaplı değildir. Pozitif test parankim infeksiyonunu düşündürür, ama pyelonefrit semptomları olan hastaların yaklaşık %30'unda negatif sonuç alınabileceği de dikkate alınmalıdır. Bu durum 24 saatten kısa süreli infeksiyonlarda daha sıktır.

GEBELİKTE ASEPTOMATİK BAKTERİÜRİ TARAMASI:

Asemptomatik bakteriüri hastaların önemli bir yüzdesinde daha sonraki dönemlerde semptomatik pyelonefrit gelişmesi ve bunun hem anne hem de fetus üzerindeki ciddi etkilerinden dolayı gebelik sırasında bakteriürinin taranması ve saptanan olguların tedavisini önermek akılcı bir yaklaşımdır. Ancak bütün gebe kadınları taramanın maliyeti ve antibiyotik tedavisinin anne ve fetusa getireceği riskler dikkate alınıp en uygun tarama programı oluşturulmalıdır. Hesaplamalar yapıldığında semptomatik infeksiyon gelişen gebe kadınların sadece %40-%70'i taramalarla saptanabileceği ortaya çıkmaktadır.

Bütün bu olumlu ve olumsuz yönleri göz önüne alındığında, tüm gebe kadınlarda özellikle 16. haftada idrar kültürü yapılması genelde kabul edilen bir yaklaşımdır.

TEDAVİ:**Akut pyelonefrit:**

Pyelonefritin maternal ve fetal komplikasyonlarından dolayı bu infeksiyonun hemen tedavisine başlanmalıdır. Hasta hastaneye yatırılmalı, idrar miktarına göre hidrasyonu düzenlenmelidir. Şok şüphesinde invaziv hemodinamik monitorizasyon gerekir. Antibiyotik tedavisine başlanmadan önce idrar kültürü yapılmalıdır. Ancak başlangıç tedavisi çoğu olguda empiriktir, idrar örneğinin Gram boyaması bu yönden yardımcıdır.

Gram boyalı preparatta gram-pozitif zincir yapan koklar saptanırsa enterokoklara yönelik olarak ampisilin uygun bir seçenektir. Gram-negatif basiller görülmesi durumunda ikinci veya üçüncü jenerasyon bir sefalosporin (sefuroksim, seftriakson, seftizoksim, vd.), beta-laktamaz inhibitörlü bir beta-laktam (ampisilin-sulbaktam, amoksisilin-klavulonat) seçilebilir. Aminoglikozidler uzun yıllardır gebelik pyelonefritlerinin tedavisinde kullanılmıştır. Aminoglikozid antibiyotiklerin renal toksisite açısından yakından izlenmesi gerekir. Sülfonamidlerin olası teratojenik etkileri nedeniyle birinci trimesterde, yenidoğanda hiperbilirubinemi ve kern ikterusa yol açması nedeniyle de üçüncü trimesterde kullanımı sakıncalıdır.

Tedavinin 2. veya 3. gününde alınan kontrol idrar kültürlerinde üreme olması genellikle dirençli bir mikroorganizmanın göstergesidir. Ancak bakteri kullanılan antibiyotiğe duyarlı olduğu halde semptomatik başarısızlık izlenmesi, obstrüktif üropatiyi akla getirmelidir, bu yönde incelemeler yapılmalıdır. Hasta semptomatik olmadığı halde bakteriüri devam ederse tedavinin değiştirilmesi gerekir.

Asemptomatik Bakteriüri:

Anlamli bakteriürisi olan bütün gebe hastaların uygun antibiyotikle tedavisi gerekir. Tedavinin amacı, gebelik boyunca idrarın steril kalması, böylelikle gebelikte üriner sistem infeksiyonunun yol açabileceği komplikasyonların önlenmesidir. Yedi gün süreli antibiyotik tedavisi hastaların %70-80'inde bakteriüriyi ortadan kaldırır. Tedavi başarısızlığı, renal infeksiyonu veya üriner sistemde radyolojik anomalisi olan hastalarda söz konusudur. Tek doz veya üç-günlük tedavinin yerini araştıran çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır. Genel olarak, tek-doz tedavi sonuçları standart tedaviden daha kötüdür, ama üç-günlük tedavi gelecekte uygun bir seçenek olabilir.

Tedavi bitiminden 1-2 hafta sonra ve aylık aralarla idrar kültürleri alınmalıdır. Bakteriüri tekrarlırsa relaps veya reinfeksiyon için tedavi uygulanmalıdır. Gebelik sırasında sık tekrarlayan ataklar varsa postpartum dönemde radyolojik inceleme gereklidir.

KAYNAKLAR:

1. Adelson MD, Graves WL, Osborne NG. Treatment of urinary tract infections in pregnancy using single versus 10-day dosing. *J Natl Med Assoc* 1992;73-5.
2. Andriole VT, Patterson TF. Epidemiology, natural history, and management of urinary tract infections in pregnancy. *Med Clin North Am* 1991;75:359-73.
3. Cunningham FG, Leveno KJ, Hankins GDV, et al. Respiratory insufficiency associated with pyelonephritis during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1984;63:121-5.
4. Golan A, Wexler S, Amit A, et al. Asymptomatic bacteriuria in normal and high-risk pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989;33:101-8.
5. Krieger JN. Complications and treatment of urinary tract infections during pregnancy. *Urol Clin North Am* 1986;13:685-93.
6. Martens MG. Pyelonephritis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1989;16:305-15.
7. Patterson TF, Andriole VT. Bacteriuria in pregnancy. *Infect Dis Clin North Am* 1987;1:807-22.
8. Patterson TF, Andriole VT. Detection, significance and therapy of bacteriuria in pregnancy. Update in the managed care era. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:595-608.
9. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R ed. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4th ed. Churchill Livingstone Inc., New York, NY, 1995, pp. 662-90.

Böbrek hastalıklarında apoptozisin rolü

Dr. Şafak Güçer¹, Dr. Keriman Tınaztepe²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Pediyatri Anabilim Dalı, Patoloji Ünitesi Pediyatri Doçenti¹, Emekli Pediyatri Profesörü ve Pediyatrik Patolojist²

Son otuz yılda histopatoloji genetik ve moleküler biyolojide yoğun araştırmalar bütün hayvansal hücrelerin kendilerini öldürecek bir genetik düzeneğe sahip olduğunu ortaya koymuştur. Normal koşullar altında zedelenmiş veya yaşlanmış hücreler organizmanın hücresel homostazının sağlanması için apoptozis olarak adlandırılan iltihabi olmayan ve enerji gerektiren bir tür hücre ölümü ile kendilerini feda ederler (1-3). Bu ölüm şekli ilk kez, Kerr ve arkadaşları(3) tarafından Latince sonbaharda ağaçlardan veya çiçekten kuruyan yaprakların

düşmesini anlatan '**apoptosis**' sözcüğü ile adlandırılmıştır. Apoptozis programlanmış hücre ölümüdür ve embriyogenesis, immün repertuarın gelişimi ve iltihabi olayların rezolusyonu gibi birbirinden farklı birçok süreçte istenmeyen hücrelerin eliminasyonu için gerekli bir olaydır. Yine, apoptozis ve hücrelerin ortadan kaldırılması arasındaki bir denge de organizmanın iltihabi olaylardan veya otoreaktiviteden korunması için önemlidir(1).

Moleküler Patoloji için kullanılan kısaltmalar :

TUNEL	Terminal deoxynucleotidyl transferase (Tdt)-mediated dUTP-biotin nick end-labeling
CED	Caenorhabditis Elegans isimli nematodda keşfedilen ölüm kontrol genleri
CED-3 and 4	Apoptozisi destekleyen genler(İnsanda Caspase homologu)
CED-9	Apoptozisi inhibe eden genler(İnsanda Bcl-2 homologu)
Apaf-1	Apoptotik proteaz aktive edici faktör-1
TNF	Tümör nekroz faktörü
Fas	TNF ailesinden Apo-1 veya CD95 olarak da bilinmektedir. 45kd ağırlığında tip 1 glikolize transmembran reseptörü
Fas-ligand	Apoptozisi uyaran 40kd'luk tip 2 transmembran proteini .
c-myc	Bir proto-onkogen (myelocytoma oncogene)
Bcl-2	Anti-apoptotik protein İlk defa insan 'B-cell lymphoma'larında bulunmuştur.
Bad	Bcl-2 promoting apoptosis'in bir üyesi
Bax	Bcl-2 promoting apoptosis'in bir üyesi
Bcl-X_L	Bcl-2 inhibiting apoptosis'in bir üyesi
ATP	Adenozin trifosfat
PCNA	Proliferating cell nuclear antigen
iNOS	'Inducible' nitrik oksit sentaz
NO	nitrik oksit
Thy-1	anti-timosit 1 antijeni (sıçanlarda glomerül mesangial hücre membranında benzer bir antijen vardır)

Bir nematodun öyküsü: apoptozisin moleküler yönlerinin anlaşılmasında bir rehber

Caenorhabditis elegans isimli nematod üzerinde, 1990'ın ilk yıllarında yapılan ayrıntılı çalışmalar, apoptozisin genetik ve moleküler mekanizmalarının anlaşılmasında oldukça yardımcı olmuştur(3). Bu organizmada, bulunan 1090 hücreden tam olarak 131 tanesi apoptozis ile ölür ve geriye kalan 959 hücre erişkin nematodu oluşturur(4,5). Caenorhabditis elegans ile ilgili çalışmalar apoptozisin birbirini izleyen dört evresi olduğunu göstermiştir :

- 1- Hücreyi intihara götüren hücre içi veya hücre dışı uyarılma
- 2- Hücre içi proteazların aktivasyonu ile hücrelerin öldürülmesi
- 3- Apoptotik hücrelerin diğer hücreler tarafından ortadan kaldırılması
- 4- Apoptotik hücre parçacıklarının lizozomlar içinde yıkımı(5).

Bu aşamalar C.elegans'da CED ('for cell death abnormal') genleri ile kontrol edilir ve bu genler nematodlardan insanlara kadar geniş bir yelpazede hayvansal evrimleşme boyunca oldukça korunmuştur. CED-3 ve CED-4 genlerinin ürünleri apoptozis için gerekli iken CED-9, CED-3 ve CED-4 genlerini inhibe ederek apoptozise engel olur. CED-3 bir sistein içeren aspartil proteaz, bir kaspaz'dır(caspase). Bu enzim, DNA tamir enzimleri, çekirdek zarı komponentleri ve apoptotik hücredeki DNA'nın yıkımından sorumlu endonükleazlar gibi birçok hücrel proteini aktive eder. CED-3 memeli

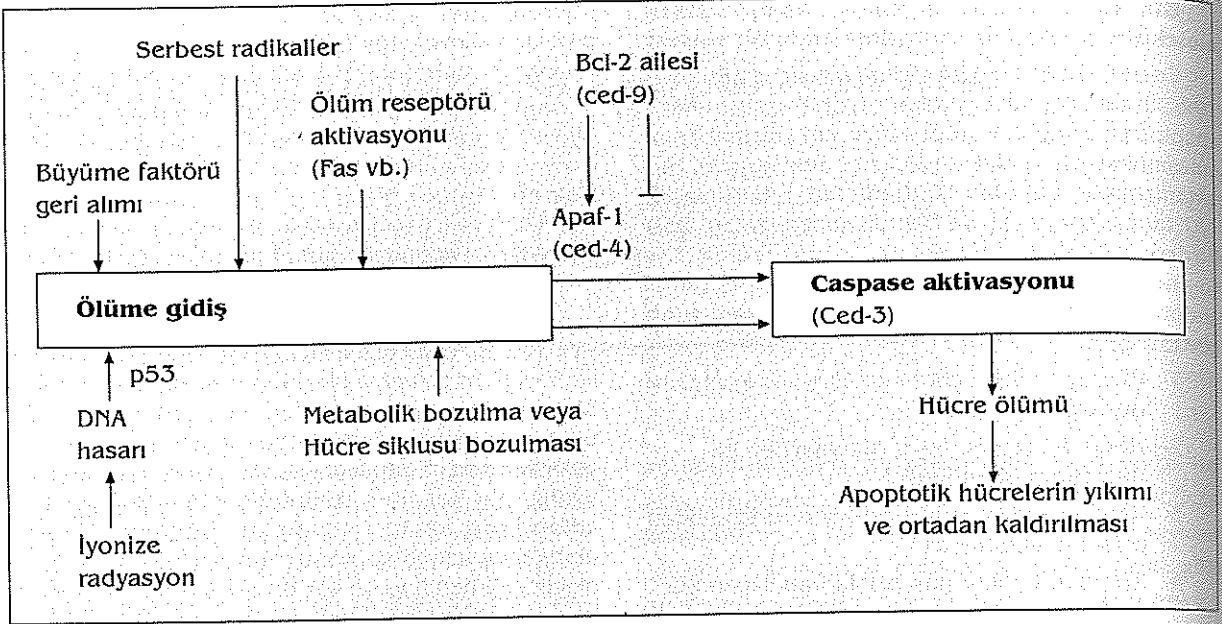
hücrelerinde 'caspase'lar ile,CED-4, apoptozis proteaz'ı aktive eden faktör-1 (Apaf-1) ile, CED-9 ise apoptozisi önleyen Bcl-2 ailesi ile homolog'dur(4).

Apoptozisin kontrolünde birçok mekanizma rol oynar. Temel ölüm sinyalleri Fas, Fas ligand, TNF, c-myc ve ana ölüm destekleyici proteinleri **Bad** ve **Bax**'dır (Tablo1,Şekil 1). Diğer taraftan Bcl-2, Fas/APO-1 ilişkili apoptozisi inhibe ederek apoptozisin kontrolüne katkıda bulunan bir hücre içi inhibitör proteindir.

Apoptozis, hücre sitoplazmasının yoğunlaşması ve çekirdeğin piknozu ile karakterli hücre büzülmesi ile başlar, sitoplazma membranı bozulmadan kalır. Bir sonraki evrede, çekirdek parçalanması olur(4-6). Son evrede içinde birçok sağlam organel ve çekirdek parçalarını içeren membranlı veziküllere ayrılır. Bu hücreler apoptotik cisimcikler olarak adlandırılır ve bu oluşumlar, hücrenin zararlı olabilecek içeriğinin kontrolsüz salınımının neden olabileceği herhangi bir iltihabi reaksiyonu uyarmadan komşu hücreler veya makrofajlar tarafından fagosite edilir. Çekirdeğin parçalanması, özellikle spesifik bir endonükleaz (CAD-caspase- activated deoxyribonuclease) tarafından yapılır. Bu enzimler, birçok hücre içi hedefleri etkileyerek DNA'nın özel bir şekilde parçalanmasına ve bir fosfatidil serin'i ortaya çıkaran plazma membran değişikliklerine neden olur. Apoptotik süreç, bir kere başladıktan sonra hızla ilerler. Bununla beraber, apoptotik hücrelerin komşu hücreler ve makrofajlar tarafından 1-6 saat içinde ortadan kaldırılması nedeniyle dokularda yalnızca birkaç örnek görülebilir. Bu hücreler, ışık mikroskopunda koyu piknotik

TABLO 1. Memelilerde apoptozisi kontrol eden genler

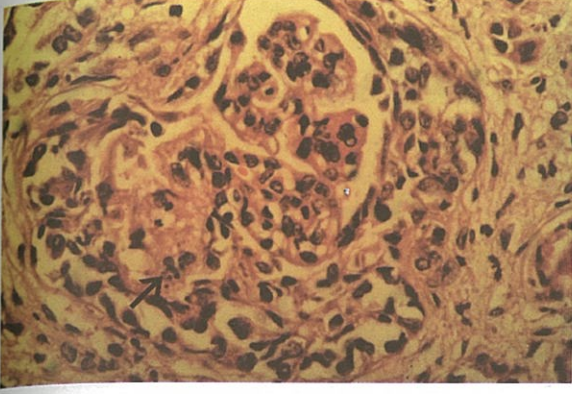
Apoptotik ölüme götüren sinyaller.....	c-myc(myelocytoma oncogene) Fas (APO-1, CD-95) Tümör nekrozis faktör (TNF, Fas ligand, vs.) Hİd p53 (Tümör süpressör geni) E1A/E1B
Ölümü uyaran genler	Bad Bax Bak(Bcl-2 homoloğu) Bcl-X _s
Sistin proteazlar..... (Caspases)	Ced-3, ced-4 (Caenorhabditis elegans genleri)
Anti-apoptotik genler	Bcl-2 (B- hücreli folliküler lenfoma, ced-9) Bcl-X _l



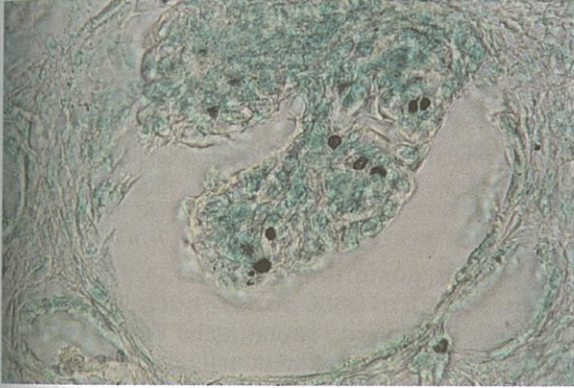
Şekil 1: Memeli hücrelerinde apoptotik programın basitleştirilmiş şeması (5).

TABLO 2. Apoptozis ve nekrozun karşılaştırılması

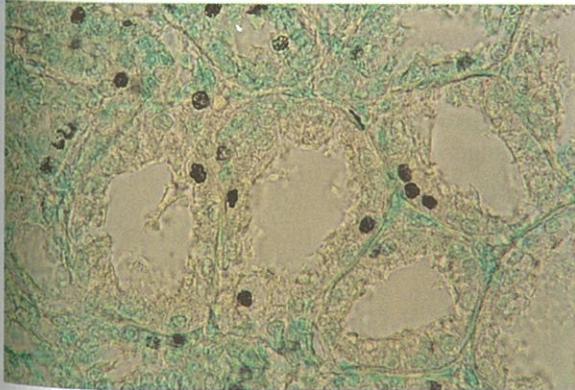
Önemli özellikler	Apoptozis	Nekroz
Yol açan nedenler	ATP yoksunluğu olmayan fizyolojik ve patolojik durumlar	ATP yoksunluğu olan Ağır hipoksi, toksinler, vb.
Biyokimyasal		
ATP gereksinimi	Evet	Hayır
DNA	185 baz çifti içeren internuklezomal bölünme	Rasgele
Protein	Caspase aktivasyonu	Özgün olmayan yıkım
Substratlar	Özgün substratlar	Özgün olmayan hidroliz
Histoloji		
Hücre	Kromatin yoğunlaşması, tek tek hücre ölümü, apoptotik cisimcikler	Hücre şişmesi, toplu hücre ölümü çekirdek parçalanması
Organeller	Sağlam	Zedelenmiş
Mitokondria	Şişme, sitokrom-C salınımı	ATP'den yoksun, şiş, parçalanmış
Sitoplazma membranı	Sağlam, vezikülleşme	Bozulma, geçirgenlik artışı
Ölü hücrelerin temizlenmesi	Komşu hücreler	Bölgeye gelen fagositler
Doku reaksiyonu	Hafif veya hiç yok	İltihaplanma



Resim 1: Kalıtsal C1q eksikliği olan ve lupus nefriti geliştiren bir vakada glomerülde segmentten segmente değişen endokapiller proliferasyon, apoptozis (kalın ok), fokal karyoreksis (ok) ve sirküler epitelyal kresent vardır. Kresent, Bowman kapsül aralığını büyük oranda doldurmuştur ve yer yer yalancı tübül formasyonu oluşturmuştur (HE x400).



Resim 2: C1q eksikliği olan vakada glomerüler yumakta hücre membranları iyi bir şekilde korunmuş ve TUNEL yöntemi ile saptanan apoptotik hücreler (siyah renkli) görülmektedir. Arka planda silüet görünümü kresentik glomerüle dikkat ediniz (x640).



Resim 3: Aynı vakanın tübüllerinde TUNEL yöntemi saptanan çok sayıda apoptotik tübül hücreleri (x400).

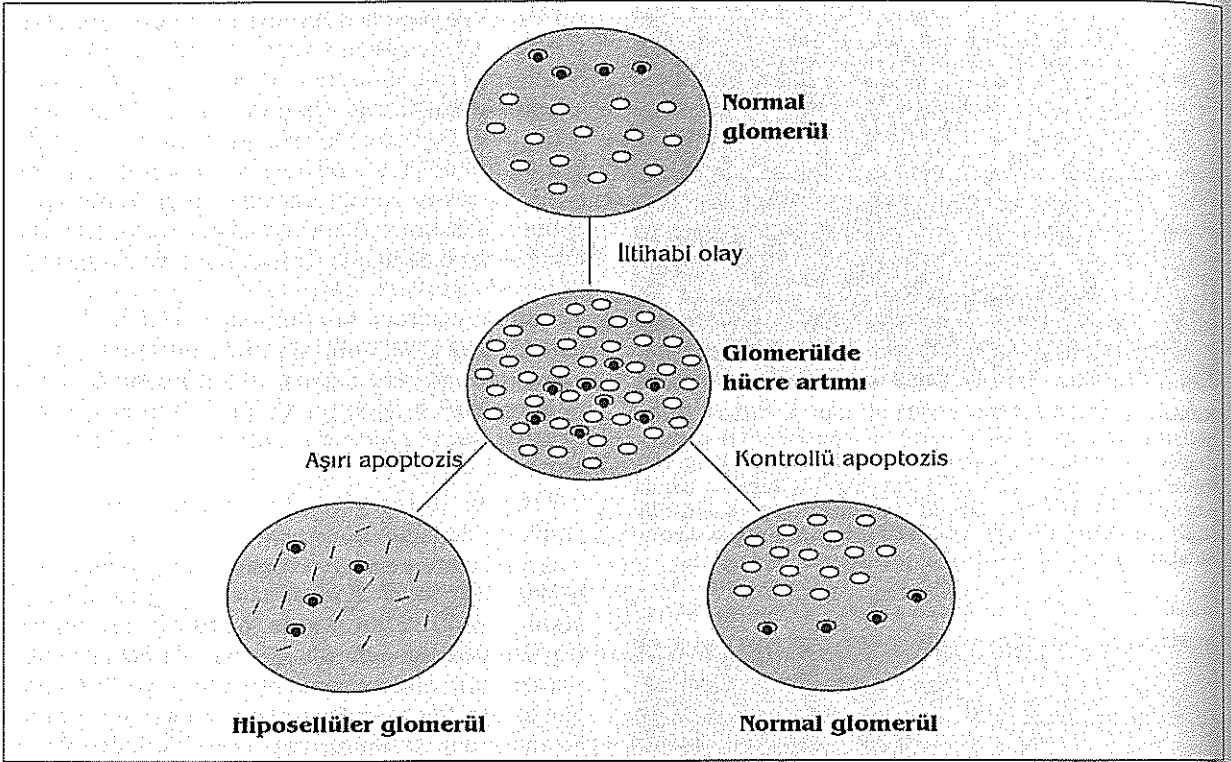
çekirdekli ve çoğu kez etrafı şeffaf bir daire ile çevrili büzülmüş ('shrunken') olarak görülürler (Resim 1). Bu bir enerji gerektiren süreçtir. Enerji gereksinimi apoptozis nekrozdan ayırmaktadır. ATP'nin hücre içi düzeyleri de hücre ölümünün şeklini belirlemektedir(5). Deneysel çalışmalarda, ATP bulunan ortamlarda seçilen hücre ölüm şekli apoptozis olurken, ATP yoksunluğu olan ortamlarda hücre ölümü daha çok nekroz şeklinde olmaktadır. Deneysel verilere dayanarak, apoptozisin son evresinde çekirdek kondensasyonu ve DNA yıkımı için glikoliz ve mitokondrial solunum ile ATP sağlanmasının gerekli olduğu ileri sürülmüştür. ATP, apoptozisin geç dönemlerinde harekete geçen dazi özel kaspaz'ların aktivasyonunda da önemli bir etmendir(3-6).

Nekroz birçok yönleri ile apoptozisten ayrılır. (Tablo 2) Örneğin, hücre zarları, apoptotik süreçte sağlam kalırken, zarın bütünlüğünün bozulması ve geçirgenliğin artışı sonucunda ortaya çıkan hücresel şişme, nekroz sırasında görülen en önemli değişikliklerden biridir(4). Hücre zarlarının bozulması mitokondri, endoplazmik retikulum ve polizomlar gibi birçok hücre içi organellerin ikincil zedelenmesi ile sonuçlanır. Nekrozun geç dönemlerinde, plazma membranlarının yırtılması ve mitokondrial şişmeyi sitoplazmik organellerin ve lizozomların ortama salınması izler. Parçalanmış lizozomlardan açığa çıkan hidrolazlar hücresel yıkımın hızlanmasına katkıda bulunurlar. Nekrozun son döneminde çekirdek DNA'sı birçok özgün olmayan parçalara ayrılır.

Apoptotik hücre fraksiyonları, ilk kez Gavrieli ve arkadaşları(7) tarafından tanımlanan '**Terminal deoxynucleotidyl transferase (Tdt)-mediated dUTP-biotin nick end-labeling' (TUNEL)** yöntemi ile ortaya konulabilir ve sayılabilir. Tepkime oldukça özgündür ve yalnızca apoptotik çekirdekler boyanır. Yöntem Tdt'nin 'polydeoxynucleotide' polimerinin sentezini takiben DNA'nın 3'-OH uçlarına özgün olarak bağlanması üzerine dayanır. Böbrek kesitlerindeki çekirdek DNA'sı önce proteolitik bir işleme tabi tutulur ve tdt, DNA kırılmalarının olduğu alanlarda biotinli deoksiüridini birleştirmek için kullanılır. Sinyaller, avidin-peroksidaz sistemi ile çoğaltılır ve ışık mikroskobu ile görülebilen klasik histokimyasal belirlenmesi olanaklı hale gelir(7-8)(Resim 2 ve 3).

Apoptozis ve böbrek hastalıkları

Son yıllarda, apoptozisin böbrek hastalıklarının oluşumundaki rolü giderek ilgi çeken bir konu olmuştur(1,2). Daha embriyogenez sırasında hücre proliferasyonu ve apoptozis arasında mükemmel



Şekil 2: Apoptozisin iki tarafı keskin kılıcı. Kontrollü apoptozis gereksiz hücrelerin ortadan kaldırılmasını sağlayan yararlı bir mekanizma iken aşırı olması durumunda böbrek hastalığının ilerlemesine ve son dönemde hiposellüler glomerüllere ve sonuçta böbrek hastalığının gelişmesine yol açabilmektedir.

bir denge vardır ve böylece fazla hücrelerin ortadan kaldırılması ve organın son şeklinin oluşması sağlanır. Bu süreç hem anjiotensin II reseptörleri, TGF β , integrinler gibi pro-apoptotik ; PAX-2, PAX-4, EGF ve HGF gibi anti-apoptotik genler tarafından kusursuz olarak kontrol edilir. Burada olan bir bozukluk vezikoüreteral reflüden hipoplazi ve displazi gibi çeşitli derecelerde gelişim anomalilerine neden olur.

Apoptozis böbrek hastalıklarında birbirinden oldukça farklı etkide bulunabilmektedir(2). Bazı deneysel proliferatif glomerulonefrit modellerinde, apoptozisin, iyileşme evresinde endotelial veya mezangial hücrelerin sayısal regülasyonunda temel bir süreç olduğu ileri sürülmüştür(9-11). Apoptozisin anti-Thy-1.1 antikoru ile oluşturulan proliferatif glomerulopatilerde faydalı bir rol oynamaktadır; bu modelde , apoptozisin glomerüldeki endotel hücrelerinin sayısının düzenlenmesinde ve iltihabın 'istenmeyen' hücreleri'nin ortadan kaldırılmasında gerekli olduğu ileri sürülmüştür(10,11). Diğer taraftan, apoptozisin böbrekteki **sklerotik süreçten** de sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür(Şekil 2). Birçok deneysel çalışmada ve insanda gelişen böbrek hastalıklarında sklerotik alanlarda apoptotik

cisimcikler gösterilmiştir (10,11). Makino ve arkadaşları(12) TUNEL-pozitif hücreleri başlıca sklerotik lezyonlarda saptamıştır. Yine, sklerozda apoptozisin rolü sıçanlardaki tek böbrek modelinde oldukça açıktır(12). Bu nedenle apoptozis, başlangıçta bir kontrol mekanizması olmasına rağmen 'kontrol dışı' apoptoz sklerotik süreçle yakın ilişkili görülmektedir.

Bu bölümde, literatürde bir grup böbrek hastalıklarında uygulanan apoptozis ile ilgili çalışmaların önemli bulgularını özetlemek ve çocukluk çağı lupus nefriti olan kendi vakalarımızla ilgili ön bulgulardan söz etmek istiyoruz .

Apoptozis ve glomerulonefrit

Thy-1 glomerulonefritinin (GN) deneysel model, geriye dönüşümü olabilen bir GN modelidir. Bu modelde , apoptozisin , glomerüler hipersellülaritenin diğer bir anlatımla proliferasyonunun rezolusyonunu kontrol eden en önemli mekanizma olduğu gösterilmiştir. IgA nefropatisi olan vakalarla ilgili bir çalışmada, glomerüler hücre proliferasyonu ve Fas antijen ekspresyonu arasında bir ilişki olmadığı bildirilmiştir(11). Aynı araştırmada proliferatif lupus

nefritinde glomerüllerde Fas antijen ekspresyonunun önemli derecede artmış olduğu saptanmıştır.

Apoptozis ve glomeruloskleroz

WKY sıçanlarında oluşturulan deneysel anti-GBM antikorlu ile oluşan GN modelinde apoptozisin sklerozis ile ilişkili olduğu bulunmuştur. İnsan IgA nefropatisinde, TUNEL pozitif hücreler başlıca sklerotik lezyonlarda gözlenmiştir. Makino ve arkadaşları(12) bu modellerde gelişen glomerulosklerozun 'kontrol edilemeyen apoptozis' olduğu sonucuna varmışlardır. Diyabetik glomerulosklerozda, bu sürecin gelişimine neden olarak kültür yapılan epitel hücrelerinde anti-apoptotik Bcl-2 proteininin 'down-regulation'u ve non-enzimatik olarak 'glycated' albuminin iNOS (inducible nitric oxide synthetase) aktivitesini artırması ve artan NO (nitric oxide) düzeylerinin apoptozisi uyarması gösterilmektedir(11).

Apoptozis ve sistemik lupus eritematozus (SLE)

Apoptozis çalışmasından elde edilen önemli bulgular sistemik lupus eritematozus'un(SLE) patogenezinde de ışık tutmuştur (13,14). SLE'li hastaların periferik kanında apoptozisin artmış olduğu gösterilmiştir. SLE'li hastalarda, kontrollere göre lenfosit apoptozisinin önemli derecede artmış olduğu tarafımızdan ve diğer araştırmacılarca da gösterilmiştir.

Lenfositler için yapılan 'annexin' boyası ile ilgili sonuçlar, SLE'li hastalarda(n:6) 11.32 ± 3.26 ve sağlıklı kontrol vakalarda(n:12) ise 1.22 ± 0.93 olarak bulunmuştur. Lenfosit apoptozisi, kontrollere göre önemli derecede artmıştır(p=0.008, CI:1.92-18.23) (13).

Sistemik lupus eritematozus'lu hastalarda apoptozisin artışının yanısıra apoptotik hücrelerin temizlenmesinde de bir bozukluk vardır. Çünkü, SLE'da apoptotik hücrelerin fagositozu bozuktur. Apoptotik partiküllerin ortadan kaldırılması sürecinde komplemana da gereksinim vardır. Böylece, kompleman eksiklikleri ve SLE arasındaki ilişkinin temel nedeninin apoptotik materyalin yeterli bir şekilde temizlenememesi olduğu ortaya konulmuştur.

Endonükleazların kromatinini parçaladığı zaman ortaya çıkan son ürün histonlarla kaplı bir DNA parçası içeren nükleozomdur. Anormal miktarlarda çekirdek antijenleri ve nükleozomlara karşı karşıya kalınması otoimmün cevabın ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Gerçekten, SLE nefritinde gelişen antikolar esasen DNA'ya değil nükleozomlara karşıdır. Histonların yüksek oranda pozitif elektrik yükü taşıması, bu immün

komplekslerin negatif yüklü glomerüler bazal membranında neden yakalandığını da bir yönden açıklamaktadır(11).

Daha sonraki aşamalarda, apoptotik kaynaklı 'otoantijenler', özellikle nükleozomlar T hücreli bir otoimmün cevabı uyarırlar ve sonuçta otoantikolar gelişir. Bu temizlenemeyen otoantijenler ile enflamasyonun sürekliliği durumu oluşur(14).

SLE'da tolerans otoantijenlere karşı da bozulmuştur ve bu durum daha fazla antikor yapımına neden olur. Son yıllardaki bilgilerimiz, SLE'da periferik delesyon mekanizmalarında ve B hücrelerinin kontrolünde bir bozukluk olduğuna işaret etmektedir. Bunun bir sonucu olarak B hücrelerinin poliklonal aktivasyonu ve otoantikoların yapımı ortaya çıkar. Bu evrede, enfeksiyon gibi çevre faktörleri ve major histokompatibilite antijenleri gibi genetik etmenler önem kazanabilir(14).

Nükleozomlar ve otoantikorlardan oluşan immün kompleksler lupus nefritinin patogenezinin başlıca dayanağıdır. Proliferatif lupus nefritinde yapılan birçok çalışma apoptozisin azalmış olduğunu göstermiştir. Class IV lupus nefriti olan hastaların doku örneklerinde apoptozise inhibitör etkisi bilinen Bcl-2 geninin transkripsiyonunun artmış olduğu gösterilmiştir(1). Böylece, otoimmün komplekslerin glomerülde birikimini, iltihabi infiltrasyonu oluşturan hücrelerin temizlenmesindeki bozuklukların ve anti-enflammatuar mekanizmaların baskılanması izler. Bu iltihabi hücrelerin varlığının devamı enflamasyonun ikincil moleküllerini (second messengers) uyarır. 'Proliferating cell nuclear antigen (PCNA)' boyanması ile saptanan proliferatif indeks ve TUNEL pozitif boyama ile belirlenen apoptozis arasındaki dengenin bozukluğu hastalığın şiddetini belirleyen bir unsur olabilir. Bir başka anlatımla, lupus nefritinde glomerüler düzeyde apoptozisin azalmış olması ağır proliferatif ve nekrotik lezyonların bulunduğu (Class IV lupus nefriti) bir tablo ile karşımıza çıkmaktadır(1).

Apoptozisin düzenlenmesinin önemi, deneysel bir fare modelinde de doğrulanmıştır. Örneğin, Bcl-2 bir apoptozis inhibitörüdür ve Bcl-2 transgenik fareler yaklaşık bir yaş civarında yüksek titrede antinükleer antikolar geliştirirler ve genellikle immün kompleks glomerulonefriti nedeniyle ölürlür. Böylece, artmış apoptozis ve yetersiz temizleme mekanizmaları lupus nefritinin temelini oluşturmaktadır(6,13,14).

Biz de çocukluk çağında proliferatif lupus nefriti olan hastalarda apoptozisi çalıştık. Materyal yedi proliferatif lupus nefriti, dört mezangial proliferatif GN (idiopatik nefrotik sendrom varyantı) ve bir normal böbrek olmak üzere 12 vakadan oluşmuştu. Lupus nefriti olan vakaların birinde kompleman

EXODERIL®

Naftifin HCl

KREM/SPRAY

▶ Antifungal

▶ Antibakteriyel

▶ Antienflamatuvar

KISA ÜRÜN BİLGİSİ:

Exoderil krem ve spray. **FORMÜLÜ:** Her bir gram kremde ve spray formun her mL'inde 10 mg naftifin hidroklorür. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** Exoderil krem, haricen kullanılan bir antimikotiktir. Etkin maddesi naftifindir. Naftifin, deri funguslarına (trikofiton, mikrosporun ve epidermofiton türleri gibi dermatofitler) maya mantarlarına (Candida türleri, Pityriasis versicolor), küf mantarlarına (Aspergillus türleri) ve diğer mantarlara (örn. Sporothrix Schenkii) etkilidir. **ENDİKASYONLARI:** 1. Derinin ve deriden kaynaklanan dokuların (kıl, tırnak) aşağıdaki türlere bağlı dermatofit enfeksiyonlarında: Tricophyton türleri, M. crosporum türleri, Epidermophyton türleri. 2. Yüzeysel kandidiazis 3. Onikomikozis 4. Pityriasis versicolor. Bu endikasyonlar, meme altı, parmak arası, ve inguinal bölgedeki deri kıvrımları arasındaki mikozları kapsar. **KONTRENDİKASYONLAR:** Exoderil'in bileşiminde bulunan maddelere karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kullanılmamalıdır. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Sadece haricen kullanılmalıdır. Aşırı reaksiyon geliştiğinde tedaviye son verilmelidir. Kesin gereklilik olmadıkça gebelerde ve emziren kadınlarda kullanılmamalıdır. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Seyrek olarak deride kuruma, kızarma ya da yanma gibi yerel tahriş belirtileri görülebilir. Yan etkiler geriye dönüşümlüdür ve tedavinin kesilmesini gerektirmez. **İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER:** Bildirilmemiştir. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Exoderil günde bir kez, tercihan akşamları enfekte bölgeye uygulanır. **SAKLAMA KOŞULLARI:** Serin bir yerde saklanmalıdır. **TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI:** Exoderil spray her mL'inde 10 mg naftifin hidroklorür bulunan 20 mL'lik ambalajlarda, Exoderil krem ise 15 ve 30 gramlık tüplerde.



Biochemie, Ges. m. b. H. Kundi, Avusturya
tarafından geliştirilmiştir.

Ruhsat sahibi ve üretim yeri

Eczacıbaşı İlaç

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

Büyükdere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

İİEczacıbaşı

Solunum yolu enfeksiyonlarında

Bakteri direncini, hasta uyumsuzluğunu,
etkinlik sorununu, yüksek tedavi maliyetini

aşmak için!



Suprax® GÜNDE
SEFİKSİM TEK
DOZ

“aşmak için”

Kısa Ürün Bilgisi: Suprax® pediyatrik oral süspansiyon ve tablet. Bileşimi 5ml'lik bir ölçekte 100 mg ve her tablette 400 mg sefiksım. **Farmakolojik Özellikleri:** Geniş spektrumlu, bakterisit etkili, beta-laktamaz enzimlerine dirençli bir sefalosporindir. **Endikasyonları:** Üst solunum yolları enfeksiyonları, alt solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları. **Kullanım Şekli ve Dozu:** Yetişkinler ve 12 yaşından büyük çocuklarda, günde 400 mg tek doz ya da iki eşit dozda uygulanabilir. Çocuklarda günde 8 mg/kg toplam doz, bir veya iki defada verilir. **Yan Etkiler/Advers Etkiler:** Mide barsak bozuklukları, baş ağrısı, baş dönmesi, deri döküntüleri, kaşıntı, eklem ağrıları görülebilir. **İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler:** Bu güne kadar diğer ilaçlar arasında belirgin bir etkileşme bildirilmemiştir. Benedict ya da Fehling solüsyonları ile yapılan idrar glikoz testlerinde yalancı pozitif reaksiyon görülebilir. **Kontrendikasyonları:** Sefalosporinlere aşırı duyarlı olan hastalarda kullanılmamalıdır. **Uyarılar/Önlemler:** Özellikle penisilin başta olmak üzere başka ilaçlara duyarlılığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Zorunlu olmadıkça gebelerde kullanılmamalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda gereken önlemler ve doz ayarlaması yapılmalıdır. **Takdim Şekli:** 5 ml'sine (bir ölçek) 100 mg sefiksım içeren 50 ml'lik şişelerde ve her tablette 400 mg sefiksım içeren 5 tabletlik blister ambalajlarda. Reçete ile satılır. Perakende Satış Fiyatı: **Suprax® 400 Tablet:** 8,548,100.-TL, **Suprax® Süspansiyon:** 5,995,100.-TL, (21.04.2000 tarihi itibarıyla) Ruhsat no'su ve tarihi: Suprax 400 Tablet: 153/87 23.11.1990 Suprax Süspansiyon: 153/88 23.11.1990



Fujisava Pharmaceutical Co.,Ltd.
Osaka, Japonya
tarafından geliştirilmiştir.
Ruhsat Sahibi ve üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç

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

İlçEczacıbaşı

C1q'nun, bir diğ erinde ise C3'ün kalıtsal eksikliği mevcuttur(15,16) (Şekil 2-4). Proliferatif lupus nefriti olan vakalar (n:7) ile mezangial proliferatif GN'i olan (n: 4) vakalarının TUNEL boyanmasının karşılaştırılması yapılmış ve bu iki grup arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunmamıştır. Bununla beraber , iki herediter kompleman eksikliği olan SLE vakasında TUNEL pozitif hücre boyanması oldukça yüksek bulunmuştur (Şekil 3 ve 4). Glomerüler TUNEL boyanması, bu iki vakada %42,9, kontrol gurubunda ise %20 olarak saptanmıştır.

Bu rakamların istatistiksel analiz için yeterli olmamasına karşın bu bulgularımızı irdelemeye devam edeceğiz. Diğer taraftan, bilgilerimize göre bu çalışma kalıtsal kompleman eksikliği durumlarında apoptozisin artışının doku düzeyinde gösterildiği ilk çalışmadır.

Apoptozis ve otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı(ODPBH):

Son yıllarda yapılan çalışmalarda bu hastalığın önemli bulgularından biri olan kistlerin gelişiminde apoptozisin artışının katkısı olabileceğini göstermektedir. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı'nın (ODPBH) kistik lezyonlarında Bcl-2 mRNA düzeyleri ve apoptotik indeksin artmış bulunması, c-myc proto-onkogeni ve Bcl-2 genini aşırı ekspresyen eden transgenik farelerde böbrekte kistik lezyonların gelişmesi bu olayın patogenezinde apoptozisin artışının rolüne işaret etmektedir(1).

Sonuç olarak, bu veriler apoptozisin yalnızca renal fizyolojide değil aynı zamanda böbrek hastalıklarının oluşumu ve gelişiminde de rol oynayan önemli bir mekanizma olduğunu göstermektedir. Nefrologların bugün kullanmakta olduğu steroidler, immunosüpressifler ve antioksidanlar gerçekte apoptotik etkiye sahip olan ilaçlardır. Apoptozisin moleküler yönlerinin ayrıntılı bir şekilde anlaşılması, gen tedavisi ve kaspazlara karşı oluşturulmuş özgün monoklonal antikorlar gibi yöntemlerle apoptozisin daha özgün manipülasyonuna olanak sağlayarak gelecekte tedavide yeni ufuklar açacaktır.

KAYNAKLAR

1. Mene P, Amore A. Apoptosis: potential role in renal diseases. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1936-43.
2. Savill J. Apoptosis and kidney. *J Am Soc Nephrol* 1994;5:12-21.
3. Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis : A basic biological phenomenon with widespread implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; 26: 239-57.
4. Amore A, Coppo R. Role of apoptosis in pathogenesis and progression of renal disease. *Nephron* 2000;86:99-104.
5. Hetts SW. To die or not to die. An overview of apoptosis and its role in disease. *JAMA* 1998; 279: 300-7.
6. Savill J, Rees AJ. Mechanism of glomerular Injury. In : Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG(eds). *Oxford Textbook of Nephrology* (2nd ed) .Vol. 1. Oxford: Oxford University Press, 1998:403-39.
7. Gavrieli Y, Sherman Y, Ben-Sasson SA. Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. *J Cell Biol* 1992; 119: 493-501.
8. Negoescu A, Lorimier P, Labat-Moleur F, et al. In situ apoptotic labeling by the TUNEL method : Improvement and evaluation on cell preparations. *J Histochem Cytochem* 1999; 38:1177-83.
9. Saville J. Regulation of glomerular cell number by apoptosis. *Kidney Int* 1999; 56: 1216-22.
10. Shimizu A, Kitamura H, Masuda Y, Ishizaki M, Sugisaki Y, Yamanaka N. Glomerular capillary regeneration and endothelial cell apoptosis in both reversible and progressive models of glomerulonephritis. *Contrib Nephrol* 1996; 118: 29-40.
11. Yashimura A, Sugeno Y, Ida S et al. Expression of apoptosis-preventing Bcl-2 protein and inducing Fas antigen in glomeruli of IgA nephropathy. *Contrib Nephrol* 1996;118:48-53.
12. Makino H, Kashihara N, Sugiyama H, Sekikawa T, Ota Z. Role of apoptosis in the progression of glomerulosclerosis. *Contrib Nephrol* 1996; 118: 41-7.
13. Ozen S. Lupus Nephritis. (abstract) *Pediatr Nephrol* 2000;14:C29
14. Salmon M, Gordon C. The role of apoptosis in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 1999; 38: 1177-83.
15. Berkel AI, Petry F, et al. Development of systemic lupus erythematosus in a patient with selective complete C1q deficiency. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 113-5.
16. Tınaztepe K, Sanal Ö. Deficiency of the third component of the complement associated with recurrent pyogenic infections and lupus erythematosus-like features. (abstract) *Eur J Pediatr* 1989; 148: 709

Metabolik kardiyomiopatiler

Dr. Ayşegül Tokatlı

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

Kardiyomiopati gerek çocukluk gerek yetişkin çağdaki önemli bir mortalite nedenidir. Miyokardın kontraktıl ve yapısal proteinlerinin kalıtsal bozukluklarının yol açtığı kalıtsal kardiyomiopatiler yanı sıra bazı metabolik hastalıklarda kalıtsal kardiyomiopatiye yol açarlar. Çok sayıda kalıtsal metabolik hastalıkta belirgin bulgu kardiyomiopati olabilir (Tablo 1). Metabolik hastalıkların çoğu anormal metabolitlerin miyokarda birikimi nedeni ile kardiyomiopati oluştururken hastalıktan kalp damarlarının ve koroner damarların etkilenmesi de dolaylı olarak miyokardın hastalanmasına yol açar. Ancak metabolik hastalıklarda gelişen kardiyomiopatinin karakteristikleri olayın metabolik nedenle mi yoksa enfeksiyon, intoksikasyon gibi metabolik olmayan bir nedenle mi oluştuğunun ayırımını veremez. Kalıtsal metabolik hastalıklar nedeni ile oluşan kardiyomiopatilerde spesifik tanıyı verebilecek karakteristikler yoktur, çoğu kez hastalığın yarattığı non-kardiyak bulgular spesifik tanıya ulaşmada yardımcı olur.

Miyokardın kasılması için gerekli enerjinin çoğu aerobik metabolizma yolu ile sağlanır. Bu nedenle mitokondriyal oksidatif fosforilasyon veya yağ asidi oksidasyon bozuklukları gibi aerobik metabolizma bozuklukları kalple ilgili belirti ve bulgulara yol açar.

MİTOKONDRIYAL OKSİDATİF FOSFORİLASYON BOZUKLUKLARINDA KARDİYOMİYOPATİ (PRİMER MİTOKONDRIYAL KARDİYOMİYOPATİ)

Oksidatif metabolizma yakıt moleküllerinin oksidasyonu ile oluşan enerjinin ATP'e iletilmesi işidir. İstirahatte ve uzun süren egzersizlerde iskelet kasının enerji gereksinimi aerobik metabolizmaya bağlıdır. Enerji bileşiklerinin aerobik oksidasyonu

mitokondrielerde gerçekleşir. Yağ asitlerinin oksidasyonu ise sırası ile -oksidasyon, Krebs Döngüsü ve solunum zincirinde olur ve kalbin gereksinim duyduğu enerjinin çoğu bu yolla sağlanır.

Mitokondriyal oksidatif fosforilasyon ve yağ asitlerinin oksidasyon bozuklukları yanı sıra diğer bazı metabolik hastalıklarda da kalp kasının etkilenmesi söz konusudur. Glikolizin miyokardiyal kasılmanın gerektirdiği enerjiye katkısı azdır. Asit Maltaz eksikliği gibi kardiyak tutulumun olduğu glikojenozlarda kardiyak zedelenme glikojen depolanmasının miyokard fibrillerini etkilemesi nedeniyledir.

Mitokondriyal solunum mitokondri iç zarına yerleşmiş olan beş multimerik enzimde gerçekleşir. Solunum zincirini oluşturan kompleksler enerji maddelerinin yıkımı ile açığa çıkan redükte ekivalanların yarattığı bir seri redoks reaksiyonunu katalizler. Bu redoks reaksiyonları ile açığa çıkan enerji mitokondri iç zarında proton elektrokimyasal gradiyent yaratır. Bu elektrokimyasal gradiyent ile depolanan enerji kompleks V (ATP-sentaz) tarafından ADP'nin ATP'e fosforilasyonunda kullanılır. Genetik yönden değerlendirildiğinde mitokondriyal solunum zinciri farklı bir yapıdadır. Hem nükleer DNA (nDNA) hem de mitokondriyal DNA (mtDNA)'nın genetik kontrolündedir, yani çift genetik kontrolde.

Solunum zinciri komplekslerinin çoğunun bazı alt üniteleri nDNA'daki genlerde kodlanırken, diğer alt üniteler mtDNA'da kodlanmaktadır. Sadece kompleks II'nin tüm alt üniteleri nDNA'da kodlanmıştır.

Mitokondriyal DNA bazı özellikleri ile nDNA'dan ayrılır:

1. Mitokondriyal genom maternal yolla kalıtılır. Fertilizasyon sırasında sadece oositlerde

TABLO 1. Kardiyomiyopati geliştiren kalıtsal metabolik hastalıklar

Hastalık	Diğer klinik bulgular
Glikojen metabolizması, glikoliz bozuklukları ve glikolizasyon bozuklukları Pompe hastalığı (GDH II)* GDH III GDH IV* Fosforilaz-b-kinaz eksikliği* Triozofosfat izomeraz eksikliği Konjenital glikolizasyon defektleri (CGD)	Ağır miyopati, erken ölüm HM, hipoglisemi, hepatosellüler disfonksiyon Hepatik tutulum Kardiyomiyopati tek problem olabilir Kronik hemolitik anemi, ilerleyici disloni, spastisite, erken ölüm Strabismus, anormal göz hareketleri, aksiyal hipotoni, psikomotor retardasyon, ataksi, dismorfik bulgular (büyük kulaklar, adipoz doku dağılımında bozukluklar) HM
Yağ asidi metabolizması bozuklukları Sistematik karnitin eksikliği* Karnilin-açık karnitin translokaz eksikliği *LCAD* eksikliği *VLCAD* eksikliği *LCHAD* eksikliği *MTP eksikliği* *CTP-2* eksikliği Glutarik asidemi Tıp II HMG-KoA liyaz eksikliği	İskelet miyopatisi, Reye-benzeri ataklarla akut ensefalopati Erken başlangıçlı akut ensefalopati, hipotoni, hiperamonemi, konvülsiyonlar, HM ve hepatik disfonksiyon, kalp blokları İskelet miyopatisi, egzersiz intoleransı ve miyoglobinüri, Reye-benzeri ataklarla akut ensefalopati Aralıklı akut hepatosellüler disfonksiyon İnfantil formunda hayatı tehdit eden koma, hipotoni, neonatal vakalarda beyin ve böbrek gelişim anomalileri Fasiyal dismorfik, konjenital malformasyonlar, hipotoni, HM, hipoketotik hipoglisemi, metabolik asidoz, hiperamonemi Aralıklı akut metabolik asidoz, hipoglisemi, hiperamonemi, nötropeni
Organik asidemiler Propiyonik asidemi* Metilmalonik asidemi β -ketotilaz eksikliği	Aralıklı akut metabolik asidoz, ketozis, hiperamonemi, nötropeni Aralıklı akut metabolik asidoz, ketozis, hiperamonemi, nötropeni Aralıklı ağır metabolik asidoz, ketozis, hipoglisemi, hiperamonemi,
Aminoasidopatiler Sistolozis Trizinemi tip I Alkaptonüri** Homosistinüri**	Renal fanconi sendromu, böbrek yetmezliği Akut hepatosellüler disfonksiyon, hipoglisemi, RTA, nörojenik kriz Koyu idrar, kıkırdaklarda kalsifikasyon, artrit Marfanoid görünüm, psikomotor retardasyon, lens dislokasyonu, tromboembolik fenomen
Mitokondriyal hastalıklar Kearns-Sayre sendromu* Hipertrofik kardiyomiyopati ve miyopati* MELAS Hipertrofik kardiyomiyopati ve miyopati*	Eksternal oftalmopleji, retinal dejenerasyon, serebellar ataksi, büyüme geriliği, sensorinöral sağırılık, kalp blokları Psikomotor retardasyon, büyüme geriliği, konvülsiyonlar, "stroke" benzeri ataklar, laktik asidoz İskelet miyopatisi, diabetes mellitus, katarakt, kardiyak disritmi (WPW sendromu)

Hastalık	Diğer klinik bulgular
Lethal infantil kardiyomyopati*	Kardiyak distritimiler (WPW sendromu), erken ölüm
Benign infantil mitokondriyal miyopati ve kardiyomyopati	Kas zayıflığı, hipotoni, solunum güçlüğü, ağır LA, kardiyomyopati, değişik klinik seyir
MERRF	Serebellar ataksi, iskelet miyopatisi, psikomotor retardasyon, miyoklonus, konvülsiyonlar
Leigh Hastalığı	Psikomotor retardasyon, hipotoni, büyüme gerliği, solunum düzensizliği, okufomotor bozukluk, konvülsiyon, LA
Glikosfingolipidozlar, mukopolisakkaridozlar, glikoproteinozlar	
Fabry Hastalığı*	Ei ve ayaklarda kronik, tekrarlayan nöraljik ağrı, cilt lezyonları, korneal opasiteler, ilerleyici böbrek yetmezliği, kardiyak distritimiler, prematür serebrovasküler hastalık, X'e bağlı kalıtım
Hurler ve Scheie Sendromları (MPS IH, MPS IS)	Fasiyal dismorfî, HSM, disostozis multipleks, ilerleyici psikomotor retardasyon, korneal bulanıklık, MPSüri
Hunter Sendromu (MPS II)	Fasiyal dismorfî, HSM, disostozis multipleks, ilerleyici psikomotor retardasyon, MPSüri, X'e bağlı kalıtım
Maroteaux-Lamy Sendromu (MPS VI)	Kısa boy, disostozis multipleks, korneal bulanıklık, normal zeka, MPSüri
GM ₁ gangliosidozis*	Fasiyal dismorfizm, HSM, disostozis multipleks(?), oligosakkaritüri
GM ₂ gangliosidozis I, II	Kronik ilerleyici ensefalopati, konvülsiyonlar, retinada "cherry-red spot", körlük
Gaucher Hastalığı	HSM, anemi, trombositopeni, kemik bulguları
Nieman-Pick Hastalığı	HSM, kronik ilerleyici ensefalopati
Fukosidozis	HSM, psikomotor retardasyon, kaba yüz görünümü, eklem kontraktürleri
Galaktosialidozis	"Cherry-red spot", miyoklonus, kaba yüz, disostozis multipleks
"I-Cell" hastalığı	Hurler'e benzer görünüm, HSM, disostozis multipleks
Juvenil nöronal seroid lipofusinozis	Psikomotor regresyon, konvülsiyon, ilerleyici görme kaybı

* Kardiyomyopati çok belirgin bir bulgu hatta tek bulgu olabilir.

** Kardiyomyopati kronik iskemik kalp hastalığına bağlı olarak gelişir.

mitokondri vardır. Bu nedenle anneler hastalığı tüm çocuklarına iletirler, ancak kız çocuklar hastalığı daha sonraki kuşaklara aktarabilir.

2. Mitokondri polipoidtir yani tek bir hücrede her biri 2-10 mtDNA molekülü bulduran yüzlerce mitokondri vardır. Bu nedenle mtDNA'nın binlerce kopyası her bir hücrenin mitokondriyal genotipini belirler.
3. Hücre bölünmesi sırasında mtDNA yavru hücrelere rastlantısal olarak dağılır. Eğer progenitör hücre heteroplazmik ise yani hem normal hem de mutant mtDNA bulduruyorsa farklı mtDNA popülasyonlarının izleyen kuşağa aktarılması

çok farklı şekillerde olacaktır. Bu "mitotik ayrışma" miyokondriyal genotiplerin çeşitliliğinin artmasına, aynı kişide farklı dokularda mtDNA heteroplazmisinin farklı derecelerde dağılmasına yol açacaktır.

4. Poliploidi ve "mitotik ayrışma" mtDNA mutasyonlarının fenotipik ekspresyonlardaki geniş dağılımının nedenidir. Mutant mtDNA'nın kritik eşik üzerinde bulunduğu hücrelerde biyokimyasal disfonksiyon fenotipik olarak ortaya çıkar.

Mitokondriyal oksidatif fosforilasyon bozukluklarında doku ve organların etkilenmesi her dokunun aerobik enerji gereksinimine bağlı olarak değişir. Bu olay iskelet kası, beyin, kalp gibi yüksek enerji

gereksinimi olan organların oksidatif fosforilasyon bozukluklarında neden sıklıkla etkilendiğini açıklamaktadır. Ek olarak bu dokular yüksek düzeyde farklılaşmış, defektif mitokondri içeren hücrelere karşı seçicilik göstermeyen postmitotik hücrelerden oluşmaktadır. Bu hücrelerde mutant mtDNA'nın birikimi fenotipik bulgular yaratacak düzeye erişinceye kadar devam eder. Pratikte mtDNA mutasyonları "resesife benzer" kalıtımla kalıtılıyormuş gibi davranırlar, en duyarlı dokularda bile mutant mtDNA yüksek bir orana (çoğu kez %60) erişince klinik bulgular ortaya çıkar.

Bütün bu özellikler mitokondriyal oksidatif fosforilasyon bozukluklarının

- 1- Nöromusküler ve/veya non-nöromusküler semptomların açıklanamayan birlikteliği,
- 2- Hızlı ilerleyen klinik tablo,
- 3- Birbirleriyle ilgisiz organ ve dokuların tutulumu

ile özettenebilecek karakteristiklerini açıklar.

Mitokondriyal hastalıkların klinik bulguları çok heterojendir (Tablo 2). Klinik tablo izole miyopatiden, ensefalomiyopatiye, kardiyomiyopatiye veya pekçok organ ve dokunun tutulduğu kompleks multisistem sendromlarına kadar değişebilir. Hastaların çoğunda değişik derecede santral sinir sistemi ve iskelet kası tutulumunun birlikteliği vardır. Kardiyak tutulum bulguları da siktir, nöromusküler semptomlarla veya daha az sıklıkta temel klinik patoloji olarak gelişir. Oluşan kardiyak tutulum çoğu kez hipertrofik kardiyomiyopati şeklindedir, dilate kardiyomiyopati geliştiği de bildirilmiştir. Olayın başlangıç yaşı değişebilir, şiddeti çok farklı olabilir. Tanı solunum zinciri aktivitelerinin biyokimyasal olarak gösterilmesi ya da mtDNA'nın moleküler genetik analizi ile kanıtlanabilir. Eğer varsa iskelet kasında "ragged red fiber" ların gösterilmesi mitokondriyal hastalıklar için tek önemli ipucudur. Bu tipik görünüm sarkolemmal membran altında fazla sayıda anormal mitokondriilerin birikiminin sonucudur.

Ne klinik ne de morfolojik bulgular mitokondriyal kardiyomiyopatilerin sınıflamasına olanak vermez, klinik bulguların heterojen oluşu, mitokondriyal bozukluk olduğu biyokimyasal veya genetik olarak kanıtlanmış vakalarda bile bazen morfolojik bulguların olmayışı bu tür sınıflamaların yapılamamasının nedenidir. Bunun da ötesinde aynı biyokimyasal bozukluk tamamen farklı fenotipler yaratabilir. Moleküler hatalar saptandıkça bu hastalıkların etiyolojik sınıflaması için ipuçları elde edilecektir. Mitokondriyal DNA'da mutasyonların

olmadığı durumlarda da klasifikasyon biyokimyasal bulgulara dayanır. Buna göre mitokondriyal kardiyomiyopatiler ikiye ayrılabilir;

- 1- Mitokondriyal DNA'da genetik bozukluğun gösterildiği kardiyomiyopatiler,
- 2- Solunum zincirinde biyokimyasal bozukluğun gösterildiği kardiyomiyopatiler.

1. Mitokondriyal DNA'da genetik bozukluğun gösterildiği kardiyomiyopatiler

mtDNA mutasyonları üç gruba ayrılır; tek "large-scale re-arrangement", protein kodlayan genlerde ya da RNA genlerinde nokta mutasyonuna yol açan "missense" mutasyonlar ve anormal nükleus-mitokondri "cross-talking" ne yol açan çoklu mtDNA mutasyonları gibi mutasyonlar. mtDNA'nın tel delesyonları sporadik, nokta mutasyonları maternal geçişli, çoklu delesyonlar ile Mendeliyen kalıtım gösterir.

1.1.-mt DNA'nın "large scale re-arrangement"ı sonucu gelişen kardiyomiyopatiler: Gerek delesyon (mtDNA⁻) gerekse daha nadir olarak parsiyel duplikasyon şeklinde olsun mtDNA'nın "large scale re-arrangement"leri daima heteroplazmikdir. Bu tür genetik bozuklukla oluşan klinik tablolardan **Kearns Sayre Sendromu (KSS)** 'u kronik progresif eksternal oftalmopleji yanı sıra pigmenter retinopati ve bulguların 20 yaşından önce olan başlangıcı ile karakterizedir. Serebellar ataksi, kısa boy, işitme kaybı ve BOS'ta protein artışı sıklıkla bu bulgulara eklenen diğer bulgulardır. Bu hastalıkta sol anterio hemiblok, Mobitz tip II atriyoventriküler blok, komplet kalp bloğu gibi ritm bozuklukları sıklıkla izlenen kardiyak sorunlardır. KSS 'da kardiyomiyopati beklenen bir bulgu değildir. Ancak kalp yetmezliğine götüren dilate kardiyomiyopati vakaları bildirilmiştir. KSS'lu vakaların çoğunda kalp dahil pekçok dokuda tek mtDNA⁺ saptanmıştır.

1.2.mtDNA'nın nokta mutasyonları sonucu gelişen kardiyomiyopatiler: mtDNA'nın çok sayıda nokta mutasyonu iyi tanımlanmış klinik tablolar ile birlikte gösterilmiştir. Tüm noktasal mutasyonlar maternal olarak kalıtılır. Bunlar tRNA, mRNA ve rRNA genlerini ilgilendirebilir, ancak mutasyonların çoğu tRNA genlerindedir ve bu mutasyonlar iskelet kasında mitokondriyal oksidatif fosforilasyon enzimlerinin çoğunlukla da kompleks I ve IV aktivitelerinde azalma ve RRF ile birliktedir.

-MELAS Sendromu (Mitokondriyal Ensefalopati, Laktik Asidoz ve "Stroke" benzeri ataklar)'nda bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans

TABLO 2. Mitokondriyal hastalıkların nörolojik ve sistemik belirti- bulguları

Nörolojik bulgular	<p>Oftalmopleji Egzersiz intoleransı, yorgunluk Miyopati Ataksi Konvülsiyonlar Miyoklonus "Stroke" Optik nöropati Sensörinöral işitme kaybı Demans Periferik nöropati Migren Distoni Miyelopati</p>
Sistemik bulgular	<p>Kardiyomyopati Kalpte iletim bozuklukları Kısa boy Pigmenter retinopati Katarakt Metabolik asidoz Bulantı ve kusma Hepatomegali Nefropati İntestinal psödo-obstrüksiyon Pansitopeni Sideroblastik anemi Pankreas egzokrin bozukluğu Hipoparatiroidizm</p>

götüntüleme ile sıklıkla parieto-okspital bölgede gösterilen fokal beyin lezyonlarının yol açtığı "stroke" benzeri ataklar, laktik asidoz ve/veya kas biyopsisinde gösterilen RRF'lerin yanısıra demans, baş ağrısı, tekrarlayan kusmalar, fokal veya jeneralize nöbetler, sağırılık sıklıkla izlenen bulgulardır. Genellikle hipertrofik kardiyomyopati şeklinde kardiyak tutulumun eklendiği MELAS sendromu vakalarının sayısı artmaktadır. Bildirilen vakaların çoğunda aynı nokta mutasyonu gösterilmiştir.

-Maternal kalıtılan miyopati ve kardiyomyopati ile karakterize (MIMyca) sendromunda ise proksimal kaslarda zayıflık, egzersiz intoleransı, istirahatte ve egzersiz ile kan laktik asit yüksekliği, kalpte ejeksiyon fraksiyonunda azalma vardır. Ağır hipertrofik kardiyomyopati, Wolff-Parkinson White sendromu ile birlikte dir. Mt DNA'da nokta mutasyonu yanısıra

kompleks I ve IV'ün aktivitelerinin belirgin azaldığı gösterilmiştir. Yine aynı tek nokta mutasyonunun saptandığı diabetes mellitus, böbrek yetmezliği, sensörinöral işitme kaybı ile hipertrofik kardiyomyopatinin birlikte izlendiği aileler de bildirilmiştir

-Lethal infantil kardiyomyopati klinik tablosunda da ani ölüm, yaşamda kalanlarda ise kardiyomyopati ve mitokondriyal miyopatinin izlendiği kronik hastalık tablosu vardır, nokta mutasyonu gösterilmiştir.

-Kısa boy, sağırılık, epilepsi, glomeruloskleroz ile birlikte dilate kardiyomyopatinin, tek başına hipertrofik kardiyomyopatinin, intraktabl kalp yetmezliği, anemi, metabolik asidoz (laktik asidoz) ve kas enzimleri düzeyinde artışla birlikte sol ventriküde dilatasyon ve hipertrofinin saptandığı, intraktabl hipertrofik kardiyomyopati ve

ensefalopatinin birlikte izlendiği, tek nokta mutasyonunun saptandığı değişik vakalar bildirilmiştir.

-Miyoklonus, Epilepsi ve Ragged Red Fibers (MERRF) sendromunda ise ilerleyici miyoklonik epilepsi nedeni ile gelişen ağır nöromusküler bir tablo vardır. Miyoklonus veya miyoklonik epilepsi yanı sıra kas zayıflığı, kas dokusu kaybı, ataksi, sağırılık ve demans gelişir. Sıklıkla olmamakla birlikte MERRF sendromunda da hipertrofik kardiyomiyopati bildirilmiştir, tabloya neden olan nokta mutasyonu gösterilmiştir.

-Psödoobstriksiyona yol açan intestinal dismotilitenin izlendiği maternal geçişli, non-obstruktif kardiyomiyopati vakaları da nokta mutasyonunun gösterildiği diğer bir klinik tablodur.

-Psikomotor gelişme geriliği, serebellar ve piramidal bulgular, distoni, konvülsiyonlar, solunum düzensizliği ve göz hareketlerinde koordinasyon-suzluk ile karakterize maternal olarak kalıtılan Leigh Sendromunda (MILS) da hipertrofik kardiyomiyopati bildirilmiştir. Bu vakalarda ATP'azı kodlayan mtDNA'da nokta mutasyonu olduğu saptanmıştır.

2. Solunum zincirinde biyokimyasal bozukluğun gösterildiği kardiyomiyopatiler

Solunum zincirini oluşturan komplekslerin bazı alt üniteleri nükleer DNA'da kodlanmıştır. Ancak tanımlanmış vakaların çoğunda nDNA'da mutasyon henüz gösterilememiştir. Solunum zincirini oluşturan komplekslerin aktivitelerinin eksikliği gösterildiği halde mtDNA'da ve nDNA'da genetik bozukluğun gösterilemediği bu vakalarda kardiyomiyopati sıklıkla bildirilmiştir, diğer klinik bulgular ise oldukça heterojendir. Kardiyomiyopati temel klinik bulgu olabileceği gibi genellikle metabolik asidoz, büyüme geriliği, santral sinir sistemi ve iskelet kasının değişik derecede tutulumu ile karakterize kompleks sendromların bir parçası olarak da izlenebilir. Kardiyak tutulumun bulguları sıklıkla erken süt çocukluğu döneminde gelişir. Kardiyomiyopati sıklıkla hipertrofik karakterdedir. Bu çocuklarda kalp yetmezliği ölüm nedenidir. Biyokimyasal olarak sıklıkla solunum zincirde kompleks I veya kompleks IV aktivitesinin yetersiz olduğu gösterilmiştir.

SEKONDER MİTOKONDRİYAL KARDİYOMİYOPATİLER

Mitokondriyal oksidatif fosforilasyonun etkilendiği kalıtsal primer mitokondriyal kardiyomiyopatilerin yanı sıra oksidatif fosforilasyonun sekonder etkilenebilmesi sonucu gelişen kardiyomiyopatiler de vardır. Oksidatif fosforilasyon sırasında açığa çıkan

serbest radikaller zararlı bileşiklerdir. Bunların birikimi membranların, proteinlerin, DNA'nın harap olmasına yol açar. Süperoksit dismutaz gibi enzimlerin yanısıra glutasyon, E, C vitaminleri, Koenzim Q ve karetenoidler gibi moleküllerin koruyucu etkisine rağmen mtDNA oksijen radikallerinden etkilenir ve mutasyonlara uğrar. Bunun yanı sıra mtDNA'da yüksek replikasyon sıklığı nedeni ile spontan mutasyon olasılığı 5-10 kat artmıştır.

-Serbest radikallerin yol açtığı oksidatif fosforilasyon bozukluğu iskele ve hipoksi hallerinde gelişir, kalp kası bu olaydan etkilenebilir.

-"Zidovudine" ve "doxorubicine" gibi ilaçlar, alkol, allograft rejeksiyonu da aynı mekanizma ile kalp kasında enerji metabolizmasını bozar. "Zidovudine" tedavisinde kardiyomiyopati yanında bu yolla miyopati geliştiği de bildirilmiştir. "Doxorubicine" kullanımında ise toplam doz 450 mg/m² 'i aştığında oksidatif fosforilasyon sisteminin lipid peroksidasyonu ve sekonder mtDNA harabiyeti nedeni ile etkilenebilmesi söz konusudur.

-Keshan hastalığında ise selenyum eksikliği nedeni ile mitokondriyal anti oksidatif kapasitenin azalması yanı sıra solunum zinciri enzim aktivitelerinde azalma sonucu sekonder mitokondriyal kardiyomiyopati gelişir.

-Sekonder etkilenebilir yaşlanma nedeni ile gelişen fizyolojik mtDNA mutasyonlarına bağlı olarak da gelişebilir. Eğer bu mutasyonlar ile oluşan defektif mtDNA miktarı kritik eşiği aşarsa oksidatif fosforilasyon etkilenen dokularda azalacaktır. Yaşla beyin, iskelet kası ve kalpte mtDNA delesyonları giderek artar buna bağlı olarak mitokondriyal solunum zinciri enzimlerinin aktivitesi özellikle de kompleks I aktivitesi azalır.

YAĞ ASİDİ OKSİDASYON BOZUKLUKLARINDA KARDİYOMİYOPATİ

Yağ asitlerinin mitokondri içinde oksidasyonu enerji üretiminde önemli bir kaynaktır. Açlığın geç döneminde yağ asitleri hepatik keton sentezinde kullanılır, iskelet kasında okside olarak tüm vücudun enerji ihtiyacının % 80'ini sağlar, ağır egzersizde iskelet kasının esansiyel enerji kaynağı olan yağ asitleri kalp kasının da tercih ettiği bir yakittir. miyokardın kasılması için gerekli kimyasal enerjinin esas kaynağıdır. Serbest yağ asitleri adipoz dokudaki trigliserid depolarından salınır, dolaşımında albumine bağlanarak taşınır. Endojen yağ asitleri 16-18 karbonlu uzun zincirli bileşiklerdir. Bu uzun zincirli yağ asitleri mitokondri iç membranından geçebilmek

TABLO 3. Mitokondriyal yağ asidi oksidasyonunun kalıtsal bozuklukları

Enzim / taşıyıcı eksikliği	Bozulduktta izlenen klinik bulgular			
	Hepatik	Kardiyak	İskelet Kası	
			Akut	Kronik
Karnitin Döngüsü				
Karnilin transport bozukluğu	+	+		
Karnitin Palmitil transferaz I (CPT-I)	+			
Karnitin/açıl karnilin translokaz	+	+		+
Karnitin Palmitil transferaz II (CPT-II)	+	+	(+)	+
β-oksidasyon döngüsü				
Açıl-KoA dehidrogenaz				
Çok uzun zincirli (VLCAD)	+	+		+
Uzun zincirli (LCAD)	+	+		+
Orta zincirli (MSCAD)	+			
Kısa zincirli (SCAD)				+
3-OH açıl-KoA dehidrogenaz				
Uzun zincirli (LCHAD)	+	+		
Kısa zincirli (SCHAD)				+
2,4 dienol-KoA redüktaz				+
Elektron transfer				
Elektron transfer flavoprotein (ETF)	+	+		+
ETF dehidrogenaz	+	+		+
Keton sentezi				
HMG-KoA sentaz	+			
HMG-KoA İtyaz	+	+		

için sitozolde kendi koenzim A esterlerine aktive edilir. Ancak mitokondri iç membranı açıl-KoA esterlerine geçişten sonra mitokondri içine girebilir. Buna karşılık diyetle alınan orta ve kısa zincirli yağ asitleri mitokondri içine doğrudan girebilir. Uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri iç membranı aşmaları sırasında üç enzim **karnitin palmitil transferaz I (CPT-I)**, **karnitin palmitil transferaz II (CPT-II)** ve **karnitin-açilkarnitin transferaz (CT)** enzimleri rol oynar. CPT-I mitokondri dış membranın iç kısmına yerleşmiştir, yağ asitlerinin açıl KoA esterlerinin karnitin esterlerine dönüşümünü sağlar, CT mitokondri iç membranın proteinidir, karnitin ve karnitin esterlerinin iç zarıdan transferini sağlar, CPT-II iç membranın iç kısmına yerleşmiştir, karnitin esterlerinin açıl KoA esterlerine geri çevirir. Bu yolla mitokondriyal matrikse ulaşan yağ asitleri oksidasyon döngüsünde her defasında iki karbon kısılarak asetil KoA'ya dönüşüne kadar okside olur. oksidasyonda her zincir uzunluğu için iki ya da daha fazla zincir uzunluğuna özgü izoenzimler vardır. -

oksidasyonla açığa çıkan enerji elektron transfer yolu ile ATP'e aktarılır.

Yağ asidi oksidasyonundaki bozukluklar özgül enzim eksikliğine göre değişmektedir. Hastalığın başlangıcı bazen doğumu izleyen ilk günlerde olur, ama genellikle yaşamın ilk yıllarındadır. İskelet kası, kalp, karaciğer tutulumu değişik kombinasyonlarda gelişebilir (TABLO 3). Çocuk yaş grubundaki hastalar genellikle açlıkla ortaya çıkan akut hepatik disfonksiyon, metabolik asidoz, hipoketotik hipoglisemi atakları ile klinik bulgu verir. Kardiyak tutulum sıklıkla hipertrofik kardiyomyopati şeklindedir ve hızlı bir gidiş ile hastayı ölüme götürür. Ani ölüm de bildirilmiştir. Genellikle uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyon bozuklukları daha şiddetli klinik seyir gösterir, klinik bulguların ortaya çıkışı daha erken yaşta olur. Bu uzun zincirli karnitin esterlerinin toksik etkisi ile açıklanabilir. İskelet kası tutulumu özellikle genç yetişkin hastalarda izlenen ilerleyici miyopati veya akut paroksizmal miyoglobinüriye yol açar .

Yağ asidi oksidasyon bozukluklarında :

1. Hipoglisemi, metabolik asidoz, hipoketoneminin ortaya konması,
2. Plazma serbest ve esterifiye karnitin profilinin belirlenmesi,
3. GC-MS ile idrar organik asit profilinin saptanması,
4. Uygun dokuda -oksidasyon enzim aktivitelerinin saptanması ile kesin tanıya varılabilir.

Yağ asidi oksidasyon bozuluklarından kardiyomiyopatiye yolaçanlar şöyle sıralanabilir;

1. TRANSPORT BOZUKLUKLARI

1.1. Karnitin transport bozukluğu (Primer karnitin eksikliği): Karnitinin uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri içine taşınmasında çok önemli işlevi vardır. Günlük gereksinim duyulan karnitinin %25'i karaciğerde sentezlenirken geri kalan % 75'i diyetle sağlanır. Kalp ve iskelet kasına karnitin aktif taşınım ile alır ve karnitin konsantrasyonu diğer dokulardan kat kat fazladır. Bu transportun bozukluğunda gelişen primer karnitin eksikliğinde kas ve böbrek dokusunda karnitin plazma membranını aşmasını sağlayan sodyuma bağımlı karnitin transport sistemi bozuktur, plazma, iskelet kası ve miyokartta karnitin düzeyi çok düşüktür. Gelişen en önemli bulgu dilate kardiyomiyopatidir, tedavi edilmezse ölüme götürür. Hipoketotik hipoglisemi, jeneralize hipotoni ve miyopati sıklıkla bulunan diğer bulgulardır. Kardiyopati veya iskelet kası zayıflığının başlangıcı 12 ay-7 yaş arasında değişebilir. Tedavi edilmeyen vakalarda 2-4 yılda kalp yetmezliğinden ölüm görülür. Yaşamın ilk yılında uzamış açlık stres yaratır ve hipoketotik hipoglisemik koma gelişebilir. Bu dönemde kardiyomiyopati bulguları henüz bulunmayabilir. Bu hepatik prezantasyon miyopatik formdan daha az sıklıkta izlenir. Çünkü karaciğer karnitin transportu için başka bir taşıyıcı da kullanır, bu yolla ketogenez için gerekli karnitin düzeyini sıklıkla sağlar.

Otozomal resesif kalıtılan bu patolojinin yarattığı dilate kardiyomiyopati ekokardiyografide ventrikül duvarlarının kalınlığı ve kasılma gücündeki azalma ile kolaylıkla tanınır, elektrokardiyografide ise anormallik saptanmayabilir ya da artmış T dalgaları görülebilir.

1.2. Karnitin-açilkarnitin translokaz eksikliği:

Bu enzimin eksikliğinde erken başlangıçlı hipotoni, hipoketotik hipoglisemi ile karakterize akut ensefalopati, konvülsiyonlar, hepatomegali, hepatik

disfonksiyon, kalp blokları ve kardiyomiyopati vardır. Plazma serbest karnitin düzeyi çok düşüktür ama uzun zincirli açıl karnitin düzeyi yüksektir. Enzim aktivitesinin düşüklüğü fibroblast kültürlerinde gösterilebilir.

1.3. Karnitin palmitil transferaz-2 eksikliği:

Hastalığın hafif seyirli, yetişkin çağda hayatın ikinci üçüncü dekatında başlangıç gösteren formu egzersiz, açlık veya soğuk ile indüklenen rabdomiyoliz atakları ile karakterizedir. Kalıtım otozomal resesif olmasına karşın tipik olarak genç erkeklerde predominans gösterir. Ağır infantil formu ise karaciğer, kas ve kalp tutulumu vardır, hayatı tehdit eden koma atakları, kas zayıflığı, kardiyomiyopati ile karakterizedir. Neonatal başlangıç gösteren vakalar beyin ve böbreğin gelişim anomalileri ile birlikte dir.

2-β OKSİDASYON BOZUKLUKLARI

β oksidasyon zincirinde yer alan enzimlerin çok sayıda genetik defekti bildirilmiştir, bunlardan açıl-KoA dehidrogenaz eksiklikleri göreceli olarak daha sık izlenir. Bu hastalıklarda hipoglisemi, miyopati, kardiyomiyopati ve ani ölüm en sık rastlanan klinik tablodur. Kalp tutulumu özellikle LCAD, VLCAD, LCHAD veya mitokondriyal trifonksiyonel protein (MTP) eksikliklerinde bildirilmiştir.

2.1. Uzun zincirli (LCAD) ve çok uzun zincirli (VLCAD) açıl KoA dehidrogenaz eksiklikleri: Bu iki bozukluk birbirinden kolay ayrılmadığı için çoğukez birarada değerlendirilir. Klinik bulguları genellikle erken çocukluk çağında başlar, tüm vakalarda hipoglisemi ve dikarboksilikasidüri vardır. Klinik tablo ağır, sıklıkla lethal seyreden hipertrofik kardiyomiyopatiden tekrarlayan metabolik ataklarla karakterize hafif hastalık tablosuna kadar değişik şekilde olabilir.

2.2 Uzun zincirli hidroksi açılKoA dehidrogenaz (LCHAD) ve mitokondriyal trifonksiyonel protein (MTP) eksiklikleri: Bu eksikliğin gösterildiği vakalar hipoglisemi ve hepatik disfonksiyon ile karakterizedir. Miyopati, kalp yetmezliğine yolaçan kardiyomiyopati, miyoglobüri diğer bulgulardır. LCHAD 'in da içinde yer aldığı mitokondriyal trifonksiyonel protein (MTP) olarak adlandırılan 3 enzimden (Uzun zincirli hidroksi açıl-KoA dehidrogenaz + 2-enoil-KoA hidralaz + uzun zincirli -3-keto açıl KoA tiolaz) oluşan enzim kompleksinin defektif olması ile gelişen klinik tablo da izole LCHAD eksikliğinde olduğu gibidir.

3- ELEKTRON TRANSPORT BOZUKLUKLARI

Elektron transfer flavoprotein (ETF) ve elektrontransport flavoprotein dehidrogenaz (ETF-

DH) açıl-KoA dehidrogenazların aktivasyonları ile oluşan elektronların solunum zincirinin taşıyıcı molekülü olan koenzim-Q'a taşınmasında rolü olan mitokondriyal flavoproteinlerdir. ETF ve ETF-DH'in eksiklikleri glutarik asidüri tip II veya multipl açıl KoA dehidrogenaz eksikliği olarak bilinen tabloyu yaratır. Bu bozukluklar sadece yağ asidi oksidasyonunun değil dallı zincirli amino asitlerin, lizin ve glutarik asidin metabolizmasında da aksamalara yol açar.

Ağır veya tam eksiklikte yenidoğan döneminde hipoglisemi, asidoz, hipotoni, hepatomegali, koma ve hayatın ilk haftalarında ölüm görülebilir. Yaşamda kalan hastalarda , birkaç aya yaşayan hastalarda bile kardiyomyopati gelişir. ETF/ETF-DH eksikliği olan bazı yenidoğanlarda polikistik böbrek, yüzde orta hatta hipoplazi gibi konjenital anomaliler vardır. Parsiyel eksiklikler ise MCAD veya LCAD'ı andıran klinik tablolar yaratır. Hastalık tipik idrar organik asit profili ile kolaylıkla tanımlanabilir.

4-KETON SENTEZİ BOZUKLUKLARI

Hidroksimetil glutaril KoA liyaz (HMG-KoA liyaz) eksikliği organik asidemi grubunda değerlendirilebileceği gibi yağ asitlerinden keton sentezinin son basamağında yer alan bir enzim olduğu için yağ asidi bozukluklarından biri olarak da sınıflandırılabilir. HMG-KoA liyaz asetoasetat ve onun ürünü olan 3-

hidroksibütirat oluşumundaki son basamak enzimidir, eksikliğinde ölüme götüren aritmi ve dilate kardiyomyopati bildirilmiştir.

GLİKOJEN METABOLİZMASI VE GLİKOLİZ BOZUKLUKLARI

GLİKOJEN DEPO HASTALIKLARI

Glikojen yüksek moleküler ağırlıklı dallı bir glikoproteindir, glukoz molekülleri 1,4 ve 1,6 pozisyonunda ana yapıya bağlanmışlardır. Glikojen karaciğerde glukoz homeostazının devamı için glukoz deposu olarak işlev görürken iskelet kasında ATP sentezi için enerji deposudur. Sentezi büyük ölçüde sellüler sitoplazmada olan glikojenin yıkımı iki farklı metabolik yoldan olmaktadır. Lizozomlarda asid glukozidaz veya maltaz enzimleri tarafından 1,4 ve 1,6 bağları kırılarak glukoz açığa çıkarken sitoplazmada fosforilaz sistemi ve amilo 1,6 glukosidaz'ın sinerjistik etkisi ile glukoz-1-fosfat ve serbest glukoz dönüşüm olur. Bu iki degradasyon yolu fonksiyonel olarak birbiri ile bağlantılı değildir. Bu metabolik yollarda yer alan enzimlerin aktivitelerinin azalması halinde lizozomlarda ya da sitoplazmada glikojen birikir. Fonksiyonel olarak sitoplazmada glikojen depolanması ile giden glikojen depo hastalıkları (GDH III, VI ve IX) glikojenin lizozomal depolandığı (GDH II) formlardan bazı yönlerden farklıdır. Lizozomal yıkım glukoz

TABLO 4. Glikojen depo hastalıklarının sınıflaması

Tip	Enzim	Tutulan doku	Klinik bulgular
Ia	glukoz-6-fosfataz	karaciğer, böbrek	hipoglisemi, HM, LA, hiperlipidemi
Ib			
Ic	glukoz-6-fosfataz ile	karaciğer	ek olarak nötropeni ve sık enfeksiyon
Id	İlgilif transport		
II	asid -glukosidaz	jenerallize	infant formu: kardiyomyopati / geç formu: miyopati
III	"debranching" enzimi	karaciğer/kas, miyokard	HM, hipoglisemi, hepatosellüler disfonksiyon / miyopati kardiyomyopati
IV	"branching" enzimi	karaciğer	HSM, siroz, kardiyomyopati
V	fosforilaz	kas	egzersiz intoleransı
VI	fosforilaz	karaciğer	HM
VII	fosfofruktokinaz	kas	egzersiz intoleransı
	fosfogliserat kinaz		
	fosfogliserat mutaz		
IX	fosforilaz-b-kinaz	karaciğer / miyokard	HM / kardiyomyopati
0	glikojen sentaz	karaciğer	hipoglisemi

homeostazında etkili olmadığı için bu grup hastalıkta hipoglisemi riski yoktur. Hipogliseminin geliştiği sitoplazmik glikojen depo hastalıklarında da hipogliseminin şiddeti de farklıdır. Örneğin GDH I de (glukoz-6 fosfataz eksikliği) hipoglisemi çok şiddetlidir, bu enzim eksikliğinde hem glikojenoliz hem de glukoneogenesis aksamıştır. GDH III ve VI de glukoneogenesis korunmuştur, ağır hipoglisemi eğilimi yoktur, sitoplazmik glikojen degradasyonu da parsiyel etkilenmiştir. GDH IV'de hipoglisemi tipik değildir, çünkü etkilenen enzim glikojen sentezinde rol oynar. Glikojen yıkımında yer alan enzimlerin eksikliğinde sadece karaciğer ya da sadece iskelet kası veya her ikisinin birlikte etkilendiği farklı klinik tablolar oluşur (Tablo 4).

Pompe Hastalığı (GDH II, Lizozomal-1,4-glukozidaz eksikliği)

Hastalığın klinik olarak üç farklı seyir gösteren şekli vardır; infantil, juvenil ve adult şekilleri. Bu klinik tablolar arasında yer alan ara şekilleri de izlenir. Hastalığın jeneralize formu, infantil formu ağır hipotoni, kas güçsüzlüğü, hiporefleksi, büyük dil, solunum ve dolaşım güçsüzlüğü nedeni ile gelişen siyanoz ile çoğu kez 2-4 ayda farkedilir. Kalp çok büyümüştür. Bazı hastalarda doğumu takiben semptomatik olabilir. Solunum yetmezliği ve kardiyomegali genel kas güçsüzlüğünden önce gelişir. Lizozomal depolanma nedeni ile periferik ve santral sinir sisteminde de değişiklikler izlenir. İskelet ve kalp kasında lizozomal glikojen depolanması vardır. Glikojen birikimi enzim eksikliğinin şiddeti ile orantılı değildir. Vakaların bir kısmında otopsi bulgusu olarak endokardiyal fibroelastozis gösterilmiştir. Elektrokardiyogramda çok geniş QRS kompleksi ve PR intervalinde kısalma karakteristiktir, sol ventrikül hipertrofisi bulguları vardır. Ekokardiyogramda ise sol ventrikül veya biventriküler hiperplazi, septumda hiperplazi, nadiren de sol ya da sağ ventrikül çıkışında obstrüksiyon saptanır. Her iki ventrikülün hipertrofisi ilerleyicidir, sekonder olarak dilatasyon özellikle endokardiyal fibroelastozis ile birlikte kontraktilitede azalma izlenir. Bütün bu kardiyak değişikliklere karşın kardiyak üfürüm genellikle duyulmaz, karaciğer fonksiyonlarında bozukluk olmaksızın hafif bir hepatomegali vardır. Ancak kardiyak dekompanzasyon gelişince karaciğer büyür. Klinik gidiş hızlıdır, çoğu kez hasta yaşamın ilk yılı içinde kardiyopulmoner yetmezlik ya da aspirasyon pnömonisi ile kaybedilir.

Juvenil formunda motor gelişim basamaklarında gecikme, ekstremiteler ve gövde kaslarında zayıflık vardır. Belirgin bir kalp hastalığı bulgusu yoktur. Miyopati giderek ilerler, hastalar çoğu kez erişkin yaşa erişmeden solunum yetmezliği ile kaybedilirler.

Adult formunda ise miyopati uzun süreçte gelişir. Kas gücünde belirgin azalma üçüncü, dördüncü on yılda olur, kardiyak tutulum minimal ya da hiç yoktur.

Hastalığın kesin tanısı lizozom içeren dokularda -1,4 -glukosidaz enzim aktivitesinin azaldığının gösterilmesi ile konur, genelde tercih edilen doku fibroblast veya kas dokusudur.

Hastalığın etkin bir tedavisi yoktur, otozomal kalıtılan bu hastalığın koriyonik villus veya kültüre edilmiş amniyositlerde enzim çalışması ile prenatal tanısı mümkündür.

"Debranching" enzim eksikliği (GDH III, amilo-1,6 glukosidaz enzim eksikliği)

Bu hastalıkta amilo-1,6- glukosidaz enzimi aktivitesi karaciğer ve kas dokusunda azalmıştır. Hastalığın hepatik formunda karaciğer çok büyüktür, belirgin abdomen, trunkal obezite, bebek yüzü, kas hipotonisitesi, büyüme geriliği, motor gelişimde gerilik vardır. Bu klinik tablo ile GDH I den ayrılamayan hastalığın bulguları puberte veya adolesans dönemde hemen tamamen kaybolur. Hepatik-miyopatik formu sadece karaciğer bulgularının olduğu formdan daha sık izlenir. Kas tutulumu olan vakalar yürümede gecikme, müsküler hipotoni, yürüme güçlüğü, mediven çıkmada güçlük ile farkedilir. Değişik serilerde GDH III vakalarının % 40-90 kadarında kalp kası tutulumu olduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda kalp kası yanında iskelet kası tutulumu da vardır, iskelet kası tutulumunun şiddeti ile kardiyak tutulumun şiddeti arasında ilişki yoktur. Kardiyomiyopati ikinci, üçüncü onyılda gelişir. Vakaların çoğunda sağ veya sol ventrikülde ve /veya septumda hipertrofi vardır.

Kesin tanı eritrositlerde, fibroblastlarda, kas dokusunda enzim aktivitesinin azaldığının gösterilmesi ile konur.

"Branching" enzim eksikliği (GDH IV)

"Branching" enzim eksikliğinde ilerleyici hepatosplenomegali, siroz ve portal hipertansiyona kadar ilerler. Kas hipotonisi, kas zayıflığı, hipo-veya arefleksi, motor gelişimde gerilik, büyüme geriliği kas tutulumu nedeniyledir. Açlık hipoglisemisi tipiktir. Hastalıkta kardiyak glikojen depolanması olduğu halde semptomatik kalp hastalığı az sayıda hastada bildirilmiştir. Ancak fatal kardiyomiyopati vakaları da bildirilmiştir. Kesin tanı enzim aktivitesinin karaciğer veya fibroblastlarda azaldığının gösterilmesi ile konur. Otozomal resesif kalıtılan hastalık kültüre edilmiş amniyotik sıvı hücrelerinde enzim aktivitesine bakılarak prenatal tanımlanabilir.

Fosforilaz-b-kinaz eksikliği (GDH IX)

Fosforilaz-b-kinaz eksikliği karaciğer ve iskelet kasının birlikte tutulduğu bir klinik tablo yaratır. Belirgin hepatomegali, açlıkta hipoglisemiye eğilim erken çocuklukta farkedilir. Karaciğerin büyüklüğü giderek azalır, pubertede çoğu kez kaybolur. Kas tutulumu bulguları da zamanla azalır. Motor gelişimdeki gerilik, büyüme geriliği bulguları da yaşla birlikte kaybolabilir. Az sayıda da olsa izole olarak kalp kasında enzim eksikliği olan, miyokartta glikojen birikimi olan vakalar bildirilmiştir. Patolojik olarak biventriküler fibroelastosis gösterilen bu hastalarda iskelet kası tutulumu yoktur. Enzimin miyokardiyal izoenziminin eksikliği söz konusudur. Enzim aktivitesine eksikliğin olduğu düşünülen, klinikte tutulumun olduğu dokularda bakılmalıdır. GDH IX vakaların çoğunda X'e bağlı kalıtılırken bazı vakalarda kalıtım otozomal resesiftir.

TRIOZFOSFAT İZOMERAZ (TFI) EKSİKLİĞİ

Triozfosfat izomeraz enzimi enerji sağlayan glikolitik yolda dihidroksi aseton fosfatı ve gliserolaldehit-3-fosfatın birbirine izomerizasyonunu sağlayan bir enzimdir. Enzim eksikliğinin yarattığı klinik otozomal resesif kalıtım gösteren, tüm dokularda enzim eksikliği nedeni ile glikolizin aksadığı nadir bir hastalık tablosudur. Hücrelerde dihidroksiaseton birikir. Oluşan multisistemik hastalıkta kronik hemolitik anemi, ilerleyici nörolojik disfonksiyon, enfeksiyonlara eğilim, kardiyomyopati vardır, ölüm çoğu kez erken çocukluk yaşında izlenir. İlk bulgu ağır hemolitik anemidir, ilerleyici bozukluklar 6 ay-2 yaş arasında başlar, kernikterus ile ilgili değildir. Bir yaşın ötesinde yaşamda kalan hastalarda distoni, tremor, piramidal bozukluklar, spinal motor nöron tutulumu vardır, zeka korunmuştur. Tanımlanmış vakaların tümü 5 yaşından önce kaybedilmiştir. Tanı eritrositlerde enzim aktivitesinin ölçülmesi ile konur. Etkin bir tedavisi yoktur.

KONJENİTAL GLİKOLİZASYON BOZUKLUKLARI (CDG)

Glikoproteinler şeker molekülü içeren yapılardır. Glikolizasyon endoplazmik retikulumda ve Golgi organında olur. Transport proteinleri, bazı hormonlar, kompleman faktörleri, enzimler ve enzim inhibitörleri glikoprotein yapısındadırlar, glikolizasyon bozukluklarında bu yapıların tümünün etkilenmesi söz konusudur. Konjenital glikolizasyon bozuklukları (CDG) oldukça yeni tanımlanmış bir grup hastalıktır. Glikoproteinlere eklenen şeker gruplarının anormal sentezi söz konusudur. Şimdiye kadar temel bozukluğun farklı olduğu sekiz tipi tanımlanmıştır;

CDC Ia, CDG Ib, CDG Ic, CDG Id, CDG Ie, CDG IIa, CDG IIb, CDG X, CGD tüm organları özellikle de beyni etkiler, ancak CDG Ib hepatik-intestinal bir hastalıktır. Hastalığa ait ilk belirti ve bulgular en azından tip I'de oldukça erkendir, doğumu izleyen dönemde hastalık farkedilir. Sıklıkla izlenen nörolojik bulgular internal strabismus, anormal göz hareketleri, aksiyal hipotoni, psikomotor retardasyon, ataksi, hiporefleksi, süt çocukluğu çağından sonra retinitis pigmentosa, "stroke" benzeri ataklar, bazende epilepsidir. Kural olarak regresyon yoktur. İlk yılda anoreksi, kusma, diyare nedeni ile gelişen beslenme güçlükleri büyüme geriliği yaratır. Büyük kulaklar, adipoz dokunun dağılımında bozukluklar, içe dönük meme başları gibi dismorfik bulgular yanında hafif-orta büyüklükte hepatomegali, iskelet anomalileri, hipogonadizm, proteinüri izlenen bulgulardır. Bazı hastalarda süt çocukluğu döneminde perikardiyal effüzyon ve/veya kardiyomyopati gelişir. Bu hastalar genellikle dışa dönük, mutlu çocuklardır. Vakaların % 20 kadarı ilk yaş içinde enfeksiyon, karaciğer yetmezliği veya kalp yetmezliği ile kaybedilirler.

AMİNOASİDOPATİLER**Sistinozis**

Sistinozis çeşitli organlarda sistinin aşırı şekilde birikimi ile karakterize bir hastalıktır. Biyokimyasal bozukluk tam olarak bilinmemektedir, sistinin lizozomlardan taşınmasında bozukluk nedeni ile intralizozomal protein yıkımı sonucu açığa çıkan sistin lizozomlarda birikir. Böbrek, karaciğer, dalak, lenf bezi sistinin sıklıkla biriktiği doku ve organlardır. Tiroid bezi, kornea, iris, retina, santral ve periferik sinirlerde, kemik iliğinde de birikim olur. Bu birikim sonucunda çoklu organ yetmezlikleri gelişir, özellikle böbrek tutulumu belirgindir, hastayı ölüme götüren nedendir. Bazı sistinozis vakalarında açık renkli ten, saç rengi ile karakterize bir fenotip tanımlanmıştır. Hastalığın üç klinik tipi vardır; Infantil ya da nefropatik tip en sık rastlanan formdur, dokularda çok fazla sistin birikimi vardır. Intermediate veya adölesan tip diye adlandırılan şekilde hastalık ikinci dekatta bulgu verir, sistin birikimi orta derecededir. "Benign" ya da yetişkin tip sistinozis ileri yaşlarda bulgu verir, sadece kornea ve kemik iliğini ilgilendirir. Renal tutulum nefropatik formda çok şiddetlidir, adölesan tipte de gelişir. Böbreklerdeki olay sistinin interstisyum, glomerüller ve tübüler epitelde birikimi nedeniyledir. Sistin biriktikçe tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis artar. Glomerüller skleroza gider. Tübüler etkilenme Fankoni sendromu yaratır, ikinci dekatta ise böbrek yetmezliği gelişir. Hastalıkta işitme güçlüğü, adenoid

TABLO 5. Mukopolisakkaridozların bazı özellikleri

Tip	Enzim	Mental Retardasyon	Dismorfik bulgular	Korneal bulanıklık	Somatik değişiklikler	Kardiyak tutulum
MPS-IH	α -iduronidaz	+++	+++	++	+++	HT, KH, KAH, KMP
MPS-IS	α -iduronidaz	—	++	++	++	KH
MPS-II (A, B)	Iduronat-2-sülfataz	değişken	+, +++	—	+++	HT, KH, KAH, KMP
MPS-III A, B, C, D	sülfamidaz (A) N-asetilglukozaminidaz (B) -glukozamid-N-A- transferaz (C)	+++	+	—	+	KH, VSD
MPS-IV A, B	Glukozamin-6-sülfataz (A) β -Galaktozidaz	—	iskelete ait	++	değişken	KH
MPS VI	N-asetilgalaktozamin-4- sülfataz	—	+++	++	değişken	KMP
MPS VII	β -glukuronidaz	++	+, ++	++	++	KH

KH: Kapak hastalığı, **HT:** Hipertansiyon, **KAH:** Koroner arter hastalığı, **KMP:** Kardiyomiyopati

hipertrofi, hiperkolestrolemi, artmış ürik asit atılımına bağlı ürolitiazis, yutma güçlüğü gibi komplikasyonlar bildirilmiştir. Uzun süre yaşamda kalan vakalarda iskelet kasında sistin birikimine bağlı miyopati, miyokartta sistin birikimine bağlı kardiyomiyopati bildirilmiştir.

Tirozinemi Tip I

Fumarilasetoasetaz enziminin eksikliği sonucu gelişen klinik tablo oldukça heterojendir ve hastalık erken süt çocukluğu döneminden yetişkin çağa kadar olan dönemde klinik bulgu verebilir. Hastalığın akut formunda doğumu izleyen haftalarda kusma, diyare, sarılık, hipoglisemi, ödem, asit ve kanama diyatezi yaratan ağır karaciğer yetmezliği gelişir. Sıklıkla sepsis ile komplike olan klinik tabloda renal tübüler fonksiyon bozukluğuna ikincil hipofosfatemik kemik hastalığı erken dönemde oluşur. Geç süt çocukluğu ve çocukluk döneminde hasta karaciğer yetmezliği, rikets veya kanamaya eğilim, yetersiz kilo alımı, hepatosplenomegali gibi daha az spesifik bulgularla farkedilebilir. Nadiren hastalık nörolojik kriz, riketse ikincil hipotoni, veya tekrarlayan polinöropatiler ile kendini gösterir. Nörolojik kriz hastalığın seyri sırasında gelişebilen, karın ağrısı, periferik nöropati, kas güçsüzlüğü ve hipertansiyonla

karakterize ataklardır.

Hastalığın kronik formunda belirti ve bulgular sinsidir, karaciğerde orta derecede büyüklük, hafif büyüme geriliği, subklinik rikets vardır. Vakaların çoğunda gelişen rikets çok az sayıda hastada izlenmez. Bu hastalarda sadece karaciğer hastalığı vardır.

Hepatorenal tirozinemide nadiren başka organ tutulumları da bildirilmiştir, pankreas "islet" hücre hiperplazisi ve beyinde patolojik değişiklikler sadece birkaç vakada tanımlanmıştır. Çok az sayıda da olsa kardiyomiyopatinin geliştiği tirozinemi vakaları vardır. Hastalıkta biriken metabolitlerin miyokardiyal mitokondrilerde enerji üreten metabolik olayları etkileyerek kardiyomiyopati oluşturduğu sanılmaktadır.

Alkaptonüri

Homogentisik asit oksidaz enziminin eksikliği sonucu oluşan alkaptonüride homogentisik asit birikimi nedeni ile kalp kapakçıklarında ve arterlerde anormallikler bildirilmiştir. Jeneralize ateroskleroz, mitral ve aort kapağı anomalileri yanısıra miyokardın etkilendiği vakalar da vardır.

Homosistinüri

Sülfür içeren aminoasit metiyonini sisteine çeviren metabolik yolda yer alan değişik enzimlerin eksiklikleri tanımlanmıştır. Bunlardan sistatyonin β sentaz 'ın eksikliği en ağır klinik tabloyu yaratan eksikliktir. Bu enzim eksikliğinin yol açtığı homosistinüri tablosunda göz, iskelet sistemi, santral sinir sistemi ve vasküler sistem en çok etkilenen sistem ve organlardır. Hasta doğduğunda normaldir, klinik tablo zamanla gelişir. Gözde tipik olan lensin dislokasyonudur. Retina dekolmanı ve retina dejenerasyonu, optik atrofi, katarak gelişebilir. İskelet sisteminde osteoporoz, patolojik kırıklar, vertebral kollaps, Marfan sendromuna benzer görünüm, araknodaktili, genu valgum, pes kavus, pektus karinatus gibi kemik deformiteleri hemen her vakada olan bulgulardır. Gelişme geriliği ve/veya mental retardasyon vakaların yaklaşık yarısında gelişir. Arter ya da venlerde gelişen tromboembolik komplikasyonlar hastalığıdaki en önemli mortalite ve morbidite nedenleridir. Kalp damarlarının ve koroner damarların etkilenmesi miyokardın etkilenmesine, kardiyomiyopati gelişmesine yol açar.

ORGANİK ASİDEMİLER

Bazı organik asidemilerde de kardiyak belirti ve bulgular bildirilmiştir. **Propiyonik asidemide**, **metilmalonik asidemide**, **β ketotiyolaz eksikliğinde** tanımlanan kardiyomiyopatinin metabolik dekompanzasyon ya da sekonder karnitin eksikliğine bağlı olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir.

GLİKOSFİNGOLİPİDOZLAR, MUKOPOLİSAKKARİDOZLAR VE GLİKOPROTEİNOZLARDA KARDİYOMİYOPATI

FABRY HASTALIĞI

Glikosfingolipidozlar grubundan Fabry hastalığı X'e bağlı kalıtılan metabolik bir hastalıktır, nötral bir glikolipid olan seramid trihekzozidin birikimi ile karakterizedir, eksik olan enzim galaktozidazdır. Klinik bulgular seramid trihekzozidin vasküler epitelde depolanması ile oluşur. Ciltte birikim hastalık için karakteristik olan angiokeratomu yaratır. Periferik sinirde birikim çoğu kez başlangıç bulgusu olan çocukluk çağında epizodik akroparaseziler ya da rahatsız edici sürekli ağrıya yol açabilir. Beyinde birikim geçici iskemik ataklara ve "stroke" a, böbreklerdeki birikim üçüncü-dördüncü on yılda böbrek yetmezliğine yol açabilir. Göz tutulumu vasküler fundus lezyonları, korneal opasitelerin gelişmesine yol açabilir. Kardiyak tutulum hastalığın değişmeyen bulgusudur. Hemizigot erkeklerde yaşla birlikte belirgin hale gelen kalp tutulumu heterozigot

kadınlarda genellikle asemptomatiktir ya da hastalığa ait hafif semptomlar gelişir. Sistemik hipertansiyon, kardiyak iskemi, serebrovasküler olaylar yanı sıra kalpte glikosfingolipid birikimi sonucu mitral kapak tutulumu ve miyokardın etkilendiği vakalar bildirilmiştir.

MUKOPOLİSAKKARİDOZLAR

Mukopolisakkaridozlar (MPS) glikozaminoglikanların intralizozomal yetersiz yıkımı sonucu gelişen bir grup kalıtsal hastalıklardır. Glikozaminoglikanlar yüksek moleküler ağırlıklı karbohidrat zincirleridir ve değişik organ sistemlerinde özellikle de bağ dokusunda önemli işlevleri vardır. Mukopolisakkaridozlarda klinik semptomlar glikozaminoglikanların değişik organ sistemlerinde depolanması ile gelişir. Klinik ve biyokimyasal bulgulara göre altı farklı tipi, her tipin alt grupları vardır (Tablo 5). MPS vakalarında koroner arter hastalıkları, kalp kapak hastalıkları, iletim bozuklukları yanı sıra miyokardiyal değişiklikler de bildirilmiştir. Miyokardiyal interstisyumda tipik depolanma koroner arter ve kapaklarda depolanma kadar sık değildir. Histopatolojik olarak miyositlerde vaküol oluşumu ve küçük alanlarda fibrozis gelişebilir, miyositler hafif hipertrofikdir. Elastik ve kollajen benzeri fibrillerin proliferasyonu ve hücre içinde birikim mural endotel kalınlaşmasına yol açar. Endokard miyokardan daha sıklıkla etkilenir. Sıklıkla izlenen septumda asimetrik kalınlaşma kalp çıkışında darlık yaratır. Dilate kardiyomiyopati ve endokardiyal fibroelastozis az sayıda da olsa hastalığın ilk bulgusu olabilir. Azalmış miyokardiyal performans **MPS III (Hurler)**, **MPS IS (Scheie)**, **MPS II (Hunter)** ve **MPS VI (Maroteaux-Lamy)** vakalarında bildirilmiştir.

GLİKOPROTEİNOZLAR VE GANGLİOLİPİDOZLAR

Bu hastalıklar glikoprotein ve/veya glikolipidlerden terminal şeker rezidülerinin ayrılmasını sağlayan lizozomal enzimlerin eksikliği ile oluşan bir grup hastalıktır. Bu hastalıklardan bazılarında, **GM₁ gangliyosidozis** (β galaktosidaz eksikliği), **GM₂ Gangliyosidozis I** (Tay Sachs hastalığı, heksosaminidaz B eksikliği), **GM₂ Gangliyosidozis II** (Sandhoff hastalığı, heksosaminidaz A ve B eksikliği), **Galaktosialidoz** (kombine -galaktosidaz ve nörominidaz eksikliği) ve **Fukosidozis** (α fukosidoz eksikliği), **I-Cell hastalığı** (Mukolipidoz tip II, UDP-N-asetilglukozamin: N-asetilglukozamin-1-fosfortransferaz eksikliği) vakalarında tek hastada da olsa kalp tutulumu bildirilmiştir.

Bazı nörovisseral depo hastalıklarında da ağır kardiyomiyopati nadir de olsa bildirilmiştir. **Nieman**

Pick Hastalığı (Sfingomyelinaz eksikliği), **Gaucher Hastalığı** (-glukozidaz eksikliği), **Juvenil Nöronal Seroid Lipofusinozis** gibi hastalıklarda nörolojik ve somatik bozuklukların birlikte izlendiği bu hastalıklarda hastaların ani bozulmaları kardiyomyopati nedeni ile olabilir.

KAYNAKLAR

1. Antozzi C, Zeviani M. Cardiomyopathies in disorders of oxidative metabolism . Cardiovascular Research 1997; 35:184-99.
2. Bonnet D, de Lonlay P, Gautier I, Rustin P, Rötig A, Kachaner J, Acar P, LeBidois J, Munnich A, Sidi D. Efficiency of metabolic screening in childhood cardiomyopathies. Eur Heart J 1998;19:790-3.
3. Böhles H, Hofstetter R, Sewell AC. (Eds.) Metabolic Cardiomyopathy. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 1995.
4. Clarke JTR. Cardiac Syndromes. (In) A clinical guide to inherited metabolic diseases. Cambridge: University Press, 1996, pp. 128-42.
5. Clayton PT, Winchester BG, Kier G. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy in a neonate with the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. J Inher Metab Dis 1992;15:857-61.
6. Coşkun T. Bazı kalıtsal metabolizma hastalıklarında kardiyovasküler tutulum. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1997;40;137-65.
7. Dangel JH. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide storage diseases and related disorders-clinical and echocardiographic findings in 64 patients. Eur J Pediatr 1998; 157:534-8.
8. Edelman M, Silverstein D, Strom J, Factor SM. Cardiomyopathy in a male with cystinosis. Cardiovasc Pathol 1997;6:43-7.
9. Edwards MA, Green A, Colli A, Rylance G. Tyrosinaemia type I and hypertrophic obstructive cardiomyopathy.. Lancet 1987 ; 20:1:1437-8.
10. Gibson KM, Cassidy SB, Seaver LH, Wanders RJA, Kennaway NG, Mitchell GA, Spark Rp. Fatal cardiomyopathy associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency. J Inher Metab Dis 1994;17:291-2.
11. Gilbert EF. The effects of metabolic diseases on the cardiovascular system. Am J Cardiovasc Pathol 1987;1:189-213
12. Hayflick S, Rowe S, Kovonaugh Mc Hugh A, Olson JL, Valle D. Acute infantil cardiomyopathy as a presenting feature of mucopolysaccharidos VI. J Pediatr 1992;120:269-72.
13. Henry CG, Strauss AW, Keating JP, Hilman RE. Congestive cardiomyopathy associated with ketothiolase deficiency. J Pediatr 1981;99:754.
14. Kelly DR, Strauss AW. Inherited cardiomyopathies. NEJM 1994;330:913-9.
15. Lindblad B, Flström SP, Höyer S, Nordborg C, Solymar L, velander H. Cardiomyopathy in fumarylacetoacetase deficiency (hereditary Tyrosinaemia): a new feature of the disease. J Inher metab Dis 1987;10 (Supp 2) 319-22.
16. Marin-Garcia J, Goldenthal MJ. Cardiomyopathy amd abnormal mitochondrial function. Cardiovascular Research 1994;28:456-65.
17. Massoud AF, Leonard JV. Cardiomyopathy in propionic acidemia. Eur J Pediat 1993;152:441-5.
18. Munnich A. The respiratory chain. (In) Inborn Metabolic Diseases. Fernandes J, Saudubray J-M, van den Berghe G (Eds.) (2nd edition) Berlin: Springer 1996, pp:121-31.
19. Nelson J, Shields MD, Mulholland HC. Cardiovascular studies in the mucopolysaccharidoses. J Med Genet 1990;27:94-100.
20. Santorelli FM, Tessa A, d'Amati G, Casali C. The emerging concept of mitochondrial cardiomyopathies. Am Heart J 2001;141:e1.
21. Servidei S, Bertini E, DiMauro S. Hereditary metabolic cardiomyopathies. Advances in Pediatrics 1994;41:1-32.
22. Schneider AS. Triosephosphate isomerase deficiency: historical perspectives and molecular

- aspects. *Baillière's Clinical Haematology* 2000;13:119-40.
23. Stanley CA. Disorders of fatty acid oxidation. (In) *Inborn Metabolic Diseases*. Fernandes J, Saudubray J-M, van den Berghe G (Eds.) (2nd edition) Berlin:Springer 1996, pp:133-43.
24. Thompson GN, Danks DM, Edis DB. Cardiomyopathy as a complication of methylmalonic acidemia (abstract). 28th SSIEM Annual Symposium, Birmingham, 1990:43.

Tıpta meta - analizi

Dr. Mehtap Akçil Temel¹, Dr. Ergun Karaağaoğlu²

Başkent Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi İstatistik ve Bilgisayar Bilimleri Bölümü Yardımcı Doçenti¹,
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı Profesörü²

Tıbbi bir araştırmanın planlanması ve uygulamasındaki tüm aşamaları izleyen ve bu uygulamalardan hiçbir farkı olmayan meta-analizi yöntemi, aynı konuda farklı yer, zaman ve merkezlerde yapılmış olan araştırma sonuçlarını niteliksel ve niceliksel olarak birleştirmeye yardımcı olan istatistiksel bir yöntemdir. Bazı araştırmacılar tarafından uygulanması kolay ve basit bir yöntem olarak algılanılan meta-analizi yöntemi, bilimsel bir hipotezle başlar ve pek çok aşamadan geçtikten sonra çalışma sonuçları birleştirilir. Bu çalışmada, meta-analizin tarihsel gelişimi, amaçları ve yöntemleri anlatılmıştır. Bundan sonraki bölümde meta-analitik yöntemlerin uygulamaları verilecektir.

Giriş

Pek çok bilim dalında tüm karar vericiler için mevcut bilgilerin olası en iyi sentezini yapmak zorunluluğu vardır. Özellikle bu durum klinik tıpta bir hastaya ya da hasta grubuna ortak bir tedavi stratejisi uygulamak ; sağlık planlaması ve yönetiminde etkin programlar geliştirmek, epidemiyolojik alanda bir hastalığın en iyi etiyolojik çalışmasını yapmak ve hasta-sağlam bireylerin doğru ayırımını yapmak için gereklidir (1-4).

Tıbbi araştırmalarda toplumu temsil yeteneği yüksek olan -verilen kararı topluma genellemeye izin verebilecek- örneklem grubu üzerinde çalışmak; para, zaman, eleman ve uzman hekim yetersizlikleri nedeniyle her zaman mümkün olamamaktadır. Bu nedenle çoğu zaman klinik ve epidemiyolojik araştırmalar sınırlı sayıda birimler üzerinde yapılmaktadır. Ayrıca uzman yetersizliği nedeniyle araştırmaları çok merkezli olarak yürütmek, bazı durumlarda farklı zaman dilimlerine yaymak gereği doğmaktadır. Bu sınırlamaların dışında, bir karar verici kendi yaptığı orjinal araştırma ile o konuda daha önceden yapılmış çalışmaları inceleyip sonuçları

karşılaştırdığında çoğu zaman ilginç bir durumla karşı karşıya kalmaktadır. Aynı konuda yapılmış pek çok araştırmanın sonuçları arasında ortaya çıkan uyumsuzluk ve tutarsızlık en sık rastlanılan durumdur. Doğal olarak bu sonuç, karar vericinin belirlediği amaç doğrultusunda ilerlemesini engellemektedir. Birbirleriyle tamamen tutarsız olan bu sonuçlardan neye göre ve nasıl karar verecektir? (1 - 6)

Çalışmalar arası ortaya çıkan bu tutarsızlıkların eleştirel değerlendirilmesi, farklılıkların nereden kaynaklandığının incelenmesi tıbbi bir bilginin kazanılmasında vazgeçilmez bir unsurdur.

Böyle bir soruna çözüm getirmek için yıllardır geleneksel yeniden inceleme (Traditional Review) çalışmaları yapılmaktadır. Herhangi bir konuda yeniden inceleme çalışması yapan bir araştırmacı önce ilgili konuya ait tüm literatürü araştırır ve sahip olduğu bilgiler ışığında araştırma sonuçlarındaki benzerlikleri ve farklılıkları yorumlamaya çalışır. Ancak bu tür çalışmaların sonuçları, sadece çalışmaların niteliksel olarak özetlenmesine dayanmakta ve yapılan yorumlar hiçbir istatistiksel analizle desteklenmemektedir. Ancak daha sonraki yıllarda böyle bir soruna hem tıbbi hem de istatistiksel yöntemlerle yaklaşılması gereği duyulmuş ve meta-analizi yöntemi geliştirilmiştir (1,3,4).

Meta-analizi, aynı konuda farklı yer, zaman ve merkezlerde yapılmış olan araştırma sonuçlarını niteliksel ve niceliksel olarak birleştirmeye yardımcı olan istatistiksel bir yöntemdir (1 - 9).

Bu yöntem, literatürde pek çok farklı isimde yer almakla beraber hemen hemen hepsi aynı soruna çözüm bulmaya çalışmaktadır; meta-analizi, birleştirilmiş yeniden inceleme çalışması , niceliksel veri sentezi, araştırmaların sentezi , çalışmaların birleştirilmesi , sonuçların birleştirilmesi v.b.(7,8).

Meta-Analizinin Tarihsel Gelişimi

Meta-analizi yöntemi son yıllarda çok popüler bir yöntem olmasına karşın, aslında ilk ortaya çıkışı Sosyal Bilimlerde ve 1900'ü yıllara dayanmaktadır. İlk olarak Pearson 1904 yılında aynı konuya ilişkin korelasyonları inceleyen araştırma sonuçlarının ortalamasıyla ilgilenmiştir. 1930'lu yıllardan itibaren de üzerinde ciddi olarak çalışılan bir yöntem olmuştur. 1952'de R.A.Fisher, farklı denemelerden bulunan olasılık sonuçlarını birleştirme yöntemi geliştirmiştir. 1954'de Cochran, farklı yer, zaman ve birimlerde uygulanmış araştırmaları uygun biçimde bir araya getirerek parametre değerlerini kestirmek için ortak bir karşılaştırma yöntemi geliştirmiştir. G.V.Glass 1970 ve daha sonraki yıllarda Davranış ve Sosyal Bilim alanlarında, deney ve kontrol gruplarındaki çalışmalardan tahmin edilen etki genişliklerinin (d -effect sizes-) niceliksel olarak birleştirilmesine yardımcı olan bir yöntem geliştirmiş ve ilk olarak araştırma sonuçlarını birleştirme yöntemine "Meta-Analizi" adını vermiştir. G.V.Glass 1981 ; J.E.Hunter , F.L.Schmidt ve G.B. Jackson 1982 yılında Meta-analizi yöntemlerini içeren kitaplarını yayınlamışlardır. R.Peto 1980 yılında meta-analizi yöntemini ilk kez epidemiyolojik ve klinik tıp alanında uygulamıştır. Meta-analizi, 1989 yılından itibaren MEDLINE'da "Konu Başlığı (Subject Heading)" ve 1992'den bu yana da "Yayın Türü (Publication Type)" olarak yer almaktadır (1 - 3, 9 - 11, 15, 16).

Tıp alanında meta-analizi yönteminin uygulaması son yıllarda oldukça hızlı bir gelişim göstermiştir.

Bu büyük ve hızlı gelişim pek çok nedene dayanabilmektedir. Bunlardan birincisi, 1900-2000 yılları arasında yaşanan "bilgi patlaması" dır. Birçok bilim dalında çıkarılan dergilerin sayısında eskiye göre yaklaşık olarak 10 ile 12 kat artış gözlenmiştir. Örneğin, biyomedikal alana yönelik dergilerin sayısında 2300'den 25.000'e kadar büyük bir artış saptanmıştır. Dergilerin sayısındaki bu artış, yapılan çalışma ve yayınlanan makale sayısındaki artışı da beraberinde getirmiştir. Tıpta meta-analizi uygulamasına yönelmenin bir diğer nedeni de hem sağlık politikalarının hem de yönetiminin oluşturulmasında araştırma sonuçlarının sentezini yapmak gerekliliğidir (12, 13).

1. Otkin, tıpta meta-analitik çalışmaların büyüme ve gelişimini göstermek için MEDLINE aracılığı ile sadece 1996 yılına ait tüm meta-analizi çalışmalarını özetlemiştir (Tablo 1). Yaklaşık olarak 3000'den fazla makalenin sonuçlarını kapsayan 306 meta-analizi çalışması bulunmuşlardır (13).

Meta-Analizinin Ortaya Çıkış Nedenleri ve Amaçları

Literatürde aynı konuya ilişkin pek çok araştırma bulunmaktadır. Belirli kriterler ölçüsünde bu araştırmalar toplanıp incelendiğinde, aynı konuda yapılmış bu çalışmaların birbirinden tutarsız sonuçlar verebildiği gözlenmektedir. Örneğin, Stampfer ve arkadaşları (6), akut miyokard enfarktüsünde intravenöz streptokinazın etkin bir tedavi yöntemi olup olmadığını incelediklerinde; sekiz çalışmadan üçünde bu tedavinin istatistiksel olarak önemli etkisi

TABLO 1. 1996 yılına ilişkin meta-analizi çalışmaları

Hastalık Türleri	Sayı
Kardiyovasküler Hastalıklar	26
Gastro İntestinal Hastalıklar	12
Hipertansiyon	11
İnfeksiyon Hastalıkları	19
Eklemler ve Kemik Hastalıkları	13
Nörolojik Bozukluklar	13
Onkoloji	32
Gebelik	16
Psikolojik Teknikler (Farmakolojik olmayan)	28
Diğer	59
Toplam	229
Edipemiyolojik Meta-Analitik Çalışmalar	42
Tanı Testleri	22
Maliyet - Etkinlik	13

sahip olduğunu, iki çalışmada tedavinin istatistiksel olarak önemsiz bir etkiye sahip olduğunu, geriye kalan üç çalışmanın sonucunda ise tedavinin kontrol grubuyla önemli bir değişim göstermediğini görmüşlerdir. Dolayısıyla bir araştırmacı birbirleriyle tutarsız olan bu araştırma sonuçlarına göre, intravenöz streptokinaz tedavisinin akut miyokard enfarktüsünde etkin bir tedavi yöntemi olduğuna nasıl karar verecektir? Niceliksel olarak genel bir sonuca ulaşabilmek olanağı var mıdır? Bu tür sorulara ve sorunlara çözüm getirmek için bir yöntem gereksinim duyulmuş ve meta-analizi adı verilen istatistiksel bir yöntem geliştirilmiştir. Stampfer ve arkadaşları, bu birbirleriyle tutarsız olan çalışma sonuçlarına meta-analizi uyguladıklarında, intravenöz tedavisinin akut miyokard enfarktüsünden ölüm hızını %20 oranında azalttığını ve bu oranın istatistiksel açıdan önemli olduğu sonucuna varmışlardır (6).

Rasgele kontrollü denemeler, deneysel olmayan çalışmalar, vaka-kontrol çalışmaları, tanı testlerini değerlendiren çalışmalar ve epidemiyolojik çalışmalar gibi tıp biliminde yaygın olarak kullanılan tüm araştırma türlerinde bu yöntem gereksinim duyulmaktadır. Bu gereksinimlere yanıt verebilmek için meta-analizi yönteminin amaçları aşağıdaki gibi verilebilir (1-10) :

- Bilimsel literatürde ortaya çıkan tutarsızlıkları değerlendirmek ve nedenlerini incelemek,
- Küçük örneklerle yürütülmüş çalışmaları birleştirip toplam örneklem genişliğini artırarak parametre kestirimlerinin kesinliğini ve gücünü artırmak,
- Gerçekte tek tek (bireysel) çalışmaların amaçları olmayan konuları da analiz etmek,
- Çalışmalar arasında ortaya çıkan heterojenliğin doğru kaynaklarını bulmak,
- Birincil çalışmalarda düşünülmeyen ancak etkisi olduğu varsayılan farklı alt gruplarda tedavi etkinliğini ve değişimini incelemek,
- Sonuçları maliyet-yarar dengesini bozmadan kestirmek,
- İleride yapılacak olan araştırmalara ve alınacak kararlara yardımcı olabilmek,
- Elde edilen bulgulara göre ileride incelenmesi gereken yeni araştırma konuları ortaya çıkarmaktır.

Pek çok soruna yönelik çözüm getirmeyi amaçlayan meta-analizi yönteminin bazı araştırmacılar tarafından yanlış anlaşıldığı saptanmıştır. Tüm çalışmaların bir havuzda biriktirilerek hepsinden genel bir sonuca gidilmesi şeklindeki algılamaya en sık rastlanılan hatadır. Aslında meta-analizine, tüm bilimsel araştırmalarda olduğu gibi, incelenen konuya yönelik bir hipotez kurularak

başlanır ve aşağıda gösterilen adımların sırasıyla uygulanması sağlanır (1-10,) :

1. Amaç ve Hedefler : Bir meta-analizi çalışması, iyi formüle edilmiş bir sorun ve iyi bir planlama ile başlar. Araştırmanın amacı (ları) ne(ler)dir? Sonuçta araştırılmak istenen parametreler nelerdir? v.b. Örneğin, belirli bir hastalığa sahip kişilerde bir tedavi yönteminin yararlı bir etkiye sahip olup olmadığı veya ölüm oranını azaltıp azaltmadığı araştırmacının ilgilendiği bir sorun ise bu konuya ilişkin kendi hipotezini belirleyerek çalışmasına başlar.

2. Literatür Araştırması : Bir araştırmacı uygulamayı planladığı bir meta-analizi çalışmasının amacını/larını birkez belirledikten sonra izleyeceği diğer adım, ilgilendiği konuya yönelik literatür araştırması yapmaktır. Yayınlanmış/ yayınlanmamış literatür ve tamamlanmamış araştırma raporlarının hepsi literatür çalışmasını oluşturmaktadır. Tüm internet arama motorları (Medline, Eric, v.b.) aracılığıyla, kütüphanelerde elle tarama yaparak veya araştırmacılarla yazışarak yayınlara ulaşılması ve bulunan her yayının kesinlikle detaylı olarak okunması gereklidir.

3. Kabul ve Red Kriterlerinin Belirlenmesi: Konuyla ilgili tüm yayınların (bireysel çalışmaların) meta-analizine dahil edileceği düşüncesi yapılan en büyük hatadır. Literatür araştırmasıyla bulunan tüm çalışmaların meta-analizine alınması hatalı ve yanlış sonuçların bulunmasına neden olacaktır. Çalışmalar, araştırmacının belirlediği kabul ve red kriterleri temel alınarak seçilmek zorundadır. Deneme planı, hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalığın şiddeti, ilacın dozu, ilgilenilen parametre sonucu, örneklem genişliği, seçim kriterlerinden sadece birkaçıdır. Örneğin, kuşkulu akut miyokard enfarktüsünde profilaktik dozda lidocine'in ölüm oranındaki etkisini araştırmak istediğimizde, çalışmaların rasgele kontrollü deney planı kullanılarak yürütülmüş olması, kuşkulu akut miyokard enfarktüsülü hastaları içermesi, profilaktik olarak lidocine verilmesi, sonuç değişkeni olarak ölüm oranının kullanılmış olması gibi kriterlere uyması gerekmektedir. Seçim kriterlerine karar verildikten sonra konuyla ilgili en az iki uzmanın çalışmaları okuyup özetlerini çıkarması, sonuçlar hakkında fikirbirliğine varıldıktan sonra ilgili çalışmaların meta-analizine dahil edilmesi gerekmektedir. Bu aşama meta-analizi sonuçlarının geçerliliği ve güvenilirliği açısından büyük önem taşımaktadır.

4. Verinin Toplanması : Çalışmalar, kabul ve red kriterlerin temel alınarak seçilir, toplanır, yeniden incelenir ve istenilen bilgiler özetlenir. Bir araştırmanın sonuçlarının birden fazla yerde yayınlanabileceği olasılığı düşünülerek meta-analizi yapan araştırmacının çok dikkatli olması gerekmektedir.

Araştırmacı veri toplama aşamasında, tüm çalışmalardan ilgilendiği bilgilere yönelik parametre ve değişkenleri özet bir tablo şeklinde çıkarmalı ve yayınlarında bu tabloyu kesinlikle vermelidir. Örneğin, her bir çalışmadaki hastaların yaşı, cinsiyeti, tedavinin süresi ve dozu, çalışmanın yayınlanma yılı, deneme planı ve elde edilen bulgular bir tablo şeklinde çıkarılmalı ve yayında yer almalıdır. Verilerin özetlenmesinde karşılaşılabilecek temel iki sorun vardır. Bunlardan birincisi, ilgilenilen sonuç (tedavinin etkinliği, ölüm hızı v.b.) meta-analizi çalışması için yeterli olmayabilir. Bu sorunu çözebilmek için istatistikçiler tarafından geliştirilmiş dönüştürme formülasyonları kullanılabilir ya da makalenin yazarı/yazarları ile diyalog kurularak bilgi istenebilir. İkincisi ise verinin niteliğine ilişkindir. Bunun için konunun uzmanları bir araya gelerek kolektif bir çalışma yapar ve ortak bir fikirbirliğine varmaya çalışırlar.

5. İstatistiksel Sonuçlar : Literatürde çok fazla meta-analizi yöntemi vardır. İstenilen amaca yönelik olarak bu yöntemlerden birisi uygulanmalı ve sonuçlar yorumlanmalıdır.

Meta-Analizi Yöntemleri

Epidemiyolojik ve/veya klinik tıpta herhangi bir soruna yönelik meta-analizi çalışması yapmaya karar verildikten sonra o konuya ilişkin literatür araştırması yapılır, kabul ve red kriterleri belirlenir ve uzmanlar tarafından fikirbirliğine varılarak veri toplanır. Bu aşamalardan sonra ilgilenilen soruna yönelik niceliksel bir meta-analizi yöntemine geçmeden önceki ara adım, bulunan çalışmaları niteliksel olarak incelemektir (Şekil 1). Ancak bu incelemeyi yaptıktan sonra uygun çalışmalara niceliksel meta-analizi yöntemlerinden biri uygulanabilir (1 - 24).

Niteliksel Meta-Analizi

Tıp biliminde diğer araştırma sahalarından farklı olarak, metodoloji, sağlık sorunları, hedef kitleler ve etiyolojik faktörler gibi ilgilenilen değişkenler oldukça farklı ve heterojendir. Dolayısıyla literatür araştırması tamamlandıktan sonra ve niceliksel meta-analizine geçmeden önceki adım bireysel çalışmaların nitelik değerlendirmesinin yapılmasıdır. Nitelsiz çalışmalar geçerli ve güvenilir olmayan sonuçlar verebileceği için, bu çalışmaların meta-analizine dahil edilmesi geçersiz sonuçların elde edilmesine neden olacaktır. Örneğin, bir kanser vaka-kontrol çalışmasında kanserli olduğu tam olarak onaylanmayan kuşku hastaların çalışmaya alınması da hastalık ile etken ilişkisinin yanlış tahminin yapılmasına neden olacaktır. Bu tip hatalı örneklem seçimi yapan çalışma sonuçlarının meta-analizini doğrudan etkilediği açıktır (7, 8, 21 - 24).

Bir niteliksel sınıflama sisteminin geliştirilmesi,

çalışmanın iyi veya zayıf yönlerini belirleyebilecek kriterlerin oluşturulmasıyla başlar. Bu kriterler bir grup uzmanın birlikte çalışması sonucu ortaya çıkarılmaktadır. Örneğin, Chalmers ve arkadaşları, randomize klinik denemelerin niteliğini değerlendirmek için geliştirdikleri skorlama yönteminde her bir kritere farklı ağırlık atamışlardır. Bu yöntemde, mükemmel bir denemenin toplam skoruna 100 vermişlerdir. Deneme planını ölçen kriterlere %60, istatistiksel analizi değerlendiren kriterlere %30 ve verinin sunumuna ilişkin kriterlere ise %10 ağırlık vermişlerdir (24).

Lichtenstein ve arkadaşları da vaka-kontrol çalışmalarının niteliğini değerlendirmek için 34 kriter saptamışlardır. Verinin toplanması, vaka-kontrollerin seçimi, görüşmecilerin körlenmesi, örneklemin ve analitik yöntemlerin açıklanması v.b. belirledikleri kriterlerden sadece birkaçıdır (24).

Niceliksel Meta-Analizi

Farklı yerlerde ve zamanlarda aynı konuda yapılmış araştırma sonuçlarını birleştirerek parametre kestirimi yapmak için araştırmaların sunuluş biçimlerine, bulgu tiplerine ve istatistiksel model seçimine bağlı olarak farklı istatistiksel birleştirme yöntemleri geliştirilmiştir. Meta-analizinde kullanılan farklı istatistiksel yöntemleri aşağıdaki gibi sıralayacak olursak (1 - 24) :

1. Olasılık (p) değerlerinin birleştirilmesi (1932)

- Fisher Testi
- Winer Testi
- Stouffer Testi

2. Test istatistiklerinin birleştirilmesi (1932)

- t ve Z istatistiklerinin birleştirilmesi yöntemi

3. A. İkili (Binary) değişkenlerin sonuçlarının birleştirilmesi (iki grupta gözlenen olasılıkların karşılaştırılmasına dayalı parametreler; Odds oranı, risk oranı, görel risk, oran farkı v.b.)

- Mantel - Haenszel Yöntemi (1959)
- Peto Yöntemi (1977)

B. Sürekli değişkenlerin sonuçlarının birleştirilmesi (deneysel çalışmaların etki genişliklerinin - effect sizes- birleştirilmesi)

- Glass & Hedges Yöntemi (1981)
- Hunter & Schmidt Yöntemi (1982)
- DerSimonian & Laird Yöntemi (1986)

4. Korelasyon katsayılarının birleştirilmesi

- Fisher Yöntemi (1904)
- Hedges & Olkin Yöntemi (1981)
- Hunter & Schmidt Yöntemi (1982)

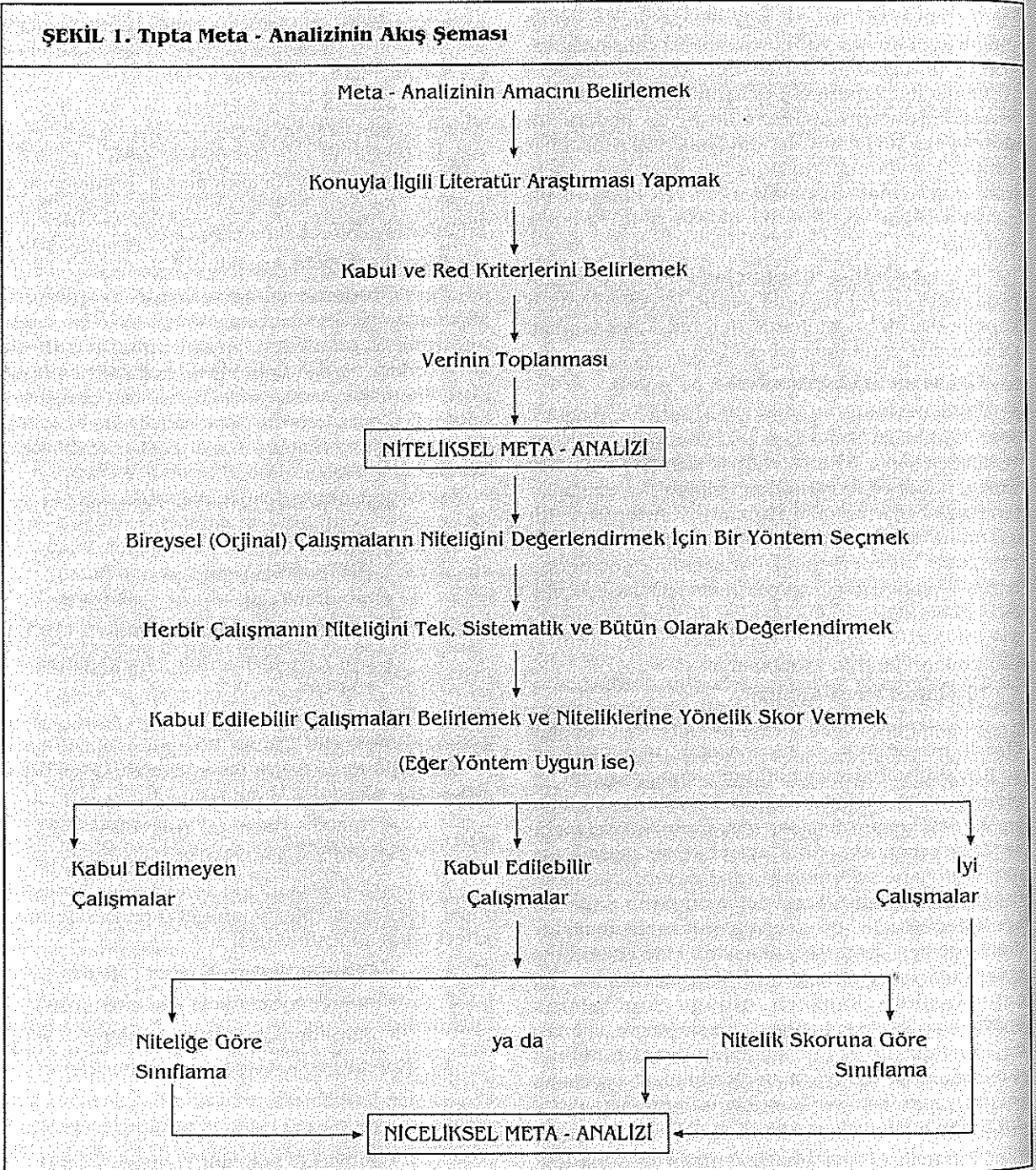
5. Tanı testi doğruluklarının birleştirilmesi
- Özet Nokta Kestirimi (Duyarlılık ve Seçicilik kestirimlerinin ayrı ayrı birleştirilmesi) (1993)
 - Özet İşlem Karakteristiği Eğrisi – ROC Curve - (Özet İKE) (1993)
 - Düzeltilmiş Özet İşlem Karakteristiği Eğrisi (1999)

- Etki İndekslerinin Birleştirilmesi (Etki İndekslerinin Meta-Analizi) (1995)

İstatistiksel Model Seçimi

Niteliksel analizi yapılarak meta-analize dahil edilecek araştırmalar belirlendikten sonra sonuçların istatistiksel olarak birleştirme aşamasına geçilir. Ancak yukarıda da belirttiğimiz gibi araştırmanın

ŞEKİL 1. Tıpta Meta - Analizinin Akış Şeması



sonuçlarına bağlı olarak yöntemin seçilmesi farklılık göstermektedir. Bununla birlikte çalışmaların sonuçlarının birleştirilmesinde istatistiksel model seçimi de etkili olmaktadır. Sabit etki modeli (Fixed effect model) ve Rasgele etki modeli (Random effects model) olmak üzere iki istatistiksel modele dayanarak çıkarımlar yapılmaktadır (1, 3, 5, 10, 24).

Sabit Etki Modeli (Fixed Effect Model)

Bu modeldeki temel varsayım, herbir çalışmanın tamamen aynı etkiyi tahmin etmesidir. Başka bir deyişle, bir girişimin eğer bir etkisi varsa, bu etki çalışma kriterleri ile etkileşim göstermez, çalışmadan, çalışmaya sabit kalır. Farklı kitleler ve tedaviler düşünüldüğünde, ölçümler çok doğru olsa bile herbir çalışmanın tamamen aynı sonucu verdiği inancın çok zordur. Bununla birlikte eğer varsayım doğruysa, bireysel (individual) çalışma sonucunun varyansının tersiyle elde edilen ağırlıklar kullanılarak en küçük varyanslı ağırlıklı ortalama bulunacaktır. Varsayım sağlanmadığı durumda iki alternatif çözüm bulunmaktadır. Birincisi, veriyi alt gruplara ayırarak (örneğin, hastaları genç-yaşlı, erkek-kadın veya çalışmaları vaka-kontrol – kohort v.b.) tekrar meta-analizi uygulaması yapmaktır. İkinci alternatif ise , hem çalışmalar arası hem de çalışma içi varyansı içeren "Rasgele Etki Modeli"ni tercih etmektir .

Rasgele Etki Modeli (Random Effects Model)

Sabit etki varsayımı uygun olmadığı durumda, daha yaygın olarak kullanılan rasgele etki modeli yöntemlerdir. Bu modele ilişkin meta-analizi yöntemlerinde hem çalışmalar arası değişim (varyans) hem de çalışmaların kendi içerisindeki değişim analize dahil edilmektedir. Çalışmalar arası varyans beklenen varyanstaki büyüğe ya da küçüğe olabilmektedir. Varyans beklenenden küçük ise sabit ya da rasgele etki modeline dayanan yöntemler hemen hemen aynı sonucu verecektir. Ters durumda, çalışmalar arası varyansın çalışmaların ağırlıklandırılmasında kullanılması gereklidir .

Tartışma ve Sonuç

Tıbbi bir araştırmanın planlanması ve uygulamasındaki tüm aşamaları izleyen ve bu uygulamalardan hiçbir farkı olmayan meta-analizi yöntemi, daha önceden yapılmış araştırma sonuçlarını birleştirerek genel bir sonuca ulaşmayı sağlayan istatistiksel bir yöntemdir (1-24). Ancak pek çok araştırmacı tarafından uygulanması kolay ve basit bir yöntem olarak algılanmaktadır. Oysa ki daha önce belirttiğimiz gibi meta-analizi bilimsel bir hipotezle başlar ve pek çok aşamadan geçtikten sonra çalışma sonuçları birleştirilir. Öncelikle herhangi bir konuda meta-analizi çalışması yapmayı hedefleyen

bir araştırmacı multidisipliner çalışmayı kabul etmek zorundadır. Çalışmaların seçimi aşamasında konunun uzmanı olan en az iki kişi ve bir istatistikçi olmalıdır. Bir meta-analizi çalışmasından geçerli ve güvenilir sonuçlar elde edilmesi isteniyorsa, çalışmanın başlangıcından sonuna kadar aynı ekibin çok büyük bir dikkatle amaçlarını kesin olarak belirtmeleri, uygun çalışmaları seçmeleri ve doğru istatistiksel analizi uygulamaları gereklidir. Çalışmalar önyargısız olarak seçilmeli ve ilgili kaynaklardan tüm literatüre ulaşılmaya çalışılmalıdır.

L'abbe, K.A. ve arkadaşları (6), literatürde yayınlanmış olan meta-analitik çalışmaların niteliğini değerlendirmek için aşağıdaki kriterleri geliştirmişlerdir ;

1. Çalışma protokolü oluşturulmuş mudur?
2. Literatür araştırması ayrıntılı olarak verilmiş midir?
3. Belirledikleri kabul ve red kriterleri verilmiş midir? Bu kriterleri neye dayanarak belirledikleri belirtilmiş midir?
4. Çalışma sonuçlarına homojenlik testi uygulanmış mıdır?
5. Çalışma sonuçlarını birleştirmek için uygun istatistiksel yöntem kullanılmış mıdır?
6. Gelecek araştırmalarda tedaviye yönelik öneriler (yararlı, zararlı, etkisi yok gibi) için sonuçlar ve yorumlar verilmiş midir?

Bu kriterlere uyan bir meta-analizi çalışmasının geçerli ve güvenilir sonuçlar verebileceği varsayılmaktadır.

Çalışmamızın bundan sonraki bölümlerinde tıpta yaygın olarak kullanılan meta-analitik yöntemler uygulamalarıyla birlikte verilecektir.

KAYNAKLAR

1. Normand SLT. Tutorial in Biostatistics Meta-Analysis: Formulating, Evaluating, Combining and Reporting. Stat Med, 18:321-59, 1999.
2. Blettner M ve ark. Traditional Reviews, Meta-Analyses and Pooled Analyses in Epidemiology. Int J Epidemiol. , 28: 1- 9, 1999.
3. Mosteller F ve Colditz GA. Understanding Research Synthesis (Meta-Analysis). Annu Rev Public Health, 17:1-23., 1996.
4. Lau J ve ark. Quantitative Synthesis in Systematic Reviews. Annual Inter Med., 127:820-6, 1997.
5. Egger M ve ark. Meta-Analysis : Principles and Procedures. BMJ, 315: 1533-7, 1997.
6. L'abbe K ve ark. Meta-Analysis in Clinical Research. Annual Inter Med., 107: 224-33, 1987.

7. Jenicek M. Meta-Analysis in Medicine : Where we are and where we want to go. *J Clin Epidemiol*, 42(1): 35-44, 1989.
8. Yach D. Meta-Analysis in Epidemiology. *S Afr Med J.*, 78: 94-7, 1990.
9. Boissel JP ve ark. Considerations for the Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Contr Clin Trials*, 10: 254-81, 1989.
10. Akçıl M. Ortalamalar Arası Etki Genişliklerinin Meta-Analizi, H.Ü.Sağlık Bilimleri Enstitüsü Bilim Uzmanlığı tezi, Ankara, 1995.
11. Hasselblad V. Meta-Analysis in Environmental Statistics, G.P.Patil and C.R. Rao Editors, *Handbook of Statistics*. 12: 691-716, North-Holland, Amsterdam, London, Newyork, Tokyo, 1994.
12. Walter SD ve Janad AR. Meta-Analysis of Screening Data: A Survey of the Literature. *Stat Med.*, 18: 3409-24, 1999.
13. Olkin I. Diagnostic Statistical Procedures in Medical Meta-Analyses *Stat Med*, 18: 2331-41, 1999.
14. Dickersin K ve Berlin JA. Meta-Analysis : State of the Science *Epidemiologic Reviews* 14: 154-76, 1992.
15. Hunter JE ve Schmidt FL. *Methods of Meta-Analysis Correcting Error and Bias in Research Findings* The Publisher of Professional Social Science Newbury Park, London, New Delhi, 1990.
16. Wolf FM. *Meta-Analysis : Quantitative Methods for Research Synthesis Vol 3: 7-59*, Sage Publication, Beverly Hills, New Delhi, London, 1986.
17. Greenland S. Quantitative Methods in the Review of Epidemiologic Literature. *Epidemiol/Reviews*, 9: 1-30, 1987.
18. Fleiss JL ve Gross AJ. Meta-Analysis in Epidemiology, with Special Reference to Studies of the Association Between Exposure to Environmental Tobacco Smoke and Lung Cancer: A Critique. *J Clin Epidemiol*, 44(2): 127-39, 1991.
19. DerSimonian R ve Laird N. Meta-Analysis in Clinical Trials. *Controlled Clin Trials*, 7: 177-88, 1986.
20. Egger M ve Smith GD. Meta-Analysis Bias in Location and Selection of Studies *BMJ*, 316: 61-6, 1998.
21. Brown S. Measurement of Quality of Primary Studies for Meta-Analysis. *Nursing Research*, 40(6): 352-5, 1991.
22. Smith GD ve Egger M. Meta-Analysis : Unresolved Issues and Future Developments, *BMJ*, 316 : 221-5, 1998.
23. Egger M ve ark. Bias in Meta-Analysis Detected by a Simple , Graphical Test *BMJ*, 315: 629-34, 1997.
24. Petitti DB. *Meta-Analysis, Decision Analysis and Cost-Effectiveness Analysis : Methods for Quantitative Synthesis in Medicine*, Oxford University Press, 1994.

OKUYUCU ANKETİ

Dergimiz içeriği konusunda siz okurlarımızın değerli görüşlerini almak, ayrıca sizlere gönderdiğimiz dergilerin elinize ulaştığından emin olmak ve adres listemizi güncelleştirmek istiyoruz.

Bu nedenle aşağıdaki formu eksiksiz doldurarak,
faks, posta veya size dergiyi ulaştıran arkadaş aracılığı ile bize gönderiniz.

Katkılarınız için teşekkür ederiz. Saygı ve sevgilerimizle

Yayın Kurulu

1. Dergi elinize nasıl ulaşıyor?

- a. Adresime posta ile gönderildi
 b. İlaç firması aracılığı ile elden
 c. Diğer (açıklayınız)

2. Dergide en çok ilginizi çeken bölümler hangileridir?

- a. Derleme yazılar
 b. Panel
 c. Nasıl tedavi edelim
 d. Birinci basamak
 e. Bir konu iki görüş
 f. Sorun vaka
 g. Temel tıptan kliniğe
 h. Radyoloji
 i. İlaç derlemesi
 j. Tıp ve mizah
 k. Tıbbi istatistik
 l. Haberler

3. Dergide yer almasını istediğiniz konular nelerdir?

4. Dergi hakkında iletmek istediğiniz düşünce ve görüşleriniz nelerdir?

ADI SOYADI:

ÜNVANI:

MEZUNİYET YILI:

MEZUN OLDUĞU OKUL:

VARSA UZMANLIK ALANI:

UZMANLIK ALDIĞI YER:

ÇALIŞTIĞI KURUM:

.....

.....

İŞ TEL:

EV TEL:

FAKS:

E-MAIL:

POSTA ADRESİ:

.....

.....

.....

Adres:

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekanlığı

Hacettepe Tıp Dergisi Editörlüğü

06100 Ankara

Faks: 0(312) 310 0580

e-mail: tip.dekanlik@hacettepe.edu.tr

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Mezun ve Uzmanlarına

Tıp Fakültemizden mezun olan ve/veya uzmanlık almış olanlarla sosyal ve bilimsel ilişkileri geliştirmek ve sürdürmek üzere kurulan Mezunlar Derneği ve Fakültemiz Dekanlığınca oluşturulan çalışma grubunun aktiviteleri için aşağıdaki adrese faks veya posta ile en kısa zamanda gönderilmesi rica olunur.

Adres : Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı
Mezunlar Derneği Sekreteryası 06100 Ankara
Tel : (0.312) 305 11 88 - 305 18 91 • Fax : (0.312) 311 21 45

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ MEZUNLAR DERNEĞİ ÜYELİK FORMU

ADI, SOYADI :
OKULDAKİ SOYADI :
MEZUNİYET YILI :

İŞ ADRESİ :
.....
.....

İŞ TELEFONU :FAX :
EV ADRESİ :
.....
.....

EV TELEFONU :FAX :
E-MAIL ADRESİ :

UZMANLIK DALI :
UZMANLIK EĞİTİMİ ALDIĞI YER VE TARİH :
.....

Baba Adı :
Ana Adı :
Doğum Yeri :
Doğum Tarihi :
Nüfusa Kayıtlı Olduğu İl :
İlçesi :
Mahalle / Köy :
Cilt No : Sayfa No : SıraNo :
Nüfus Cüzdanı No :
Verildiği Nüfus İdaresi :
Veriliş Tarihi :

3. Kuşak Oral Sefalosporin

3. Kuşak parenteral bir sefalosporin ile başlanan tedaviye oral yoldan **Suprax®** ile devam edilebilir...

Sefiksım, sefotaksim ve seftriaksona benzer antibakteriyel spektruma sahiptir¹⁻³

β-laktamaz enzimlerine dayanıklıdır.

Günde tek doz uygulama kolaylığıyla hastaların tedaviye uyumunu artırır.

Herhangi bir ilaç etkileşimi bildirilmemiştir.

Diğer ilaçlerden etkilenmez.

Çocukluk çağındaki tadındaki süspansiyon formu çocuklar tarafından tercih edilmektedir.³

UYARI: 1) F. Vogel and the Multicenter trial group. "Efficacy and Tolerance of Cefotaxime followed by oral Cefixime versus Cefotaxime in patients with lower respiratory tract infections", *Current Therapeutic Research*, 55. (suppl A), 1994. 2) J. Ramirez, L. Spinath, and K. Raff. "Switch Therapy with oral Cefixime after administration of intravenous broad-spectrum cephalosporins for the treatment of community-acquired pneumonia", *Prog. 18 th Congr. Chemother. (Recent Advances Chemother)* 42, 1993. 3) D. E. Low, S. Scriber, "Evaluation of the in vitro activity of Cefixime for the use in Switch Therapy", *Current Therapeutic Research*; 55 (suppl. 1994). 4) Ruff M.E., "Antimicrobial drug suspensions: a blind comparison of taste of fourteen common pediatric drugs", *Pediatr. Dis. J.*, 1991, 10.: 30-33. **KISA ÜRÜN BİLGİSİ:** **Suprax®** pediyatrik oral süspansiyon ve tablet. Bileşimi: 5 mL'lik bir ölçekte 100mg tablette 400 mg sefiksım. **Farmakolojik Özellikleri:** Geniş spektrumlu, bakterisit etkili, beta-laktamaz enzimlerine dirençli bir antibiyotiktir. **Endikasyonları:** Üst solunum yolları enfeksiyonları, alt solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları. **Kullanım ve Dozu:** Yetişkinler ve 12 yaşından büyük çocuklarda, günde 400 mg tek doz ya da iki eşit dozda uygulanabilir. Çocuklarda 8 mg/kg toplam doz, bir veya iki defada verilir. **Yan Etkiler/Advers Etkiler:** Mide barsak bozuklukları, baş ağrısı, baş dönmesi, alerjik reaksiyonlar, kaşıntı, eklem ağrıları görülebilir. **İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler:** Bugüne kadar diğer ilaçlar arasında herhangi bir etkileşim bildirilmemiştir. Benedict ya da Febling solüsyonları ile yapılan idrar glikoz testlerinde yalancı pozitif reaksiyon bildirilmiştir. **Kontrendikasyonları:** Sefalosporinlere aşırı duyarlı olan hastalarda kullanılmamalıdır. **Uyarılar/Önlemler:** Özellikle gebelikte kullanılmamalıdır. Başta olmak üzere başka ilaçlara duyarlılığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Zorunlu olmadıkça gebelerde kullanılmamalıdır. **Yetmezliği olan hastalarda gereken önlemler ve doz ayarlaması yapılmalıdır. Takdim Şekli:** 5 mL'sinde (bir ölçek) 100 mg sefiksım içeren 50 mL'lik şişelerde ve her tablette 400 mg sefiksım içeren 5 tabletlik blister ambalajlarda. Reçete ile satılır.



ISSN 1300-8404

cilt 32 • sayı 3 • 2001

Hacettepe

Tıp Dergisi

Biyoterörizm ve biyolojik silahlar

Yenidoğan bebeğin resüsitasyonu

Çocuklarda gastroösofageal reflü

Çocuklarda dilate
kardiyomyopatiler

Artritli hastaya yaklaşım

Brusellozis

Reçete yazma

Akut bakteriyel menenjit

Erişkinde akut bronşit tedavisi

Plevral fissürlerin radyolojisi

Beta laktam antibiyotikler

Konfokal mikroskop

Hacettepe
Üniversitesi
Tıp
Fakültesi



PEN-OS® 1000 Tablet

(benzatin fenoksimetil penisilin) 400 Süspansiyon 750 Süspansiyon

Bakteriyel Tonsillofarenjit tedavisinde ve akut romatizmal ateş profilaksisinde endikedir,



KISA ÜRÜN BİLGİSİ:
PEN-OS® 400 ve 750 Oral Süspansiyon, 1000 Tablet. **Formülü:** Her ölçekte 400.000 İÜ veya 750.000 İÜ Benzatin fenoksimetil penisilin, her tablette 1.000.000 İÜ Benzatin fenoksimetil penisilin. **Farmakolojik özellikleri:** PEN-OS® enfeksiyon bölgesinde bakterilerin hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisit etki gösterir. **Endikasyonları:** Duyarlı bakterilerin yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. Tedavi edici olarak, Streptokok enfeksiyonlar, pnömokok enfeksiyonlar, penisiline duyarlı stafilokok enfeksiyonlarda kullanılır. Koruyucu olarak, akut romatizma hastalığı profilaksisinde, konjenital veya romatizmal kalp kapakı bozukluklarında bakteriyel endokardite karşı kullanılır. **Kullanım şekli ve dozu:** Erişkinlerde günlük doz 50.000 Ü/kg, çocuklarda ise 80.000-100.000 Ü/kg'dır. **Yan etkiler/advers etkiler:** Bazı hastalarda görülebilen hafif diyare hali genellikle tedavinin kesilmesini gerektirmez. Anafilaksi, ürtiker, ateş yükselmesi, eklem ağrısı, anjiyörotik ödem, eritema multiforme ve ekzfoliyatif dermatit gibi alerjik reaksiyonlar daha seyrek ve genellikle parenteral penisilin tedavisi sırasında görülenlere oranla daha hafif seyredir. **İlaç etkileşimleri ve diğer etkileşimler:** Eş zamanlı olarak kullanılan antifolijistik, antiromatizmal ve antipiretik ilaçlarla (özellikle indometazin, fenilbutazon, yüksek doz salisilat) vücuttan dışarı atılmanın kompetitif inhibisyonu dikkate alınmalıdır. **Kontrendikasyonlar:** Penisiline aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır. **Uyarılar/önlemler:** Tedavi sırasında alerjik bir durum görüldüğünde ilacın alınma son verilmelidir. Stafilokok enfeksiyonların tedavisinde bakteriyel duyarlılığı testleri gerekli olabilir. **Ticari takdim şekli ve ambalaj muhtevası:** Süspansiyonun her ölçüğünde (5mL) 400.000 İÜ veya 750.000 İÜ fenoksimetil içeren 80 mL'lik ambalajlarda ve 24 tabletlik blisterde. Reçete ile satılır.

 **Biochemie**
lisansı ile
Ruhsat sahibi ve üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç

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

İlçEczacıbaşı

HACETTEPE TIP DERGİSİ
2001; 32(3)

Editör

İskender Sayek

Editör Yardımcısı

Reyhan Çeliker

Yayın Kurulu

Osman Abbasoğlu (2003)

Murat Akova (2004)

Macit Anyürek (2004)

Ali Ergen (2003)

M. Oğuz Güç (2002)

İbrahim Güllü (2003)

Sedat Kiraz (2003)

Tezer Kutluk (2004)

Haluk Özen (2003)

Asuman Özkara (2004)

Selçuk Palaoğlu (2002)

Ayşegül Tokatlı (2003)

Mürvet Tuncel (2003)

Ergül Tunçbilek (2003)

Serhat Ünal (2002)

Murat Yurdakök (2002)

Hakan Yaralı (2003)

Hacettepe Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı

tarafından yayınlanmaktadır.

Yazışma Adresi

Hacettepe Tıp Dergisi

Hacettepe Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı

06100 Ankara

Tel : (0.312) 324 3286

Fax : (0.312) 310 0580

Hazırlık ve Baskı

Alp Ofset Matbaacılık

Ltd. Şti. Ankara

Tel : (0.312) 230 0997

Fax : (0.312) 230 7629

ISSN: 1300-8404

İÇİNDEKİLER

- **Editör'den**..... 195
İskender Sayek
- **Biyoterörizm ve biyolojik silahlar**..... 197
Murat Akova
- **Yenidoğan bebeğin resüsitasyonu**..... 202
Murat Yurdakök
- **Çocuklarda gastroösofageal reflü**..... 208
Hasan Özen
- **Çocuklarda dilate kardiyomiyopatiler**..... 215
Sema Özer
- **Artritli hastaya yaklaşım**..... 228
Erhan Ağca, İhsan Ertenli
- PANEL**
- **Brusellozis**..... 237
Murat Akova, Sesin Kocagöz,
Mustafa Aydın Çevik, Reyhan Çeliker
- BİRİNCİ BASAMAK**
- **Reçete yazma**..... 251
Oğuz Güç
- NASIL TEDAVİ EDELİM**
- **Akut bakteriyel menenjit**..... 260
Ömrüm Uzun
- **Erişkinde akut bronşit tedavisinde akılcı antibiyotik kullanımının ilkeleri**..... 273
Pınar Zarakolu
- RADYOLOJİ**
- **Plevral fissürlerin radyolojisi**..... 276
Meltem Gülsün, Macit Anyürek
- TEMEL TIPTAN KLİNİĞE**
- **Beta laktam antibiyotiklerin klinik kullanımı ve beta laktamazlara bağlı direnç gelişimi**..... 281
Murat Akova
- **Konfokal mikroskop**..... 284
Mürvet Tuncel
- **OKUYUCU ANKETİ**..... 287
- **MEZUNLAR DERNEĞİ ÜYE FORMU**..... 288

Hacettepe Tıp Dergisi

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama Şirketi tarafından desteklenmektedir.

**HACETTEPE TIP DERGİSİNE
AŞAĞIDAKİ ADRESTEN
ULAŞABİLİRSİNİZ.**

hacettepe.edu.tr

www.tip.hacettepe.edu.tr

hacettepe.edu.tr

y e n i a d r e s i m i z

www.tip.hacettepe.edu.tr

www.tip.hacettepe.edu.tr / www.tip.hacettepe.edu.tr / www.tip.hacettepe.edu.tr / www.tip.hacettepe.edu.tr

Biyoterörizm ve biyolojik silahlar

Dr. Murat Akova

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

Çok sayıda mikroroganizma biyolojik silah amacıyla kullanılabilir. 1925 yılında Cenevre Protokolü ile biyolojik ve kimyasal silah kullanımı tüm dünyada yasaklanmışsa da, günümüzde en az 17 ülkenin elinde bu tür silahların olduğu ve zaman zaman kullanıldığı da bilinmektedir (1,2). Şarbon (antraks) sporları son günlerde başta Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde olmak üzere çeşitli ülkelerde biyoterörizm amacıyla kullanılmaktadır. Bu yazıda güncel önemi nedeniyle şarbon ayrıntılı olarak incelenmiş, diğer potansiyel biyolojik ajanlara ise kısaca değinilmiştir.

Biyolojik savaşın tarihçesi:

Biyolojik savaşın bilinen en eski örneklerini, düşmanların içme suyu elde etmek için kullandıkları kuyu ve rezervuarların insan ve hayvan ölümleri ile "kirlenmesi" teşkil eder. 14. yüzyılda şimdiki Ukrayna sınırları içinde kalan Kaffa'yı kuşatan Tatarlar, vebadan ölmüş insan cesetlerini mancınıkla şehrin surlarından içeri atarak salgın oluşturmaya çalışmışlardı (1). 18. yüzyılda Kuzey Amerika'daki İngiliz kuvvetlerinin komutanı olan Sir Jeffrey Amherst, çiçek virüsü ile kontamine olmuş battaniyeleri kızılderililere vererek çiçek salgınına neden olmuştu (3).

2. Dünya Savaşı sırasında 1939-1942 yılları arasında Japon kuvvetleri Maçurya'da şarbon, veba, çiçek, tularemi, ruam, kolera, kızıl, menenjit, tüberküloz, salmonellozis, tetanus, hemorajik ateş ve difteri gibi çeşitli enfeksiyon hastalıklarını esirler üzerinde deneyip, çok sayıda ölüme neden olmuşlardı (4). Aynı yıllarda İngilizler İskoçya açıklarındaki Orulnard adasında şarbonla çok sayıda deneme yapmışlar ve ada topraklarının takibeden 36 yıl boyunca şarbon sporları ile kontamine kalmasına neden olmuşlardı. Adanın dekontamine edilmesine 1979 yılında başlanmış ve 280 ton formaldehit

kullanıldıktan sonra ancak 1987 yılında tam anlamıyla temizlenebilmişti (5).

1950'li yılların başında Amerikan ordusu biyolojik bir silahı taklit amacıyla San Fransisco kentine *Serratia marcescens* isimli bir bakteriyi yaydı. Normalde bu bakterinin solunum yoluyla bulaşarak hastalık yapması söz konusu değildi. Bu denemenin amacı gerçek bir biyolojik silahın kullanılması halinde meteorolojik koşulların etkisini araştırmaktı. Bu deneme 1970 yılında The Washington Post gazetesi tarafından yayımlanmaya kadar halktan gizlendi. Ordunun yaptığı denemeden hemen sonra şehirdeki Stanfor Üniversitesi hastanesinde *S. marcescens*'e bağlı bir nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonu salgını oldu ve bir hasta endokardit nedeniyle yaşamını yitirdi. Salgının ordunun yaptığı denemeye olan ilgisi hala bilinmemektedir (1,2).

1972 yılında 100'den fazla ülkenin katılımı ile imzalanan "Bakteriyolojik ve Toksin Silahlarının Geliştirilmesi, Üretimi ve Depolanması ve İmhası"na dair anlaşma yürürlüğe girdi. Buna karşın başta eski Sovyetler Birliği olmak üzere bu silahların üretimi günümüze kadar süregeldi. Sovyet Savunma Bakanlığına bağlı bir kuruluş olan "Biopreparat"ın biyolojik silah üretimi amacıyla 1980-1990 yılları arasında 55.000 bilim adamı ve teknisyeni istihdam ettiği bilinmekteydi. Bu kişilerin bugünkü Rusya sınırları içinde yaşadıkları bilinmektedir (1,2). 1979 yılında, şimdiye dek bilinen en büyük akciğer (inhalasyon) şarbonu salgını eski Sovyetler Birliği sınırları içindeki Sverdlovsk şehrinde saptandı (6). Devlete ait bir biyolojik silah fabrikasının filtresindeki bir bozukluk nedeniyle havaya karışan şarbon sporları 79 kişide hastalığın ortaya çıkmasına ve bunların en az 68'inin ölümüne neden oldu. Gerçek hasta ve ölüm sayısının resmi olarak açıklanan bu sayıdan çok daha yüksek olduğu da iddia edildi.

Tokyo'da 1995 yılında bir metro istasyonuna sarin gazı ile saldırı düzenleyerek çok sayıda kişinin ölümüne neden olan terörist örgüt Aum Shinrikyo'nun, aynı şehirde en az 8 defa şarbon ve botullismus ile saldırı düzenlediği ancak bilinmeyen nedenlerle başarılı olamadığı saptandı (7).

1970 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün bir uzmanlar kurulunun yaptığı tahmine göre, 5 milyon nüfusa sahip bir şehir üzerine uçakla 50 kg şarbon basilli aerosol halinde atıldığı takdirde 250.000 kişide şarbon görüleceği ve bunlardan 100.000 kişinin tedavisiz bırakıldığı takdirde öleceği hesaplandı. ABD'deki Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'nin (CDC) tahminine göre hastalıkla temas eden 100.000 kişi için toplam maliyet 26.2 milyar USD olacaktır (8).

11 Eylül 2001 tarihinde ABD'nin çeşitli şehirlerindeki terörist saldırılar sonrası değişik kuruluşlara gönderilen mektuplar içinde toz halinde şarbon sporları saptanmış ve 24 Ekim itibarıyla yedisi inhalasyon, kalanı deri şarbonu olmak üzere toplam 15 kişide hastalık tespit edilmiştir. Bu tarih itibarıyla ABD dışından şimdiye kadar şarbona yaklanan kişi bildirilmemiştir.

Şarbon (Antraks):

Şarbon, gram-pozitif, spor oluşturan bir bakteri olan *Bacillus anthracis*'in neden olduğu akut infeksiyonun adıdır. Hastalık doğal olarak ot yiyen hayvanlarda (koyun, keçi, sığır gibi) görülür. Hayvanlar şarbon sporlarının bulaştığı toprakta otlanırken hastalıkla temas ederler. İnsanda hastalık sporlarla derinin teması veya solunum yoluyla sporların alınması sonucu oluşur. Kaynak çoğunlukla infekte hayvanlar veya hayvan ürünleridir. İnsanda vakaların %95'i deriden çizik ve yaralardan şarbon sporlarının girmesiyle oluşan deri şarbonu biçimindedir. Günümüzde ülkemizde yılda yaklaşık 100 civarında deri şarbonu olgusuna rastlanmaktadır.

Biyolojik silah amacıyla şarbon kullanımı:

Şarbon sporlarının büyük miktarlarda aerosol olarak kullanımı sonucu ölümcül akciğer şarbonu tablosu ortaya çıkar. Ancak şarbonu bu şekilde silah olarak hazırlamak için belli ölçüde teknolojiye gerek vardır. Hazırlanacak aerosol içinde partikül büyüklüğünün 1-5 mikron boyutunda olması gereklidir (8).

Bulaşma: Şarbon sporları dış ortama çok dayanıklıdır. İnsandan insana şarbon bulaşması söz konusu değildir. İnsanlarda şarbon, bakteri veya sporların alınma yoluna göre deri, inhalasyon ve mide-barsak (gastrointestinal) şarbonu biçiminde kendini gösterir.

infekte edici doz: ID50 (sporları soluyan kişilerin %50'sinin hastalanması için gereken doz) yaklaşık olarak 10.000 spor olarak belirlenmiştir.

Kuluçka dönemi: Deri yoluyla bulaşma halinde 3-7 gün, solunum yoluyla bulaşma halinde 1-6 gün, ağız yoluyla bulaşma halinde 1-7 gün olarak saptanmıştır. Muhtemelen alınan spor sayısı ile ilişkili olarak solunum yolu şarbonunun, bulaşmadan yaklaşık 1,5 ay sonra bile ortaya çıkabileceği bilinmektedir (6,8).

Klinik belirtiler:

Inhalasyon (akciğer) şarbonu: Hastalık grip benzeri bir tabloyla başlar. Ateş, baş ağrısı, adale ağrısı ve kuru öksürük görülür. Takiben 1-2 günlük kısa süreli bir iyilik hali sonrası şiddetli solunum yetmezliği gelişir. Akciğer filminde mediastinal genişleme görülmesi karakteristiktir. Bu görüntü mediastinal lenfadenopati ve hemorajik mediastinite işaret eder. Hastalığın başlangıcından 2-3 gün sonra kan kültürlerinde bakteri saptanabilir. Erken dönemde antibiyotik tedavisi başarısı yüksektir. Ancak belirtiler başgösterdikten sonra tedavi hastanın ölümünü engellemez. Hasaların yaklaşık yarısında menenjit tablosu gelişir.

Deri şarbonu: En sık el, önkol ve başta rastlanır. Temas sonrası deriden kabark, kaşıntılı ve kızamık lezyonlar gelişir. Takiben papül ve vezikül gelişimi gözlenir. 2-6 gün sonra siyah renkli kabuklu karakteristik lezyon ortaya çıkar. Lezyon etrafında ödem görülmesi karakteristiktir. Kabuklu lezyon 1-2 haftada kendiliğinden iz bırakmadan iyileşir. Ağız yoluyla alınan antibiyotiklere iyi yanıt verir. Nadiren bakteremi ve menenjit gelişir.

Gastrointestinal şarbon: Hastalığın en nadir formudur. Ciddi karın ağrısı, kanlı ishal ve bulantı-kusma ile karakterlidir. Sıklıkla bakteremiye yol açar ve ölümlü sonuçlanır.

Dayanıklılık: Şarbon sporları kuruluğa, ısıya, UV ışığına, gama ışınlamasına ve çoğu dezenfektana dirençlidir. Toprakta çok uzun yıllar canlılığını koruyabilir. 1/10 oranında sulandırılmış (evde kullanılan) çamaşır suyu sporların çevreden temizlenmesi için etkili ajandır.

Antibiyotik duyarlılığı: Çoğu şarbon suşu penisiline ve doksisisikline duyarlıdır. Buna karşın bakteri geniş spektrumlu (3. kuşak) sefalosporinlere ve trimetoprim-sulfametoksazole dirençlidir. Biyoterörizm amacıyla üretilen bakterinin bu iki antibiyotığe dirençli olma kuşkusu nedeniyle siprofloksasin kullanımı önerilmektedir. Şu ana kadar ABD'de biyoterörizm amaçlı kullanılan *B. anthracis* izolatlarının penisilin, doksisisiklin ve siprofloksasine duyarlı oldukları saptanmıştır (9). Her ne kadar penisilin şarbon için kullanılan standart ilaçlardan biriyse de, ABD'de izole edilen suşlarda konstitütif ve indüklenebilir beta-laktamazların olma

olasılığı nedeniyle penisilin ve ampisilin tek başına tedavide kullanımı önerilmemektedir. Diğer sefalosporinler de in vitro koşullarda şarbon basiline etkili bulunmuştur. Siprofloksasin biyolojik terör amacıyla kullanılabilir diğer bakteriyel ajanlardan veba ve tularemi etkenlerine karşı da etkilidir.

Tedavi: Biyoterörizm atak sonucu ortaya çıkan şarbon tedavisine ilişkin öneriler 26 Ekim 2001 tarihinde CDC tarafından yeniden gözden geçirilerek yayınlanmıştır (9). Etkin tedavi için hastalığın erken dönemde tedavisine başlamak son derecede önemlidir. CDC'nin biyoterörizme bağlı inhalasyon ve gastrointestinal şarbon için tedavi önerileri Tablo 1'de verilmiştir.

Klasik deri şarbonunda tedavi 7 gün süreyle 2 X 500 mg oral siprofloksasin ile yapılır. Tedavi süresi biyoterörizm sonucu ortaya çıkan deri şarbonunda, hastanın aerosol halinde şarbon sporuna maruz kalma riskini de gözönünde bulundurarak iki ay olarak önerilmektedir (8-10). Antibiyotik tedavisi deri şarbonunda lezyonun ilk 24 saatte steril hale gelmesini sağlar, ancak eskar gelişimini engellemez. Tedavide siprofloksasin veya doksisiklin Tablo 1'de verilen oral dozlarda 60 gün süreyle yapılır (9). Erişkinlerde 3 X 500 mg,

çocuklarda 80 mg/kg/gün (3 doza bölünerek) amoksisilin klinik iyileşme sağlandıktan sonra tedavinin idamesi amacıyla kullanılabilir.

Inhalasyon şarbonunda mortalitenin çok yüksek olması nedeniyle, insanlarda yapılmış kontrollü çalışmalar olmamasına karşın, siprofloksasin veya doksisikline ek olarak bir veya iki ilacın tedaviye eklenmesi önerilmektedir. Halen ABD'de inhalasyon şarbonu nedeniyle tedavi altında olan hastalarda kullanılan kombinasyonlar siprofloksasin, rifampin ve vankomisin ile siprofloksasin, rifampin ve klindamisin'dir. Sefalosporinler ve trimetoprim-sulfametoksazol şarbon tedavisinde kullanılmamalıdır.

Yaygın ödem, menenjit ve ciddi solunum sıkıntısı olan hastalarda kortikosteroid uygulanabilir (11).

Korunma: Temas sonrası profilaksi de tedavi amacıyla kullanılan antibiyotiklerle yapılır. Ancak bu durumda antibiyotiklerin ağız yoluyla alınması yeterlidir. Erişkinlerde siprofloksasin 2 X 500 mg, alternatif olarak amoksisilin 3 X 500 mg veya doksisiklin 2 X 100 mg kullanılabilir. Profilaksi süresi 2 aydır. Çocuklarda ve hamilelerde doksisiklin önerilmemektedir. İmmünsüpresif hastalarda

Tablo 1: Biyoterörizmle ilişkili gastrointestinal ve inhalasyon şarbonu için tedavi protokolü (9)

Hasta Grubu	Başlangıç tedavisi (iv)*	Tedavi süresi
Erişkin	Siprofloksasin 2X400 mg veya Doksisiklin 2 X 100 mg** ve Bir veya iki ilave antibiyotik***	Klinik durum düzelince oral tedaviye geçilir. Siprofloksasin 2 X 500 mg po veya doksisiklin 2 X 100 mg po toplam 60 gün.
Çocuk	Siprofloksasin 10-15 mg/kg her 12 saatte bir**** veya Doksisiklin** >8 yaş ve > 45 kg: 2 X 100 mg >8 yaş ve ≤45 kg: 2X2.2 mg/kg ≤8 yaş: 2 X 2.2 mg/kg ve Bir veya iki ilave antibiyotik**	Oral tedavi parenteral dozlarla yapılır. Toplam tedavi süresi 60 gün.
Hamile kadın	Tedavi hamile olmayan erişkinlerde olduğu gibidir.	
İmmun sistemi baskılanmış hasta	Tedavi normal immün sisteme sahip erişkin ve çocuklarda olduğu gibidir.	

* Ciddi ödemi ve menenjitli olan hastalarda başlangıçta steroid tedaviye eklenebilir.

** Doksisiklinin intravenöz formu Türkiye'de yoktur. Ayrıca bu antibiyotik şarbon menenjitinden kuşku edilen hastalarda, BOS'a geçişi iyi olmadığı için kullanılmamalıdır.

*** Rifampin, vankomisin, penisilin, ampisilin, kloramfenikol, imipenem, klindamisin ve klaritromisin. Bacillus anthracis'te konstitütif ve indüklenbilir beta-laktamazlar olabileceği gerekçesiyle penisilin ve ampisilin tek başına kullanılmamalıdır.

**** Çocuklarda siprofloksasinin günlük dozu 1 gramı geçmemelidir.

uygulanacak tedavi biçimi diğer hastalarda olduğu gibidir (8,10,12) .

Şarbon aşısı: ABD'de insanlar için üretilen şarbon aşısı (anthrax vaccine adsorbed, AVA) 1970 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Bu aşı 1999 yılından itibaren Amerikan askerlerine rutin olarak uygulanmaktadır. Aşı 0,2, 4. haftalarda takiben 6, 12 ve 18. aylarda toplam 6 doz uygulanır. Takiben her yıl yeni bir doz rapel gerekir. Aşı 18-65 yaş arasındaki erişkinlerde kullanmak üzere ruhsatlanmıştır. Aşının yaygın olarak toplumun tüm kesimlerine uygulanması henüz önerilmemektedir (8,13).

Şarbonla kontamine olduğundan şüphelenilen bir paket veya zarfla karşılaşan bir kişi nasıl davranmalıdır? Bu konuda CDC tarafından aşağıdaki önlemlere uyulması önerilmektedir (14):

- Zarfları sallamayın ve açmayın
- Zarfları plastik bir torbanın veya akma ya da sızıntıyı engelleyecek bir kabın içine koyun
- Eğer torba veya kap bulamazsanız, zarfları her hangi bir şeyle (kağıt, örtü vb) örtün
- Bulduğunuz odadan çıkın, kapıyı sıkıca kapatın ve başkalarının girmesini engelleyin
- Ellerinizi su ve sabunla iyice yıkayın
- Güvenlik birimlerini olaydan haberdar edin
- Eğer zarf içindeki toz yere dökülür veya üstünüze bulaşırsa:
 - Derhal dökülen tozun üstünü örtün ve odadan çıkın
 - Toza bulaşmış giysilerinizi çıkartın ve bir torbaya koyup ağzını sıkıca kapatın.
 - Su ve sabunla tüm vücudunuzu yıkayın.

Biyoterörizm amacıyla kullanılabilen diğer ajanlar:

Veba: Yersinia pestis adı verilen bir bakteri enfeksiyonudur. İnsanlarda ve kemiricilerde hastalık oluşturur. İnsanlarda veba, hastalığı taşıyan sineklerin ısırması sonucu ortaya çıkar. Salgınlar öncesinde farelerde çok sayıda ölüm görülmesi karakteristiktir. Biyolojik silah olarak kullanılan Y. pestis akciğerlerde enfeksiyona neden olur. İnkübasyon süresi ortalama 2-4 gün arasında olup, 1-6 gün arasında değişebilir. Hastalığın ilk belirtileri ateş, baş ağrısı, halsizlik ve sulu, kanlı balgamla karakterize öksürüktür. Akciğer filminde iki taraflı infiltrasyonlar görülür. Hastalık solunum sekresyonları ile bulaşır. Hasta kişiyle yüz yüze temas edenlere veba bulaşabilir. Erken tedavi hastayı ölümden korumak için mutlak gereklidir.

Streptomisin, tetrasiklin, kloramfenikol ve siprofloksasin etkili antibiyotiklerdir. Vebaya karşı bulunmuş bir aşı yoktur. Koruyucu amaçla 7 gün süreyle antibiyotik alınması hastalığa karşı etkin koruma sağlar (15).

Botulinum toksini: Bu toksin bilinen zehirler içinde en güçlü olanıdır. Bir gram kristalize hale getirilmiş toksin uygun şekilde etrafa saçılır ve solunum yoluyla alınırsa bir milyondan fazla insanın ölümüne neden olabilir. Ancak teknik nedenler bu şekilde bir yayılımı hemen hemen imkansız kılmaktadır. Toksin botulizm adı verilen adale felci yapan bir hastalığa yol açar. Toksin Clostridium botulinum adı verilen bir bakteri tarafından üretilir. İnsanlarda üç tipte botulizm görülür: Yiyeceklerle bulaşan (ülkemizde özellikle ev yapımı konserve zehirlenmelerinde görülür), infant botulizmi (barsaklarında bakteriyi taşıyan duyarlı bebeklerde görülen formu) ve yara botulizmi. Biyolojik terör amacıyla kullanılan botulizm toksini solunum yoluyla alındığında da benzer semptomlara yol açar. Ancak şimdiye kadar bu yolla hastalığa yakalanmış sadece 3 kişi tanımlanmış olup, bu kişiler toksini soluduktan sonraki 72 saatte hastalık belirtilerini ortaya çıkarmışlardır (16).

Hastalığın bulguları arasında çift görme, gözkapaklarında düşme, yutma güçlüğü, peltek konuşma, ağız kuruluğu, vücudun üst kısmındaki kaslardan aşağıya doğru yayılan kas güçsüzlüğü (omuzlardan bacaklara doğru) sayılabilir. Solunum kaslarının felci ölüme neden olabilir. Bu nedenle hastaların yapay solunum cihazlarına bağlanması gerekebilir.

Botulizm insandan insana yayılmaz. Hastalığın tedavisi erken dönemde uygulanan antitoksin iledir. Çoğu hasta hastalık belirtileri başladıktan haftalar ve aylar sonrası normale dönerler (16).

Variola (çiçek): Çiçek hastalığı tüm dünyada 1977 yılından itibaren ortadan kaldırılmış viral bir hastalıktır (14). Hastalığın kuluçka dönemi kişinin virüsle temasından sonra 7-17 gün arasındadır. Hastalığın ilk belirtileri yüksek ateş, yorgunluk, baş ve sırt ağrıları biçimindedir. Takiben 2-3 gün içinde hastalık için karakteristik bir döküntü gözlenir. Bu döküntü en belirgin biçimde yüz, kollar ve bacaklarda ortaya çıkar. Döküntü başlangıçta kırmızı, deriden hafifçe kabarık biçimde olup, takiben içi cerahat dolu kabarcıklara dönüşür. Hastalığın ikinci haftasında bu lezyonlar kabuklanmaya başlar, 3-4. haftada kabuklar düşer. Çiçek hastalığına yakalananların %70'i hastalıktan tam olarak kurtulur, ancak kabukların iyileştiği yerlerde deride iz kalır. Hastaların %30'u ötür.

Çiçek hastalığı hasta kişilerden sağlıklı bireylere tükürük damlacıkları aracılığıyla bulaşır. Bu nedenle

çiçekli bir kişiyle yüz yüze temas sonrası hastalık bulaşabilir. Çiçek, hastalığın ilk bir haftasında yüksek oranda bulaştırıcıdır. Ancak bulaştırıcılık kabuklar düşünceye kadar azalmakla birlikte devam eder.

Çiçek hastalığına karşı henüz etkinliği kanıtlanmış bir antibiyotik yoktur. Çiçek virusu ile temas eden bir kişiye temastan sonraki ilk 4 gün içinde aşının yapılması hastalığın ciddiyetini azaltır, hafta kişiyi hastalıktan tamamen koruyabilir. Çiçek aşısı içinde çiçek benzeri bir başka virusun (vaccinia virusu) attenüe edilmiş hali mevcuttur.

Dünyada insanlara çiçek hastalığına karşı aşı 1972 yılından beri uygulanmamaktadır. 1972 yılından önce aşılanmış kişilerde de aşının etkisi kalmadığı ve bu kişilerin de çiçek hastalığına karşı duyarlı oldukları kabul edilmektedir.

Diğer ajanlar: Biyolojik silah olarak kullanılabilir ve bu yazıda ayrıntıları anlatılmayan pek çok mikroorganizma da mevcuttur. Bu hastalıklar arasında tularemi, brusellozis, Q humması, hemorajik ateş yapan virüsler, ve çeşitli ensefalit virüsleri sayılabilir (2,17).

KAYNAKLAR

- 1) Christopher GW, et al. Biological warfare: a historical perspective. JAMA 1997;278:412-7.
- 2) Ruoff KL. Biological warfare. Clin Microbiol Newsletter 1998;20:173-6.
- 3) Poupard JA, Miller LA. History of biological warfare: catapults to capsomeres. Ann NY Acad Sci 1992;666:9-20.
- 4) Harris S. Japanese biological warfare research on humans: a case study of microbiology and ethics. Ann NY Acad Sci 1992;666:21-52.
- 5) Manchee RJ, Steward WD. The decontamination of Gruinard Island. Chem Br 1998; 690-1.
- 6) Meselson M, et al. The Sverdlovsk anthrax outbreak of 1979. Science 1994;266:1202-8.
- 7) WuDunn S, Miller J, Broad W. How Japan germ terror alerted world. New York Times May 26, 1998:1-6.
- 8) Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, et al. Anthrax as a biological weapon. Medical and public health management. JAMA 1999;281:1735-45.
- 9) CDC. Update: Investigation of bioterrorism-related anthrax and interim guidelines for exposure management and antimicrobial therapy. October 2001. MMWR 2001;50:909-19.
- 10) PHLS-CDSC. Deliberate releases document update. Anthrax. Provisional PHLS guidelines for action in the event of a deliberate release. 12.10.2001.
- 11) Dixon TC, Meselson M, Guillemin J, Hanna PC. Anthrax. N Engl J Med 1999;341:815-26.
- 12) CDC. Update: Investigation of anthrax associated with intentional exposure and interim public health guidelines, October 2001. MMWR 2001;50:889-97.
- 13) Freidlander AM, Pittman PR, Parker GW. Anthrax vaccine. Evidence for safety and efficacy against inhalational anthrax. JAMA 1999;282:2104-6.
- 14) CDC. Public health emergency preparedness and response. 22.10.2001.
- 15) Inglesby TV, Dennis DT, Henderson DA, et al. Plague as a biological weapon. Medical and public health management. JAMA 2000;283:2281-90.
- 16) Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, et al. Botulinum toxin as a biological weapon. Medical and public health management. JAMA 2001;285:1059-70.
- 17) Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, et al. Tularemia as a biological weapon. Medical and public health management. JAMA 2001; 285: 2763-73.

Yenidoğan bebeğin resüsitasyonu

Dr. Murat Yurdakök

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

Her yıl dünyada beş milyon bebeğin yenidoğan döneminde öldüğü ve bunların bir milyonunun perinatal asfiksiye bağlı olduğu, doğumların %5-10'unda yenidoğan bebeklere resüsitasyon uygulanması gerektiği sanılmaktadır. Hangi bebeğe resüsitasyon gerekeceğinin doğumdan önce tahmin edilmesi sanıldığı kadar kolay olmadığından, doğuma giren herkes tarafından yenidoğan bebeğin resüsitasyonun iyi bilinmesi gerekir (1,2).

Apgar Skoru'nun suistimali

Yenidoğan bebeklerin resüsitasyonlarına karar verilmesinde Apgar Skorlaması'nın kullanılması uygun değildir. Çünkü düşük Apgar Skorlaması her zaman asfiksiye bağlı olmayabilir. Örneğin anneye verilen ilaçlar bebeğin deprese doğmasına yol açabilir ya da küçük prematürelere yedinin üzerinde Apgar Skoru vermek pek mümkün değildir. Bundan da önemlisi bazı eski kitaplarda yer aldığı gibi resüsitasyona başlamada yol göstermesi için yaşamın birinci dakikasının sonuna kadar beklenmesi bebekte hem hipoksik-iskemik zedelenme olasılığını artırır, hem de resüsitasyona cevabı azaltır.

Buna karşılık daha ileri dakikalarda yapılan Apgar Skorlaması prognozun tahmininde yararlı olabilir. Birinci dakikadaki Apgar Skoru prognozu "göstermez", beşinci dakikadaki skor "iyi göstermez", onuncu dakikadaki "yeterli göstermez". Onuncu dakikadaki Apgar Skoru dördün altında olan bebeklerin üçte ikisi ilk yıl içinde ölürken, yaşayanların sekizde birinde nörolojik sekel görülür. Buna karşılık yirminci dakikadaki Apgar Skoru dördün altında olan bebeklerin onda dokuzu ölürken, yaşayanların üçte birinde sekel görülür. Apgar Skoru ile serebral palsi arasında da her zaman bir ilişki bulunamaz. Birinci dakika Apgar Skoru dördün altında, ancak onuncu dakika Apgar Skoru 10 olan bebeklerin %90'unda serebral palsi görülmez. Ayrıca serebral palsili çocukların %75'inde Apgar Skorlaması normaldir.

Hazırlık

Her doğuma neonatal resüsitasyon konusunda eğitilmiş en az bir kişi girmelidir. Ancak bir kişinin daha yardımına ihtiyaç duyulacağı unutulmamalıdır. Resüsitasyonda deneyimli kişi olayı başından sonuna kadar yönetir, yapılacak girişimlerine karar verir; "Hava Kesesi ve Maske"yi kullanmak ve entübasyon yapmak gibi işlemleri yapar.

Resüsitasyon çantasında "Hava Kesesi-Ambu" (240 ml), "Maske", düz "blade"li laringoskop, değişik boyutlarda endotrakeal tüpler (Tablo I), aspirasyon kateterleri, uygun boyutlarda iğneler, sıvı setleri ve enjektörlerle, gerekli ilaçlar (adrenalin, sodyum bikarbonat, steril su) bulunmalıdır. Doğumdan önce ilaçların uygun şekilde sulandırılarak kullanıma hazır bekletilmesi yerinde olur. Yenidoğan bebeklerin resüsitasyonlarında bazı özel durumlar (bilateral koanal atrezi, belirgin küçük çene - Pierre-Robin sendromu) dışında "airway" kullanılmasına gerek yoktur.

Bebeğin hipotermiden mortalite ve morbidite açısından korunması önemlidir. Bu nedenle doğum odasının 25°C kadar ısıtılmış olmasına dikkat edilmelidir. Alttan ve yukarıdan ısınma sağlayan "açık yataklar" doğum yapılan yerlerin büyük bir çoğunluğunda yoktur.

Bebek doğar doğmaz

İlk yapılacak işler bebeğin kurulanması, üst solunum yollarındaki sıvıların temizlenmesi, gerekirse taktik uyarım verilmesidir. Önceden ısıtılmış havlularla kurulanmalı ve ıslak havlu bir daha bebeğe değmemesi için hemen atılmalıdır. Bebeğin kurulanması aynı zamanda solunumun başlaması için taktik uyarım verilmesi açısından önemlidir.

Aspirasyon

Bebek sırt üstü yatırılmalı, baş nötral pozisyonda veya hafif ekstansiyonda tutulmalıdır. Bu amaçla

omuzların altına 2 cm yükseklik yapan katlanmış bir havlu konabilir. Sağlıklı gözükken ve hemen ağlayan bebeklerin çoğunda ağız ve burun etrafındaki sekresyonların silinmesi yeterlidir, üst solunum yollarının aspirasyonla temizlenmeye çalışılması gerekmez. Böyle bir girişim farengial aspirasyon laringospazma, vagal bradikardiye, spontan solunumda gecikmeye ve özellikle burun mukozasında zedelenmeye neden olabilir.

Üst solunum yollarının aspirasyonla temizlenmesi gerekirse bir kateterle (8F-10F) önce ağız, sonra burun temizlenmelidir. Başın hafifçe bir yana çevrilmesi, ağızdaki sekresyonların daha kolay temizlenmesini sağlar. Sekresyonlarda mekonyum veya kan yoksa aspirasyon süresi mümkün olduğu kadar kısa olmalıdır. Ayrıca mukozal zedelenmeye yol açmamak için aspiratörle uygulanan negatif basıncın 100 mmHg'dan (13.3 kPa veya 136 cmH₂O) fazla olmamasına dikkat edilmelidir.

Taktil uyarım

Bebeğin kurulması ve üst solunum yollarının aspire edilmesi solunumun başlaması için kuvvetli uyarılardır. Ancak bunun yetersiz olduğu görülen durumlarda (bebeğin spontan solunumu yoksa), hemen bebeğin sırtının birkaç kez ovuşturulması veya ayak tabanına birkaç fiske vurulması şeklinde solunum uyarımı yapılabilir. Bunların dışında taktil uyarı verilmeye çalışılması yarardan çok zarar verir. Bebeğin ayaklarından sallandırılıp, kalçalarına tokat atılması, bebeğin üzerine su veya alkol dökülmesi gibi anlamız, hatta zararlı girişimlerde bulunulmamalıdır.

Solunumun uyarımı için bebeğin sırtının bir veya iki kez ovulması ya da ayak tabanlarına birkaç fiske atılması yeterlidir. Daha fazla ve kuvvetli uyarı vermeye çalışmak bebeğin hırpalanmasına yol açabilir. Bebeğin hâlâ spontan solunumu yoksa taktil uyarı vermekten vazgeçilip, "Hava Kesesi ve Maske" uygulamasına geçilmelidir.

Değerlendirme

Kurulama, aspire etme ve taktil uyarı verme işlemleri doğumdan sonraki ilk 30 saniye içinde tamamlanmalıdır. Sonra bebeğin solunumu, kalp hızı ve deri rengi değerlendirilir. Bebeğin spontan solunumu yoksa "Hava Kesesi ve Maske" uygulamasına devam edilir. Ancak spontan solunumu olsun olmasın kalp hızı değerlendirilir.

Resüsitasyon sırasında bebeğin kalp atımları stetoskopi göğüs üzerinden veya umbilikal kordun kökündeki nabızdan değerlendirilir. En pratiği göbek kordunda nabız alınmazsa oskültasyon yapılmasıdır. On saniyedeki kalp atımları belirlenip, altı ile çarpılarak dakikadaki yaklaşık kalp hızı bulunur.

Kalp hızı dakikada 100'ün altında ise, bebeğin spontan solunumu olsa bile "Hava Kesesi ve Maske" uygulaması yapılır. Spontan solunumu olan ve kalp hızı dakikada 100'ün üzerinde olan bebeklere "Hava Kesesi ve Maske" uygulaması yapılmaz. Böyle bebeklerde siyanoz değerlendirilir. Periferik siyanozda oksijen verilmesine gerek yoktur. Buna karşılık santral siyanozda "serbest akım" oksijen verilmesi gerekir.

"Serbest-akım" oksijen verilmesi

Spontan solunumu olan ve kalp hızı dakikada 100'ün üzerindeki bebeklerde periferik siyanoz varsa "serbest-akım" oksijen verilir. Dakikada en az 5 litre %100 oksijen sağlayan kaynak kullanılır. Oksijen borusu bebeğin burun deliklerine 1-1.5 cm uzaklıkta tutulursa, bebeğe verilen oksijen konsantrasyonu %80'e iner.

"Hava Kesesi ve Maske" ile ventilasyon

Bebeğin spontan solunumunun yeterli olmadığı veya kalp hızının dakikada 100'ün altında olduğu ya da %100 oksijen uygulanmasına rağmen santral siyanozu düzelmeyen bebeklerde "Hava Kesesi ve Maske" ile pozitif basınçlı ventilasyon (PBV) uygulanması gerekir.

"Hava Kesesi"nin dört özelliğinin olması istenir. Bunlar kesenin "kendiliğinden şişme" (self-inflating) özelliğinin olması, hacminin uygun olması (240 ml) ve "oksijen rezervuarı" takılabilmesi ve "emniyet valvi"nin (pop-off valve; 30-35 cmH₂O) olmasıdır.

Bebeğe %100 oksijen verebilmek için "hava kesesi"nin arkasına özel "oksijen kesesi" veya "oksijen borusu" bağlanması gerekir. Aksi takdirde "hava kesesi"ne %100 oksijen bağlansa bile bebeğe verilebilen oksijen konsantrasyonu %40'a düşer. Bu arada arkasına özel kese veya boru bağlanmış Ambu sıkılmadan, bebeğe oksijen verilmeye çalışılırsa, oksijen konsantrasyonunun düşeceği unutulmamalıdır.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda neonatal resüsitasyonda oda havasının yeterli olabileceğini gösteren çalışmalar varsa da bugün genel olarak kabul edilen görüş %100'lük oksijen kullanılmasıdır. Ancak elde oksijen bulunmadığı durumlarda oda havası ile resüsitasyon yapılmalıdır.

"Hava Kesesi" parmak uçları ile sıkılmalıdır, "avuçlanması" gereksiz, hatta bazen zararlıdır.

Hava Kesesi ile uygulanacak basınç, bebeğin göğsünde gözle görülebilir şişme yapacak kadar olmalıdır.

"Hava Kesesi ve Maske" ile pozitif basınçlı ventilasyon yaptırılırken göğsün şişmesi yetersiz ise şu durumlar söz konusu olabilir: (1) "Maske"nin etrafından kaçak vardır, (2) Hava yolları tıkalıdır:

Bebeğin başının pozisyonu kontrol edilir, üst solunum yollarındaki sekresyonlar değerlendirilir, (3) Uygulanan basınç (hava kesesini sıkılması) yetersizdir.

"Hava Kesesi ve Maske" ile yaptırılacak solunumun hızı dakikada 40-60 kadardır. Ancak göğüs basısı uygulanan bebeklerde bu hızın dakikada 30 olması yeterlidir. Bu uygulamayı yapan kişinin içinden "sık, ki, üç" diyerek "hava kesesi"ni sıkması ile dakikada yaklaşık olarak 40 kez pozitif basınçlı ventilasyon uygulanmış olur.

Değerlendirme

"Hava Kesesi ve Maske" ile 30 sn ventilasyon yaptırıldıktan sonra bebeğin spontan solunumu varsa ve kalp hızı dakikada 100 veya üzerinde ise, pozitif basınçlı ventilasyon uygulaması kesilir. Bu bebeklerde serbest oksijen verilirken hafif taktik uyarıların verilmesi yeterli olur.

Ancak spontan solunumları olmayan ve kalp hızları dakikada 100'ün altında olan bebeklerde "Hava Kesesi ve Maske" uygulamasına devam edilmelidir. Kalp hızı dakikada 60'ın altına inerse bebek entübe edilerek göğüs basısı uygulanmalıdır.

"Hava Kesesi ve Maske" ile uygulanan ventilasyonun süresi iki dakikayı geçerse bebeğe bir orogastrik tüp takarak mide ve barsakların distansiyonu önlenmeli, ayrıca mide içeriği aspire edilerek temizlenmelidir.

Göğüs basısı

Bebeğin kalp atımı yoksa veya %100 oksijen ile 30 sn yeterli PBV uygulanmasına rağmen kalp hızı dakikada 60'ın altında ise göğüs basısı uygulanır. Bu uygulama sternumun üçte bir alt kısmına yapılır. Teknik olarak yan yana iki baş parmak tekniği daha iyidir. Bu teknikte baş parmaklar bebeğin sternumuna gelecek şekilde sağ ve sol elle göğüs tamamen kavranarak tutulur. Göğüs basısı sadece baş parmaklarla uygulanmalı, bebeğin göğsü sıkılmamalıdır. Göğüs basısı uygulaması sırasında parmaklar yerinden ayrılmamalıdır. Göğüste içeri doğru uygulanacak bası da nisbi çökmenin esas alınması daha uygun olur. Bu nedenle göğüs ön-arka çapının üçte biri kadar çökme sağlanması gereklidir. Nabız alınması göğüs basısının yeterli

olduğunu gösterir. PPV ile göğüs basısı eşgüdümü olarak yapılmalıdır. Üç göğüs basısı, bir PPV şeklinde uygulama yerinde olur (dakikada 90 göğüs basısı ve 30 solunum).

Değerlendirme

Göğüs basısı uygulanırken her 30 saniyede bir bebeğin solunumu ve kalp hızı değerlendirilmelidir. Bebeğin kalp hızı dakikada 60'ın üzerine çıkınca göğüs basısına son verilir. Ancak "Hava Kesesi ve Maske" uygulamasına kalp hızı dakikada 100'ün üzerine çıkana kadar devam edilir.

Endotrakeal entübasyon

Yenidoğan bebeğin resüsitasyonunda endotrakeal entübasyonun başlıca endikasyonları şunlardır:

- Trakeal aspirasyon gerekmesi (örneğin asfiktik bebekte amnion sıvısının mekonyumla boyalı olması),
- "Ambu ve maske" ile uygulanan pozitif basınçlı ventilasyonun yetersiz kalması,
- Göğüs basısı uygulanması gerekmesi,
- Endotrakeal ilaç verilmesi gerekmesi,
- Bazı özel durumların olması (diyafram hernisi, bebeğin çok düşük doğum ağırlıklı - < 1500 gr olması).

Küçük prematüre bebeklere doğumhaneden servise nakil sırasında rutin endotrakeal entübasyon yapılmasının etkinliği kesin olarak kanıtlanamamıştır. Ancak bu bebeklerde erken CPAP ve surfaktan tedavisinin önemi unutulmamalıdır.

Endotrakeal entübasyonda kullanılacak laringoskop düz "blade"li, prematüreler için No. 0, matürler için No. 1 olmalıdır. Kullanılacak endotrakeal tüplerin "uniform" çaplı ve uç kısmında "vokal kord çizgisi" bulunmasına dikkat edilmelidir. Laringoskopi entübasyon yapılırken, tüpün bu çizgisinin bebeğin vokal kordları ile aynı düzeyde olacak şekilde içeri sokulması, tüpün ucunun ideal yer olan vokal kordlarla karina arasındaki uzaklığın üçte birlik orta kısmında durmasını sağlar (Tablo I).

Tablo 1: Doğum ağırlığı ve gebelik yaşına göre endotrakeal entübasyonda tüpün boyutu ve insersiyon uzunluğu.

Doğum Ağırlığı (gr)	Gebelik yaşı (hafta)	Tüp boyutu (ID, mm)	Üst dudaktan itibaren insersiyon uzunluğu (cm)*
<1000	<28	2.5	6.5 - 7
1000 - 2000	28 - 34	3.0	7 - 8
2000 - 3000	34 - 38	3.5	8 - 9
>3000	>38	3.5 - 4.0	>9

* İnsersiyon uzunluğu (cm) = ağırlık (kg) + 6 (cm).

Endotrakeal entübasyonun başlıca komplikasyonları işlemin uzamasına bağılı hipoksi (bu nedenle entübasyonun 20 saniye içinde yapılması gereklidir), bradikardi, pnömotoraks, mukozada laserasyon, trakeada perforasyon ve enfeksiyondur.

İlaçlar

%100 oksijenle PBV uygulanmasına rağmen kalp hızı dakikada 60'ın altında ise adrenalın uygulanır. Adrenalin'in 1 ml'lik ampülünde 0.25 mg adrenalin bulunur. 1 ml adrenalin'in üzerine 1.5 ml steril su eklenirse (toplam 2.5 ml'lik solüsyon olur) 1/10.000'lik adrenalin solüsyonu elde edilmiş olur. Resüsitasyonda bu solüsyondan 0.1-0.3 ml/kg dozunda verilir.

Daha yüksek dozlarda verilmesi, özellikle küçük prematüre bebeklerde hipotansiyondan sonra aniden hipertansiyona, o da intrakranial kanamalara neden olabilir. Adrenalin verilmesi için ilk tercih edilecek yol endotrakeal yoldur. Ancak umbilikal venden de verilebilir. Gerekirse 3-5 dakika aralıklarla tekrarlanır.

Intravenöz olarak adrenalin veya sodyum bikarbonat verilmesi için 3.5F-5F kateter göbek veninden kan gelene kadar içeri itilmesi yeterlidir. Hipertonik veya vazoaaktif solüsyonların verilmesi karaciğerde zedelenmeye neden olabileceğinden derin insersiyon yapılmamalıdır.

Hastaya ilaç veya sıvı vermek için intravenöz yol açılmasında başarılı olunamazsa intraosseöz yol kullanılabilir. Bu amaçla tibia tüberositinin 1-2 cm distal ve medialinden kemik iliği veya lomber ponksiyon iğnesi (F14-F20) ile girişim yapılabilir.

Sodyum bikarbonat, adrenaline cevap vermeyen vakalarda, hastada yeterli ventilasyon ve dolaşım sağlandıktan sonra verilebilir. Sodyum bikarbonat ampüllerindeki konsantrasyon 1 mEq/L'dir. Bu solüsyon 1:1 oranında steril su ile sulandırılarak, 1-2 mEq/kg dozunda yavaş (en az iki dakikada) infüzyonla intravenöz yoldan verilir. Sulandırılmadan veya hızlı verildiğinde küçük prematürelere hiperosmolariteye bağılı intrakranial kanamalar olabilir.

Hacim genişleticiler özellikle prematüre ve asfiktik bebeklerde mortaliteyi artırabileceğinden zararlı olur.

Yenidoğan bebeklerin resüsitasyonlarında yaklaşım ilkeleri Tablo II'de özetlenmiştir.

Özel konular

Resüsite edilecekler : Doğumda kalp atımları ve solunumu olmayan, resüsitasyona cevap vermeyen, gebelik haftası 22 hafta veya daha büyük ya da doğum ağırlığı 500 gr veya üzerinde, boyu 25 cm veya daha büyük olan bebekler ölü doğum; bu ölçümlerin altındakiler abortus kabul edilir. Canlı doğan bütün bebekler gebelik haftasına ve doğum ağırlığına bakılmaksızın gerektiğinde resüsite edilmelidir.

Doğumdan 10 dakika öncesine kadar fetal kalp sesleri alınan veya kardiyak aktivite saptanan bebekler, doğduklarında kalp atımları ve solunumları olmasa bile resüsite edilir. Masere doğan veya intrauterin eksitus olduğu saptanan bebekler resüsite edilmez.

ABD'de gebelik yaşının 23 haftanın altında veya vücut ağırlığının 400 gr'ın altında olması, anensefali

Tablo 2: Doğumda neonatal resüsitasyon - özet yaklaşım.

İlk 30 sn	Kurulama, aspirasyon, taktil uyarım		
	Spontan solunum	Kalp hızı (dk)*	
Sonraki 30 sn	Yok	>100	PBV uygula
	Yok	<100	PBV uygula
	Var	<100	PBV uygula
	Var	>100	Periferik siyanoz varsa serbest oksijen ver
	Var	>100	Siyanoz yoksa hiçbir şey yapma
Sonraki 30 sn	Var	>100	PBV'yi kes, serbest oksijen ver
	Yok	>100	PBV'ye devam
		60 - 100	PBV'ye devam
		<60	Göğüs basısı uygula, PBV'ye devam
30 sn göğüs basısı uyguladıktan sonra		>100	PBV'yi kes
		60 - 100	Göğüs basısını kes, PBV'ye devam
		<60	Göğüs basısına devam, adrenalin ver

* Kalp hızı 10 sn sayılıp, 6 ile çarpılarak dakikadaki hız bulunur.
PBV pozitif basınçlı ventilasyon: "Hava kesesi" + maske.

ve prenatal olarak tanı konmuş trisomi 13 veya 18 vakalarında resüsitasyon yapılması önerilmemektedir.

Resüsitasyona cevap vermeyen bebeklerde teknik hatalar, anatomik sorunların varlığı (pnömotoraks, trakeal atrezi, diyafram hernisi), ağır asidoz ve hipoksi veya ağır santral sinir sistemi zedelenmesi düşünülmelidir.

Resüsitasyon süresi: Kardiorespiratuar arrest olan bir bebekte 15 dakika süresince yeterli resüsitasyon (endotrakeal entübasyon ile PBV, göğüs basısı, ilaç) uygulanmasına rağmen spontan dolaşım başlamamışsa resüsitasyon uygulamasına son verilir.

Mekonyum aspirasyonu sendromu

"Mekonyum salınması" ile "mekonyum aspirasyonu sendromu" (MAS) birbirleriyle ilişkili, ancak aralarında önemli farklı durumlardır. Canlı doğan bebeklerin %10-15'inde doğumda "mekonyum salımı" olur (diğer bir deyişle amnion sıvısı mekonyumla boyalıdır). "Mekonyum salımı" olan bebeklerin yaklaşık olarak %10'unda MAS görülür. MAS olan bebeklerin %25-60'ında mekanik ventilasyon gerekirken, %5-12'si ölür. Mekonyum (a) Solunum yollarında mekanik tıkanıklık yaparak (atelektazi, tansiyon pnömotoraks), (b) Sürfaktanın yapısını, yapısını ve işlevlerini bozarak, (c) Solunum yolları üzerinde doğrudan etkili olarak (pnömonitis ve bakteriyel enfeksiyonlara eğilim) respiratuar distrese neden olabilmektedir.

Bugüne kadar olan bilgilerimiz amnion sıvısının mekonyumla boyalı olmasının fetal distresin bir göstergesi olduğu ve MAS'nin mekonyumun aspire edilmesine bağlı olduğu şeklinde idi. 1970'lerin ortalarında yapılan yayınlarda mekonyumla boyalı bebeklerin rutin endotrakeal entübasyon ve aspirasyonlarının MAS'yi önlediği ileri sürülüyordu. Bu gözlemler her ne kadar iyi düzenlenmiş ve kolay kabul edilebilir çalışmalara dayanmıyorsa da, amnion sıvıları mekonyumla boyalı bebeklerin rutin olarak entübe edilip trakeal aspirasyon yapılmasına yol açtı. Bununla birlikte 15 yıl boyunca MAS sıklığında ve şiddetinde azalma görüldü. Bu azalmada doğumda bebeğin başı dışarı çıkar çıkmaz ağız, burun ve fareksin temizlenmesinin önemli etkisi olduğu kabul edilmektedir. Ancak 1980'lerin sonuna gelindiğinde yapılan bu rutin işlem sorgulanmaya başlandı. Geniş kapsamlı çalışmalarda profilaktik (yani bebeğin başı doğar doğmaz; omuzu doğmadan önce) orofarengal aspirasyon yapılıp yapılmamasının (3, 4), orofarengal aspirasyonun erken veya geç yapılmasının (4), orofarengal aspirasyondan sonra trakeal aspirasyon yapılmasının (5-7) MAS sıklığını etkilemediği görüldü. Hatta beklenenin tersine trakeal aspirasyon yapılanlarda hem MAS (8), hem de işlem ile ilgili morbidite fazla görülüyordu (9, 10). Bu

şaşırtıcı bulgular MAS'nin genellikle doğum öncesi bir olay olmasına bağlanmaktadır.

Son yıllara kadar MAS geliştirmeyen, ancak amnion sıvıları mekonyumla boyalı olan bebeklerin bile fetal distrese karşılaştıkları kabul ediliyordu. Ancak amnion sıvısının mekonyumla boyalı olması, her zaman fetal distresin bir bulgusu değildir. Örneğin prematürelde mekonyum salımına ve MAS'ye oldukça az rastlanmaktadır. Ayrıca mekonyumun intrauterin inhalasyonu da her zaman fetal distrese bağlı olmayabilir. Mekonyum amniotik sıvıda varsa bunun akciğerlere geçmesi beklenen bir bulgudur. Fetal distres nedeniyle ortaya çıkan derin soluk alıp verme hareketlerinin MAS'ye neden olduğu kabul edilmesine rağmen, daha sonra yapılan çalışmalar fetüsün derin solunum episodlarının normalde görülebildiği anlaşılmıştır. Geçici kord kompresyonun yol açtığı fetal taşikardi de derin solunum hareketlerine neden olabilmektedir. Ancak bu cevabın da fetal distrese bağlı olması gerekli değildir.

Mekonyum aspirasyonu sendromunun esas nedeni fetal asfiksidir. Fetal asfiksinin hemen bütün dokularda yol açtığı hipoksik-iskemik zedelenme akciğerleri de etkilemekte, mekonyumun intrauterin aspirasyonu olayı ağırlaştırmaktadır. Ancak olaya her zaman mekonyumun katılması şart görülmemektedir. Çünkü fetal asfiksi bazı bebeklerde yalnız persitan pulmoner hipertansiyona neden olurken, bazı bebeklerde MAS görülmemektedir. Asfiktilik bebeklerde MAS sıklığının fazla olduğunu gösteren pek çok yayın vardır. Örneğin doğumdan önce fetal kalp seslerinde anormallik saptananlarda MAS üç kat, beşinci dakikada Apgar skoru yedinin altında olanlarda beş kat fazla görülmemektedir (4, 11). Mekonyum yeni salındığında koyu yeşil renkte ve partiküllü ("kalın") iken, uzun süre amniotik sıvıda kaldığında çözünmekte ve "bezelye çorbası" görünümünde ("ince") olmaktadır. "İnce" mekonyumun kronik perinatal hipoksiye bağlı olduğu kabul edilmektedir. "İnce" mekonyumlularda MAS daha siktir (6). Mekonyum salımı olan bebeklerde trakeal aspirasyon "kalın" mekonyumlularda MAS sıklığını etkilememekte (6), ancak "ince" mekonyumlularda MAS sıklığını azaltmaktadır (3).

Bu nedenle MAS'nin önlenmesinde fetal monitörizasyon ile perinatal hipoksi-iskeminin önlenmesi daha önemlidir.

Bugünkü bilgilerin ışığında doğumda amnion sıvısının ister ince ister kalın mekonyumla boyalı olduğu görüldüğünde, bütün bebeklerde yapılması önerilen girişim bebeğin başı doğar doğmaz (omuzları doğmadan önce) ağız, fareks ve burunları aspire edilmelidir (intrapartum aspirasyon). Bu amaçla kalın delikli kateter (12F-14F) kullanılmalıdır. Bebek tamamen doğduktan sonra mekonyum salımı olan

bütün bebeklerde laringoskopi ile deri trakeal aspirasyon yapılması gerekmez. Genel durumları iyi, kuvvetli ağlayan bebeklerde bu uygulama prognoz üzerinde etkili olmaz, hatta komplikasyonlara (aspire etmemiş bebeklerin aspire etmeleri gibi) neden olabilir. Ancak bebek doğduktan sonra solunumu deprese ise veya spontan solunumu yoksa ya da kalp hızı dakikada 100'ün altında veya hipotonik ise direkt laringoskopi ile hipofarenks ve trakea temizlenmelidir. Böyle bebeklerde kurulama ve taktik uyarım verilmesi geciktirilebilir. Endotrakeal tüple entübasyon yapılması, tüpün arkasının aspiratöre bağlanması (endotrakeal tüpün aspirasyon kateteri olarak kullanılması) ve entübe edilen tüp çıkarılırken aspirasyona devam edilmesi uygun olur. Çok deprese bebeklerde aspirasyonla fazla zaman harcanmamalı, bir miktar mekonyumlu sıvı kalsa bile (gerekli durumlarda) endotrakeal entübasyonla pozitif basınçlı ventilasyona geçilmesinde gecikilmemelidir. Bu durumlarda endotrakeal tüpün içinden geçirilen bir kateterle aspirasyona devam edilebilir (2, 11). Trakeal aspirasyon uygulanan bebekler servise nakledilirken mide lavajı yapılarak, kusma sonucu gelişebilecek aspirasyonlar önlenmelidir (12).

Trakeal aspirasyon yapılan bebeklere profilaktik antibiyotik başlanması da tartışmalı bir konudur. Asepsi kurallarına uygun olarak yapılan, genel durumu iyi olup MAS düşünülmemeyen matür bebeklerde profilaktik antibiyotik verilmesi önerilmemektedir. Ancak prematüre bebeklerde profilaktik antibiyotik verilmesi yararlı olabilir (13).

Şiddetli MAS olan bebeklerde, özellikle "koyu" mekonyum varlığında serum fizyolojikle "lavaj" şeklinde yapılan trakeal aspirasyonun yararlı olduğu ve bu işlemin bebeğin akciğer mekaniğini fazla etkilemediği ileri sürülmüşse de (14), yaygın olarak kullanılan bir yaklaşım değildir. Mekonyumun surfaktanın yapımı, yapısı ve işlevlerini bozması (15), MAS'de surfaktan kullanımını gündeme getirmiştir (16). Son yıllarda bu vakalarda akciğerlerin surfaktan içeren solüsyonlarla lavajının yararlı olduğunu bildiren yayınlar vardır (17).

KAYNAKLAR

1. Erdem G. Neonatal resüsitasyon. Oran O, Erdem G, Tekinalp G, Yurdakök M. Yenidoğanın Akciğer Hastalıkları. Ankara: Güneş Yayınları, 1992: 18-79.
2. International Guidelines for Neonatal Resuscitation: An excerpt from the Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care: international consensus on science. *Pediatrics* 106(3): e29.
3. Suresh GK, Sarkar S. Delivery room management of infants born through thin meconium stained liquor. *Indian Pediatr* 1994; 31: 1177-81.
4. Falciglia HS, Henderschott C, Potter P, Helmchen R. Does DeLee suction at the perineum prevent meconium aspiration syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1243-9.
5. Daga SR, Dave K, Mehta V, Pai V. Tracheal suction in meconium stained infants: a randomized controlled study. *J Trop Pediatr* 1994; 40: 198-200.
6. Yoder BA. Meconium-stained amniotic fluid and respiratory complications: impact of selective tracheal suction. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 77-84.
7. Wiswell TE, Gannon CM, Jacob J, et al. Delivery room management of the apparently vigorous meconium-stained neonate: results of the multicenter, international collaborative trial. *Pediatrics* 2000 Jan; 105(1 Pt 1):1-7.
8. Peng TC, Gutter GR, Van Dorsten JP. A selective aggressive approach to the neonate exposed to meconium-stained amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 296-301.
9. Linder N, Aranda JV, Tsur M, et al. Need for endotracheal intubation and suction in meconium-stained neonates. *J Pediatr* 1988; 112: 613-5.
10. Adhikari M, Gouws E, Velaphi SC, Gwamanda P. Meconium aspiration syndrome: importance of the monitoring of labor. *J Perinatol* 1998; 18: 55-60.
11. Katz VL, Bowes WA Jr. Meconium aspiration syndrome: reflections on a murky subject. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166(1 Pt 1): 171-83.
12. Katzman GH, Wiswell TE. Gastric suctioning to prevent iatrogenic meconium aspiration. *Pediatrics* 1997; 99: 501.
13. Krishnan L, Nasruddin, Prabhakar P, Bhaskaranand N. Routine antibiotic cover for newborns intubated for aspirating meconium: is it necessary? *Indian Pediatr* 1995; 32: 529-31.
14. Beeram MR, Dhanireddy R. Effects of saline instillation during tracheal suction on lung mechanics in newborn infants. *J Perinatol* 1992; 12: 120-3.
15. Bae CW, Takahashi A, Chida S, Sasaki M. Morphology and function of pulmonary surfactant inhibited by meconium. *Pediatr Res* 1998; 44: 187-91.
16. Greenough A. Expanded use of surfactant replacement therapy. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 635-40.
17. Lam BC, Yeung CY. Surfactant lavage for meconium aspiration syndrome: a pilot study. *Pediatrics* 1999; 103(5 Pt 1): 1014-8.

Çocuklarda gastro-ösofageal reflü

Dr. Hasan Özen

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Ünitesi Doçenti

Gastro-ösofageal reflü (GÖR), mide içeriğinin ösofagusa kaçmasıdır (1,2). Sağlıklı bebeklerde tekrarlayan kusma ve rejürjitasyonun en sık nedenidir, genellikle ilk 18 ay içinde kendiliğinden geçer (1). Dört aydan büyük bebeklerin 2/3'ünden çoğu günde en az bir kere kusar ve 1/4'ünün ebeveynleri bunu bir sorun olarak değerlendirir (3). Gelişmiş ülkelerde bebeklik çağındaki prevalansı %10-18 arasında belirtilmektedir. GÖR fizyolojik bir olay olmasına rağmen, komplikasyonlara yol açtığına ya da kişinin yaşam kalitesini düşürdüğünde patolojiktir ve bu durumda gastroösofageal reflü hastalığı (GÖRH) söz konusudur. Çocuklarda GÖRH prevalansı ise 1/300 olarak bildirilmektedir. Bu yazıda GÖR'nün çocukluk çağındaki kliniğine öncelik verilecektir.

Patofizyoloji

Mide içeriğinin ösofagusa reflüsünü önleyen çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür. Ösofagusu

diyafragma bağlayan freno-ösofageal ligamentle ösofagus duvarının sirküler kası arasındaki ilişki ve gastro-ösofageal birleşim yerinin (His açısı) özelliği bunlardan biridir (4). Önceleri alt ösofagus sfinkteri (AÖS) basıncının düşük olması reflüden sorumlu tutulmuşsa da, prematüre bebekler de dahil, reflüsü olanlarla olmayanlar arasında AÖS basıncı açısından bir fark bulunmamıştır.

Alt ösofagus sfinkteri normalde yutma hareketinden bir saniye sonra gevşer ve yutma hareketinin bitmesinden sonra tekrar normal basıncına ulaşır. Reflü patofizyolojisinde alt ösofagus sfinkterinin yutma hareketinden bağımsız, geçici olarak gevşemesi (geçici alt ösofagus sfinkter relaksasyonu) en önemli etkidir (5). Bu gevşemelerin nedeni tam olarak bilinmese de fundus bölgesindeki distansiyon buna yol açabilmektedir. GÖR/GÖRH patofizyolojisinde rol oynayan faktörler Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu faktörler reflü sonrası ösofagus mukozası

Tablo 1: Gastro-ösofageal reflü patofizyolojisinde rol oynayan mekanizmalar

Reflü sıklığının artması

- Geçici AÖS relaksasyonları
- Artmış karın içi basınç
- AÖS basıncı düşüklüğü
- İnek sütü proteini intoleransı
- Diğer: pozisyon, mide içi hacmi (artmış gastrik sekresyon, fazla yeme), mide boşalmasının gecikmesi

Reflü ataklarının sürelerinin uzaması (azalmış ösofageal klirens)

- Pozisyonun etkisi
- Anormal ösofageal peristalsis (primer veya sekonder)
- Yetersiz salivasyon

Reflü materyalinin yapısı

- Asit
- Pepsin
- Safra asitleri (duodenogastrik reflü)
- Tripsin (duodenogastrik reflü)

zedelenmesi riskini artırmaktadır. Beslenme sıklığı, yiyecek maddesinin asiditesi, volümü ve kompozisyonu postprandiyal reflüyü etkilemektedir (6,7). Reflü sıklığı yanında reflü ataklarının ne kadar sürdüğü (ne kadar uzun sürerse ösofagus zedelenmesi o kadar fazla) ve reflü materyalinin yapısı (asiditesi ne kadar fazlaysa zedelenme o kadar çok) da GÖRH gelişmesi açısından çok önemlidir. Hiatal herni varlığı asit klirensini azaltmakta ve ösofajit gelişme riskini artırmaktadır(8). Ayrıca erişkinlerden farklı olarak bebeklerde inek sütü protein intoleransı da son yıllarda GÖR nedenleri ya da katkıda bulunan nedenlerden biri olarak sayılmaktadır (9). *Helicobacter pylori* ile GÖR arasındaki ilişki ise hala tartışmalıdır (10). Son yıllarda yapılan çalışmalar, ca9A + suşların Barrett ösofagusu ya da malignansi açısından koruyucu olduğunu destekler yöndedir (11)

Klinik Bulgular

Çocukları erişkinlerden ayıran en önemli özellik GÖR semptomlarının çokluğu ve farklılığıdır. Erişkinler ve adölesanlarda en önemli yakınma retrosternal ağrı ve karın üst kısmından/ksifoid

altından boyna doğru yayılan yanma hissi olmasına rağmen çocuklarda semptomlar bir çok sistemi ilgilendirir (Tablo 2). En sık belirtiler sindirim sistemi ile ilgilidir. Regürjitasyon ve kusma reflülü çocukların %90'ında bulunur (12). Çocuğun ağırlık kaybetmesi ya da ağırlığında artma olmaması, yemek gördüğünde/sunulduğunda yemek istememesi/ ağlaması ösofageal bir zedelenmenin göstergesi olabilir. Unutulmamalıdır ki, bebeklik, hatta ilk 2-3 yaşında çocuklar yakınmalarını erişkinler gibi belirtemezler.

Daha nadir görülen fakat daha ciddi sorunlara yol açabilen belirtiler solunum sistemine aittir. GÖRH şüphesi ile refere edilenlerin yaklaşık %10'unda sadece solunum sistemi belirti ve bulguları bulunmaktadır (13). Bu semptomlar da çocuğun yaşına göre değişiklik göstermektedir. Hayatın ilk iki-üç ayında şiddetli siyanoz atakları ve bazen konvülsiyon (14), apne ve hayatı tehdit edici olay (apparent life threatening event, ALTE) (15) ve hatta ölüm (16) görülebilir. Daha büyük çocuklarda GÖRH, tekrarlayan wheezing atakları, kronik öksürük veya astmaya neden olabilir. Tekrarlayan veya kronik solunum sistemi hastalıklarında GÖRH her zaman akılda tutulmalıdır. Vaka seçimi, reflü tanı metodları

Tablo 2: Gastroösofageal reflü semptomları

Sindirim Sistemi ile İlgili Olanlar

- Kusma - rejürjitasyon
- Hematemez - melena
- Disfaji/odinofaji (ösofajit veya striktüre bağlı)
- Boğazda yanma hissi
- Geğirme
- Ağırlık kaybı veya büyüme geriliği
- Yemek sonrası dolgunluk, erken doyma hissi
- Yemeyi reddetme (disfaji, dinofaji)
- Epigastrik veya retrosternal ağrı (non-kardiyak göğüs ağrısı)
- Protein kaybettirici enteropati (çok seyrek)

Solunum Sistemiyle İlgili Olanlar

- Siyanoz atakları
- Apne atakları (obstrüktif)
- Açık olarak yaşamı tehdit edici olay (apparent life threatening event)
- Bronkopulmoner displaziye taklit eden tablo
- Aspirasyon pnömonisi (özellikle rekürrent veya kronik)
- Bronkospazm veya wheezing (özellikle tedaviye dirençli astım)
- Diğerleri: öksürük, stridor, hıçkırık, ses kısıklığı, otit, sinüzit, larenjit

Reflü materyalinin yapısı

- Bebeklerde genel huzursuzluk
- Demir eksikliği anemisi
- Ağlama nöbetleri
- Uyku bozuklukları
- Parmaklarda çomaklaşma
- Sandifer sendromu
- Konvülsiyonu taklit eden davranış

ve kriterlerdeki farklılıklara bağlı olarak literatürde %16 ile %80 arasında değişen oranlar bildirilmiştir (16-22). Bazı semptomların varlığı akciğer hastalığı olan çocuklarda reflüyü akla getirmelidir. Bunlar; yatar durumdayken belirtilerin artması, geceleri olan öksürük, (tipik olarak yatmaya gittikten bir ile üç saat sonra ortaya çıkan) (17) ve mevsime bağlı olmayarak tekrarlayan bronkopnömonidir. Tekrarlayan solunum sistemi hastalığı ve reflüsü olan çocuklarda nörolojik anormallik ve faringoözofageal anomalilerin var olabileceği de akılda tutulmalıdır.

Solunum sistemi semptomlarından sorumlu tutulan iki mekanizma vardır; 1) (mikro)aspirasyon; tekrarlayan pnömonisi olanların %25'inde, ani bebek ölümü olgularının %20'sinde saptanmıştır. Bronko-alveolar lavaj sıvısında yağ yüklü makrofajların gösterilmesi, radyo-opak çalışmalar, sintigrafi ya da intratrakeal pH monitorizasyonu ile tanı konulabilir. 2) vagal uyarı: Bronkospazm gibi semptomların çıkması için aspirasyon şart değildir. Özofageal vagal liflerin asit ile uyarılması refleks brokospazma yol açabilir.

Reflü solunum sistemi semptomlarına yol açtığı gibi, solunum sistemi hastalıkları da reflüyü kolaylaştırır; zorlu ekspirasyon-öksürük ve wheezing karın içi basıncı artırır, zorlu inspirasyon-stridor ve çıkırık intratorasik negatif basıncı artırır, strese bağlı asit salınımı artmıştır, tedavide kullanılan ilaçlar AÖS basıncını azaltır ve asit sekresyonunu artırır, göğüs fizyoterapisi reflüyü kolaylaştırır

GÖRH ve bronş astımı birlikteliği beklenenden daha siktir ve GÖRH varlığı astımın şiddetini artırır. Toplumda GÖRH insidansını %10, astım insidansını da %10 olarak kabul edersek, iki hastalığın rastgele birlikte görülme olasılığı %1'dir. Halbuki yapılan çalışmalarda iki hastalığın birlikte görülme sıklığı %27 ile 75 arasında bildirilmektedir(23). Kistik fibrosis hastalarında da GÖRH normal popülasyona göre daha sık görülmektedir (24).

Yaş büyüdükçe kulak-burun-boğaz ile ilgili semptomlar belirginleşmeye başlar. Kronik sinüzit, otit, ses kısıklığı, larenjit yakınmaları olan çocuklarda GÖRH mutlaka akla gelmeli ve araştırılmalıdır (25).

GÖRH bazen ajitasyon atakları, ağlama nöbetleri, uyku bozuklukları, psikomotor retardasyon, konvülsiyon ve aşırı irritabilite gibi çok daha atipik belirtilerle kendini gösterir (26). Baş ve boyunun anormal duruşu, bazen fasiyal asimetri ve kafatası anomalileri ile giden bir tablo olan Sandifer sendromu da GÖRH ile birlikte bulunabilir(27).

GÖRH'nin ayırıcı tanısında rejürjitasyon ve kusmaya neden olabilen, santral sinir sistemi hastalıkları ve çeşitli enfeksiyonlar başta olmak üzere, özofajite benzer ağrıya neden olabilen hastalıklar, solunum sistemi semptomlarına neden olabilen hastalıklar ve nörolojik-davranış bozukluklarına neden olabilen hastalıkların olmadığı gösterilmelidir (28).

Tanı yöntemleri

GÖR tanısında kullanılacak ideal yöntem reflüyü uzun süreli değerlendirebilmeli, pH değişikliklerini ölçebilmeli, pH>4 olan reflüleri ve materyalin özofagusta eriştiği düzeyi saptayabilmeli, volüm ve asit kilrensini ölçebilmeli, poliklinik şartlarında ve fizyolojik koşullarda yapılabilmesi ve analizi kolay (örneğin, bilgisayar ile analiz) olmalıdır. Bu şartların tamamını yerine getirebilen bir yöntem henüz yoktur. Şimdilik tanı yöntemlerinin hiçbirinin duyarlılığı ve özgüllüğü %100 değildir.

Radyoloji: GÖR tanısında klasik yöntemdir ve hala bir çok merkezde ilk test olarak kullanılmaktadır (29). Özofagus, mide ve duodenumdaki anatomik değişiklikleri, mukozal lezyonları ve süresi kısa olmasına rağmen özofagus dinamiğini göstermesi avantajları, duyarlılığının ve özgüllüğünün düşük olması ise dezavantajlarıdır.

Endoskopi: özofajit, erken özofageal darlık ve fundal malpozisyonun tespitinde değerli bir yöntemdir fakat, özel aletlerin ve eğitilmiş personelin gerekliliği yaygın kullanılmasını engellemektedir. Ayrıca, özofagusun makroskopik olarak normal görünmesi ya da histolojisinin normal olması reflü olmadığını göstermez.

Özofageal manometri: Tanı amacından çok özofagusta motilite bozukluğu düşünüldüğünde veya özofageal pH monitorizasyonu öncesi AÖS'nin yerinin tespiti amacıyla kullanılmaktadır (30). Pahalı bir sistemi ve tecrübeli personeli gerektirmesi yanında zaman alıcıdır. Cerrahi tedavi uygulanacak olgularda özofagus dinamiğini değerlendirmede kullanılabilir.

Sintigrafi: Çocuğu çok az bir radyasyona maruz bırakması ve fizyolojik koşullarda uygulanıyor olması nedeniyle tercih edilen bir yöntemdir. Yemek sonrasında nötral olan mide içeriğinin reflüsünü saptayabilmesi, reflünün miktarı hakkında bilgi vermesi, reflü epizodu devam ederken olabilecek bir diğer reflü atağını saptayabilmesi ve volüm klirensi zamanını gösterebilme avantajı olmasına rağmen duyarlılığı pH monitorizasyonuna göre daha azdır ve postprandiyal dönemdeki reflü hakkında da bilgi vermemektedir (31).

Özofageal pH monitorizasyonu: Son yıllarda, 24 saatlik (uzun süreli) özofageal pH monitorizasyonu GÖR tanısında güvenilir ve reflü-semptom ilişkisi hakkında en sağlıklı bilgiyi veren bir yöntem olarak yerini almıştır (32). Asidik reflülerin sıklığı, süresi, özofagusun maruz kaldığı pH'nın derecesi ve özofagusun asidik materyalle temas oranını vermesi önemli avantajlar sağlar. Reflüyü tespit edebilmesi için reflü materyalinin asit olması gerektiğinden, nötral materyallerin reflüsünü saptayamaz. Reflü tanısının konulması için kullanılan birçok parametreden en güvenilir olanları pH'nın 4'den az olduğu sürenin total kayıt zamanına oranı (reflü

indeksi) ve 5 dakikadan daha uzun süren reflülerin günlük sayısıdır (33). Prematürelde ve zamanında doğan bebeklerde de çocuklarda kullanılan normal referans değerleri kullanılabilir (34). Semptomları tipik olan hastalara yapılmasına gerek olmamakla birlikte Tablo 3'de belirtilen durumlarda tedaviyi etkileyeceğinden yapılmasında yarar vardır.

Bunlardan başka ultrasonografi (35) ve elektriksel impedans tomografisi de (36) reflü tanısında kullanılmaya başlanmıştır. Her iki yöntem de non-invaziv olup, duyarlılıkları oldukça yüksektir.

Hangi tanı yönteminin uygulanacağı hekimin olanaklarına, hastanın yaşına ve hastalığın şiddeti ve beklenen komplikasyonlarına göre değişir. Örneğin, kusmanın belirgin olduğu 2-3 aylık bir bebekte mide boşalmasını engelleyen bir patolojiyi (malrotasyon, duodenal stenoz gibi) ekarte etmek için radyo-opak çalışma tercih edilebilirken, ösofajit-malign değişiklik gibi bir komplikasyon düşünüldüğünde endoskopi, ya da gastrointestinal sistem dışı belirtiler ön planda olduğunda ösofageal

pH monitorizasyonu tercih edilebilir. Kullanılan yöntemi değerlendirirken de dikkat edilmesi gereken noktalar vardır. GÖRH tanısı konulması için mutlaka makroskopik/mikroskopik ösofajit olması gerekmediği gibi, pH'nın <4 olduğu sürenin toplam kayıt süresine oranının da reflü denilecek sınırlarda olmasına gerek yoktur. Bazı kişilerde klasik anlamda reflü olmasa da, her reflü atağında semptomları olmaktadır (artmış asit duyarlılığı). Bazı kişilerde ise, ösofageal pH monitorizasyonu anormal olmasına rağmen (artmış asit teması) ösofajit bulgusu yoktur. Bu her iki durumu da GÖRH olarak kabul etmek gerekir.

Tedavi

Tedavinin temelini fizyopatolojik sorunun tedavisi, yani GAÖSG'lerinin önlenmesinin oluşturulması gerekirse de, böyle bir ilaç henüz yoktur. Tablo 4'de tedavi basamakları gösterilmiştir. Nasıl bir tedavi uygulanacağı çocuğun semptomlarının şiddetine bağlıdır. Sadece basit kusması/rejürjitasyonu dışında sağlıklı olan bir bebekte ilaç tedavisi

Tablo 3: 24 saatlik ösofageal pH monitorizasyonu endikasyonları

1- Reflüye bağlı olabileceği düşünülen

Solunum sistemi semptomları

Stridor

Tekrarlayan pnömoni

Kronik öksürük, vb.

Gastrointestinal sistem dışı semptomlar

Laringeal semptomlar (ses kısıklığı gibi)

Atipik göğüs ağrısı

İleri derecede iritabilite

2- Şiddetli gastroösofageal reflüsü olanlarda tedaviye yanıtın değerlendirilmesi

Tablo 4: Gastro-ösofageal reflü hastalığı tedavisi

Evre 1

Aile ile konuşulması ve ikna edilmesi

Pozisyon (yüzüstü, baş yukarıda; sol yana yatırma)

Yiyeceklerin kıvamının koyulaştırılması

Diyet düzenlenmesi; az ve sık beslenme

Alginic asit (antasitlerle birlikte veya yalnız)

Evre 2

Prokinetik ajanlar: Sisaprid, metoklopramid, domperidon, betanechol, alizapride, eritromisin)

Evre 3

H2 reseptör antagonistleri; Ranitidin, famotidin, nizatidine

Proton pompası inhibitörleri; omeprazol, lansoprazol, pantoprazol

Evre 4

Cerrahi; Fundoplikasyon

gereksizken, ağır ve hayatı tehdit edici semptomları olan hastada hemen cerrahi tedavi gerekebilir. Tedavi yöntemleri başlıca anti-reflü bariyerini yani AÖS çalışmasını güçlendirmek, asit sekresyonunu azaltarak ösofagusun asite maruz kalmasını engellemek ve ösofagus mukozasının defans mekanizmalarını güçlendirmek şeklinde özetlenebilir.

Kusma dışında sağlıklı olan bebeklerde aileyi olayın selim karakteri konusunda inandırmak önemlidir. Her 100 ml'ye 2-3 gram nişasta konulması gibi yöntemlerle gerektiğinde yiyeceklerinin kıvamı koyulaştırılabilir. Sık ve az beslenme, hem aile için uygulamasının zor olması, hem de yemek isteyen bir bebeğin beslenmesinin yarıda kesilmesinin bebekte yaratacağı psikolojik sorunlar göz önüne alındığında, sadece obezite sorunu olan bebeklerde önerilmelidir. Yüzüstü yatırmanın son yıllarda ani bebek ölümüne yol açtığı gösterilmesi nedeniyle aynı derecede etkin olduğu düşünülen sol yanına yatıma önerilebilir. Antasitleri çocuklarda uygulamak zordur ve içerdikleri sodyum, alüminyum ve benzeri içerikleri nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. Çocuğun yaşına göre günlük yaşam şeklinin düzenlenmesi de tedavide önem taşır. Tablo 5'de GÖRH olan kişilerde günlük yaşamda dikkat edilecek noktalar özetlenmiştir.

Prokinetikler AÖS basıncını artırmak, mide boşalmasını hızlandırmak amacıyla kullanılan ajanlardır. En yaygın olarak kullanılan prokinetik ajanlar metoklopramide ve sispriid'dir (37,38). Prokinetik ajanlardan, sispriid dışında, GÖRH tedavisinde etkinliği kesin olarak gösterilmiş bir ilaç yoktur. Sispriid de son yıllarda giderek artan bir sıklıkta kullanılmasına rağmen, kardiyak yan etkileri nedeniyle, ülkemizde dahil, bir çok ülkede kullanımdan kaldırılmıştır.

Reflü materyalinin ösofagusta yapacağı zedelenme pH'sıyla doğrudan ilişkili olduğundan

mide asit salgısının azaltılması da önemlidir. Bu amaçla H₂ reseptör antagonistleri (ranitidin, famotidin, nizatidin) veya proton pompası inhibitörleri (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol) verilebilir (1). Çocuklarda deneyim olan ajanlar omeprazol ve lansoprazol'dür. Her iki ilaç sabah kahvaltıdan önce 1-3 mg/kg tek dozda verilebilir. Etkinlikleri H₂ reseptör antagonistlerine göre daha fazladır (39).

Tıbbi tedavinin ne kadar süre verileceği konusunda da fikir birliği yoktur. En az altı - sekiz hafta önerilmekle birlikte ideali hastanın semptomlarının ağırlığı ve klinik yanıtına göre ayarlamaktır. Tedavinin kesilmesinden sonra tekrarlama olasılığı her zaman mümkündür. Bu da idame tedavisini gündeme getirmiştir (40).

Tıbbi tedaviye yanıt vermeyenlerde, büyüme geriliği olanlarda, büyük hiatal hernisi olanlarda, nörolojik anormalliği olan ve hayatı tehdit edici semptomları olan çocuklarda tedavi cerrahidir (41,42). Mide fundusunun, ösofagusun distal 3-4 santimetresi üzerine 360° sarıldığı Nissen fundoplikasyonu en yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Fundoplikasyondan sonra semptomların kaybolduğu veya çok azaldığı, çocuğun ağırlık kazandığı ve pH skorlarının iyileştiği gösterilmiştir (43). Hastanın yaşının 18 aydan büyük olması, reflü indeksinin %27'den ve beş dakikadan uzun süren reflü sayısının 20'den fazla olması, nörolojik anormalliğin olması tıbbi tedaviye yanıtı azaltan faktörlerdir (44,45).

Prognoz açısından değerlendirildiğinde ise, GÖRH olan çocukların hemen hepsinin altı haftalık oluncaya kadar semptomatik olacakları, tedavi edilmedikleri takdirde %60'ının 18 aya kadar asemptomatik olacağı, %30'unda semptomların en azından dört yaşına kadar devam edeceği ve kalan %10'unun ise ciddi komplikasyonlara maruz kalacağı veya öleceği retrospektif bir çalışmada bildirilmiştir (46). Yaşları

Tablo 5: Gastro-ösofagenal reflü hastalığı tedavisinde günlük yaşamda dikkat edilecek noktalar

Yatak baş ucunun 10-15 cm yükseltilmesi

Yemek alışkanlıklarını düzenlemek

Düşük yağ, yüksek protein

Kaçınılması gereken irritanlar

Turuncgillerin meyve suları

Domates ürünleri

Alkol

Kola

Çokolata

Yatmadan önce yememek (en az 2 saat)

Sigara içmemek / İçilen ortamda bulunmamak

Potansiyel reflüyü kolaylaştırıcı ilaçlardan kaçınmak; antikolinergikler, sedatif/trankilizanlar, teofilin, prostaglandinler, Ca kanal blokörleri, alendronate, nitratlar.

3,5 ile 16 arasında değişen 32 çocuğun uzun süreli izlendiği bir çalışmada (%50'sinde ösofajit var), %40'ının uzun süreli tedavi görmeleri gerektiği ve 2 çocuğa (%6) fundoplikasyon yapmak gerektiği görülmüştür (47).

KAYNAKLAR

1. Özen H, Koçak N. Çocukluk çağında gastroösofageal reflü. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1995;38:441-53.
2. Sivri B. Gastro-özofageal reflü hastalığı. Hacettepe Tıp Dergisi 2000;31:100-108.
3. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalance of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. Arch Pediatr Adoles Med 1997;151:569-72
4. Gahagan T. The function of the musculature of the esophagus and stomach in the esophagogastric sphincter mechanism. Surg Gynecol Obstet 1962;114:293-303
5. Kawahara H, Dent J, Davidson G. Mechanisms responsible for gastroesophageal reflux in children. Gastroenterology 1997;113:399-408.
6. Jolley SG, Herbst JJ, Johnson DG. Patterns of postcibal gastroesophageal reflux in symptomatic infants. Am J Surg 1979;138:946-51
7. Sutphen JL, Dillard VL. Effect of feeding volume on early postcibal gastroesophageal reflux in infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1988;7:185-88
8. Stewart RJ, Johnston BT, Boston VE, Dodge J. Role of hiatal hernia in delaying acid clearance. Arch Dis Child 1993;68:662-64
9. Cavataio F, Carroccio A, Iacono G. Milk-induced reflux in infants less than one year of age. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;30:S36-S44
10. Demir H, Ercis S, Kocak N, et al. Detection of Helicobacter pylori with stool antigen test in children with gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2001;96:1944
11. Vaezi MF, Falk GW, Peek RM, et al. CagA-positive strains of Helicobacter pylori may protect against Barrett esophagus. Am J Gastroenterol 2000;95:2206-2211.
12. Herbst JJ, Minton S, Book LS. Gastroesophageal reflux causing respiratory distress and apnea in newborn infants. J Pediatr 1979;95:763-8.
13. Arasu TS, Wyllie R, Fitzgerald JF, Franken EA, Siddiqui AR, Lehman GA ve ark. Gastroesophageal reflux in infants and children-comparative accuracy of diagnostic methods. J Pediatrics 1980;96:798-803
14. Bray PF, Herbst JJ, Johnson DG et al. Childhood gastroesophageal reflux. Neurologic and psychiatric syndromes mimicked. JAMA 1977;237:1342-5
15. Herbst JJ, Minton SD, Book LS. Gastroesophageal reflux causing respiratory distress and apnea in newborn infants. J Pediatr 1979;95:763-68
16. Leape LL, Holder TM, Franklin JD, Ashcraft KW. Respiratory arrest in infants secondary to gastroesophageal reflux. Pediatrics 1977;60:924-28
17. Euler A, Byrne WJ, Ament ME, Fonkalsrud EW, Strobel CT, Siegel SC et al. Recurrent pulmonary disease in children: A complication of gastroesophageal disease. Pediatrics 1979;63:47-51
18. McNamara JJ, Paulson DL, Urschel HC. Hiatal hernia and gastroesophageal reflux in children. Pediatrics 1969;43:527
19. Vos A, Borema I. Surgical treatment of gastroesophageal reflux in infants and children. J Pediatr Surg 1971;6:101-5
20. Shapiro GG, Christie D. Gastroesophageal reflux in steroid dependent asthmatic youths. Pediatrics 1979;63:207-12
21. Berquist WE, Rachelefsky GS, Kaddon M et al. Gastroesophageal reflux associated recurrent pneumonia and chronic asthma in children. Pediatrics 1981;68:29-35
22. Baer M, Maki M, Nurmien J, Turjanmaa V, Pukander J, Vesikari T. Esophagitis and findings of long-term esophageal pH recording in children with repeated lower respiratory tract symptoms. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1986;5:187-90
23. Astarita C, Gargano D, Cutajar M, Napolitano A, Marguso F, Abbate GF. Gastroesophageal reflux disease and asthma: an intriguing dilemma. Allergy 2000;55 Suppl 61:52-5.
24. Heine RG, Button BM, Olinsky A, Phelan PD, Catto-Smith AG. Gastro-oesophageal reflux in infants under 6 months with cystic fibrosis. Arch Dis Child 1998;78:44-48.
25. Bouchard S, Lallier M, Yazbeck S, Bensoussan A. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux: when is a pH study indicated? J Pediatr Surg 1999;34:1053-6
26. Herbst JJ, Meyers WF. Gastroesophageal reflux in children. In: Advances in Pediatrics, Year Book Med Publ., Chicago, 1981, pp.159-86
27. Ramenofsky ML, Leape LL. Continuous upper esophageal pH monitoring in infants and children with gastroesophageal reflux, pneumoniae, and apnea. J Pediatr Surg 1981;16:374-78

28. Orenstein SR. Controversies in pediatric gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14:338-48
29. Arasu TS, Wyllie R, Fitzgerald JF, Franken EA, Siddiqui AR, Lehman GA et al. Gastroesophageal reflux in infants and children- comparative accuracy of diagnostic methods. *J Pediatrics* 1980;96:798-803
30. Sutphen JL. Pediatric gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1990;19:617-629
31. Shay SS, Abrev SH, Tsuchida A. Scintigraphy in gastroesophageal disease: A comparison to endoscopy, LESp, and 24-hour pH score, as well as to simultaneous pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1094-101
32. Sondheimer JM. Gastroesophageal reflux: update on pathogenesis and diagnosis. *Pediatr Clin North Am* 1988;35:103-116
33. Vandepias Y, Sacre-Smith L. Continuous 24-hour esophageal pH monitoring in 285 asymptomatic infants 0-15 months old. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987;6:220-24
34. Ng SCY, Quak SH. Gastroesophageal reflux in preterm infants: Norms for extended distal esophageal pH monitoring. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:411-4.
35. Westra SJ, Derkx HH, Taminiau JAJM. Symptomatic gastroesophageal reflux: Diagnosis with ultrasound. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19:58-64
36. Ravelli AM, Milla PJ. Detection of gastroesophageal reflux by electrical impedance tomography. *J Parenteral Gastroenterol Nutr* 1994;18:205-13.
37. Tolia V, Calhoun J, Kuhs L et al. Randomized, prospective, double-blind trial of metoclopramide and placebo for gastroesophageal reflux in infants. *J Pediatr* 1989;115:141-45
38. Tucci F, Resti M, Fontana R, Novembre E, Lami CA, Vicrucci A. Gastroesophageal reflux and bronchial asthma: Prevalence and effect of cisapride therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:265-70
39. Franco MT, Salura G, Terrin G, ve ark. Lansoprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease in childhood. *Dig Liver Dis* 2000;32:660-6.
40. Spitz L, Kirtane J. Results and complications of surgery for gastroesophageal reflux. *Arch Dis Child* 1985;60:743-47
41. Byrne WJ, Euler AR, Ashcraft E, Nash DG, Seibert JJ, Golladay ES. Gastroesophageal reflux in the severely retarded who vomit: Criteria for and results of surgical intervention in twenty-two patients. *Surgery* 1982;91:95-98
42. Leape LL, Romenofsky ML. Surgical treatment of gastroesophageal reflux in children. *Am J Dis Child* 1980;134:935-38
43. Dedinsky GK, Vane DW, Black T, Turner MK, West KW. Complications and reoperation after Nissen fundoplication in childhood. *Am J Surg* 1987;153:177-83
44. DaDalt L, Mazzoleni S, Montini G, Donzelli F, Zacchello F. Diagnostic accuracy of pH monitoring in gastroesophageal reflux. *Arc Dis Child* 1989;64:1421-26
45. Özen H. Kronik / tekrarlayan solunum sistemi semptomları olan çocuklarda gastro-özofageal reflü: uzun süreli özofageal pH monitorizasyonu ile değerlendirme. *T Klin Gastroenterohepatoloji* 1995; 6:8-15.
46. Carre J. The natural history of the partial thoracic stomach (hiatal hernia) in children. *Arch Dis Child* 1959;34:344-8
47. Treem WR, Davis PM, Hyams JS. Gastroesophageal reflux in the older child: presentation, response to treatment and long-term follow-up.

Çocuklarda dilate kardiyomiyopati

Dr. Sema Özer

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Kardiyoloji Ünitesi Profesörü

Dilate kardiyomiyopati (DKM) kardiyak genişleme ve sistolik fonksiyon bozukluğu ile karakterize bir kalp kas hastalığıdır. İnsidansı 2-8/100.000, prevalansı 36.5 /100.000 dur ve mortalite 5 yaşın altında %20-60'tır.

Siyah ırkta ve erkeklerde daha siktir ve yaşam süresi daha kısadır.

ETYOPATOGENEZ

1. Ailevi ve genetik faktörler
2. Viral miyokardit
3. İmmunolojik anormallikler
4. Proinflamatuvar sitokinler
5. Diğer potansiyel nedenler
6. Sempatik sinir sistemi anormallikleri başlıca mekanizmalar olarak kabul edilmektedir.

1. Ailevi ve genetik faktörler

1992'den önce DKM patogenezinde kalıtsal faktörler tam olarak bilinmiyordu. Aile öyküsü DKM'li hastaların yalnızca %6-8'inde saptanmıştır. İdiyopatik (İDKM)'nin patogenezinde genetiğin önemi 1.derece akrabaların ekokardiyografik incelemeleri sonucunda ortaya çıkmıştır. Birçok ailede normal sistolik fonksiyona karşın sol ventrikül genişliği (%20) saptanmıştır. İtalya'da yapılan bir çalışmada 350 İDKM'li hastanın 281 akrabası (60 aile) incelendiğinde genç yaş ve daha yüksek ejeksiyon fraksiyonu (EF)'nin, ailevi DKM'li hastaları sporadik DKM'li hastalardan klinik olarak ayırmada önemli olduğu vurgulanmış ve genetik geçiş tipleri belirlenmiştir: 1. Otozomal dominant (%56), 2. Otozomal resessif (%16) (kötü prognoza karakterize) 3. X'e bağlı (%10) (dystrophin geninin çeşitli mutasyonları sonucu) 4. Yeni otozomal dominant

(%7.7) (subklinik iskelet kas hastalıkları ile birlikte) 5. Ailevi DKM ile birlikte iletim defektleri (%2.6) 6. Seyrek sınıflandırılmayan (%7.7). Ailevi kardiyomiyopatide genotipte heterojenite, geçişlerde değişik örnekler, kardiyak otoantikörlerin değişken sıklığı ve moleküler genetik veriler hastalığın multiple genlere ve patogenetik mekanizmalara bağlı olduğunu göstermektedir.

Çalışmalar ailevi sıklığın %20-25 olduğunu göstermiştir. Ancak ailevi DKM sıklığının %35-48 kadar yüksek olabileceği düşünülmektedir.

2. Viral miyokardit

Subklinik viral miyokarditin otoimmün reaksiyona ve DKM'ye sebep olduğu düşüncesi yaygın olmakla birlikte tam olarak kanıtlanamamıştır. Miyokarditli hastaların ancak %15'inde DKM gelişir. DKM'li hastaların %10'u veya daha azında endomiyokardiyal biyopsi ile miyokardit saptanmıştır. DKM'de viral antikör titrelerinde artış, virusa özgü RNA dizilişi ve viral partiküller görülür ancak polimeraz zincir reaksiyonu genellikle görülmez.

3. İmmunolojik anormallikler (Otoimmünite)

DKM'ye özgü immunolojik mekanizma henüz aydınlatılamamıştır. Hümorale ve hücreli immünite anormallikleri saptanmıştır. Özgül HLA Class II antijenleri, özellikle DR 4'un görülmesi immunolojik anormallığı düşündürmektedir.

Ağır zincirli miyosin, beta adreno reseptör muskarinik reseptör, laminin ve mitokondrial protein gibi çeşitli antijenlere karşı dolaşan antimiyo-kardiyal antikörler gösterilmiştir. Saptanan antikörler miyokard hasarının nedeninden çok sonucu da olabilir. Pittsburgh'da yapılan bir çalışmada kalp transplantasyonuna giden 3 İDKM'li hastada miyokard, lenf ve timik doku örnekleri alınmış ve bir süperantijenin

tetiklediği immun cevap gösterilmiştir.

DKM'de çeşitli T hücrelerinde anormallikler (sitotoksik T hücreleri, supressor T lenfositleri ve naturel killer hücreler) saptanmakla birlikte humoral ve hücrel immunitenin patogenezdaki rolü henüz bilinmemektedir. T hücreleri aktive olmuş makrofajların birikimi ile hasar yapabilir. Antikor mediated sitoliz, miyokardit şüphelenen hastaların %30'unda bulunmuş ve 19 hastanın 18'inde viral infeksiyon (coxsacki virus B, influenza A, kabakulak) saptanmıştır. "Defektif hücre mediated immünite", miyokardit ve DKM'de gösterilmiştir.

Kardiyak fonksiyon bozukluğunda anti-adenine nükleotid translocator (Anti-ANT) antikorları saptanmış, miyokarditte ise yeni otoantikorlar (dihyrolipoamide dehydrogenase ve sarcomerespecific creatine kinase) bildirilmiştir.

Natural killer (NK) hücreleri miyokardit patogenezinde önemli rol oynar. NK hücreleri indirekt bir modülatör olan interferon ile aktive olarak miyokard hasarına sebep olmaktadır.

4. Proinflamatuvar sitokinler

Sitokinler, antikor üretiminin düzenlenmesi ve self toleransın temelinde rol oynarlar. Miyokardda sitokinlerin lokal sekresyonu inflamasyonun devam etmesine neden olabilir. Sonuçta sekonder fibrosis ve DKM gelişebilir.

DKM'de tümör nekrosis faktör-alfa (ve tümör nekrosis faktör-alfa converting enzim) saptanmış ve kontraksiyon bozukluğuna neden oldukları düşünülmüştür. Ayrıca vazokonstriktör bir peptid olan endotelinin DKM'li hastalarda artmasının konjestif kalp yetersizliğine ve vasküler tonusta artmaya sebep olabileceği düşünülmüştür.

5. Diğer potansiyel nedenler

Endokrin anormallikler (kimyasallar ve toksinler)

Mikrovasküler hiperaktivite (spazm sonucunda miyosellütler nekroz ve skarın olduğu ve kalp yetmezliği geliştiği düşünülmektedir)

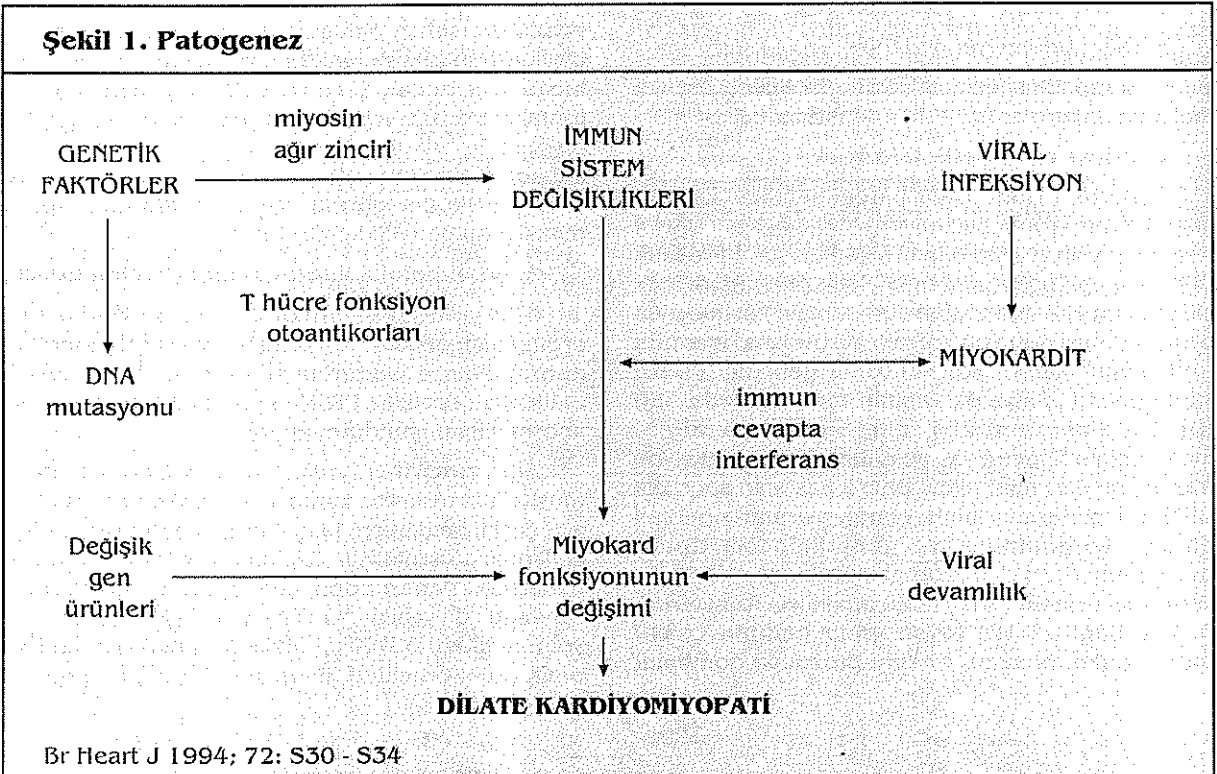
Programlı hücre ölçümü - (apoptosis) (DKM ve aritmojenik sağ ventrikül displazinde saptanmıştır.)

Alkol, kokain, HIV infeksiyonu, metabolik anormallikler, antikanser ilaçları (doxorubicin)

6. Sempatik sinir sistemi anormallikleri

DKM'de görülen çeşitli sempatik sinir sistemi anormalliklerinin sebepten çok sonuç olduğu düşünülmektedir. Beta adrenoreseptörlerin kontraktıl aparatı stimüle etme yetenekleri DKM'de inhibe olmakta ve kontraktilite fonksiyonu bozulmaktadır. DKM'de kontraktilite fonksiyonunun bozulmasının hücrel düzeydeki nedeni henüz bilinmemektedir. Patogenez Şekil 1'de özetlenmiştir.

Şekil 1. Patogenez



DKM nedenleri

Çeşitli yaş gruplarında hastaların %2-15'i miyokardit (biyopsili), %85-90'i idiyopatiktir. 2 yaş altında ise %45 miyokardit, %25 endokardiyal fibroelastosis (EFE) ve %30 idiyopatiktir. DKM nedenleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: DKM nedenleri**Genç**

- Miyokardit (infektif/toksik/immün)
- Carnitine eksikliği
- Selenyum eksikliği
- Anormal koroner arterler
- Arteriyovenöz malformasyonlar
- Kawasaki hastalığı
- Endokardiyal fibroelastosis
- Non-compacted miyokard
- Calcium eksikliği
- Ailevi İDKM
- Barth sendromu

Ergen / erişkin

- Ailevi İDKM
- X'e bağlı (Becker, Duchenne musküler distrofileri)
- Alkol
- Miyokardit (infektif/toksik/immün)
- Taşikardiyomyopati
- Mitokondriyal
- Aritmojenik sağ ventriküler kardiyomyopatisi
- Eosinofilik (Churg Strauss sendromu)
- İlaçlar-antrasiklinler
- Peripartum
- Endokrin
- Nutrisyonel – thiamine, carnitine eksikliği, hipofosfatemi, hipokalsemi.
(HIV, hepatit C, clozapine)

Heart 2000; 84: 106-112

Bilinen nedenler dışlandığında hastaların %50'sinde varılan tanı idiyopatik DKM'dir. %20-25'i ailevidir. Ailevi DKM 20 yaşın altında %5-10 oranında bildirilmiştir.

PATOLOJİ

Makroskopik bulgular: Dört kalp boşluğunda genişleme (ventriküller atriyumlardan daha geniş), ventrikül apekslerinde trombus ve bazı ailevi hastalarda sağ ventrikül tutulumu şeklindedir.

Histolojik bulgular: Interstisyel ve perivasküler fibrosis (özellikle sol ventrikül subendokardında), küçük nekroz alanları ve hücre infiltrasyonudur. Histolojik olarak viruslar, immunolojik, histokimyasal, morfolojik, ultrastrüktürel veya mikrobiyolojik belirleyiciler gösterilememektedir.

PATOFİZYOLOJİ

Organ, hücre ve moleküler düzeyde incelenmiştir (Tablo 2).

Tablo 2: Patofizyoloji**1. Organ Patofizyolojisi**

- Kardiyak genişleme ve duvar gerginliğinde artma
- Hücre dışı matrix'in yeniden yapılanması (remodeling)

2. Hücre Patofizyolojisi

- Miyosit hipertrofisi
- Miyosit ölümü

3. Moleküler Patofizyoloji

- Moleküler genetik
- Yetersiz güç taşınımı (Ailevi DKM)

Organ Patofizyolojisi

Kardiyak genişleme ve duvar gerginliğinde artma: Kardiyak performans; ön yük, ard yük, kasılma ve kalp hızı ile tanımlanır. Normal kalp fizyolojik gereksinimlere genişleme ve hipertrofi ile cevap verebilir. Frank-Starling yasasına göre artmış ön yük doku perfüzyonunu karşılamak için artmış kardiyak debi ile sonuçlanır.

DKM'de ise bu cevap yetersizdir ve uyumsuz bir genişleme vardır. Bu genişlemenin miyosit fonksiyon bozukluğuna verilen ilk adaptif cevap mı yoksa ventriküllerin yeniden yapılanmasının sonucu mu olduğu henüz bilinmemektedir. Her iki durumda da duvar kalınlığı artmaksızın oluşan genişleme duvar geriliminde artmaya (La Place yasası) ve miyokardın oksijen arz ve talebinde uyumsuzluğa yol açar. DKM'de arka duvar kalınlığında azalma kötü prognozu gösterir. Duvar geriliminin önemi büyüme hormonu verilmiş DKM'li hastalarda yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Sol ventrikül arka duvar kalınlığında artma, kardiyak boşluklarda azalma ve sistol sonu duvar geriliminde azalma yararlı özellikler olarak belirtilmiştir.

DKM'li hastalarda göğüs radyografisinde kardiyotorasik oranda artış mortalitenin habercisidir. Ailevi DKM çalışmalarında asemptomatik akrabalarda %9-20 oranında sol ventrikül genişlemesi saptanmış

ve bu durumun sistolik fonksiyonlar bozulmadan önce geliştiği gösterilmiştir.

Hücre dışı matriks'in yeniden yapılanması:

Kardiyak miyositler total miyokard hücrelerinin 1/3'nü oluştururlar ve kalbin normal fonksiyonunda başlıca rolü oynarlar. Miyokard hücrelerinin kalan kısmını ise fibroblastlar, vasküler düz kas ve endotelial hücreler oluşturur ve bu hücreler miyositlerin tersine çoğalma kapasitelerini korurlar.

Hücre dışı matriks kollagen, fibronektin ve laminin gibi konnektif doku proteinlerinden oluşur. Bu proteinler kardiyak yapıyı ve miyosit sıralanışını sağlayan bir iskelet görevi yaparak miyositler tarafından oluşturulan mekanik enerjinin iletilmesini sağlar. DKM'de yeniden bir yapılanma ile interstisyel fibrosise bağlı olarak miyokard kitlesi artar, ventriküller genişler ve sıralı miyositlerin dizilişinin bozulması ile duvar incelir.

Angiotensin-converting enzim (ACE) inhibitörleri ve beta reseptör blokerleri uyumsuz ventriküller yeniden yapılanmayı geciktirerek veya tersine çevirerek kalp yetmezliğini düzeltirler.

Hücre Patofizyolojisi

Miyosit hipertrofisi: İskemi veya artmış ardyüke bağlı kalp yetmezliğinde kalpte hipertrofi, miyokard performansını koruyan uyumlu bir cevaptır. DKM'de kalp yetmezliğine hipertrofik cevap yetersiz görünmektedir. Bununla birlikte interstisyel kollagen tabakalarındaki artışa bağlı olarak miyokard kitlesi artar. Yaşayan miyositlerde kompensatuvar bir hipertrofi olmakla birlikte miyosit ve miyofibrillerin birlikte yokolduğu da gösterilmiştir. Sonuç olarak miyosit yokoluşunun devamı, kalp boşluklarında genişleme ve duvar kalınlığında incelemeye neden olur.

Miyosit ölümü: Kardiyak miyositlerin global kaybindan sorumlu mekanizmalar; apoptosis (programlı hücre ölümü), otoimmünite, mikrovasküler fonksiyon bozukluğu ve yetersiz güç taşınımıdır. Apoptosis'te hücre düzenli olarak kendisini tahrib eder ve inflamatuvar bir cevap oluşturmaz. Nekrotik miyosit ölümleri ile oluşan nekroz kardiyak troponin I'nin kanda artması ile kanıtlanabilir, yüksek sensitivite ve spesifitesi gösterilmiştir. Apoptotik ve nekrotik miyosit ölümü ilerlemiş DKM'nin hem insan hem de hayvan modellerinde gösterilmiştir. Hastalığın presemptomatik döneminde hücre ölümünün rolü bilinmemektedir. Ailevi DKM'li hastaların asemptomatik akrabalarındaki çalışmalar erken hücre ölümünün olduğunu göstermiştir. İzole sol ventrikül genişlemesi olan kişilerde erken ailevi DKM görüldüğü ve apoptotik aktivitenin arttığı saptanmıştır.

DKM'nin erken tanısında kümülatif hücre ölçümü ve miyosit eksikliği önemli ise, hücre kaybını

önlemeye yönelik etkin tedavi stratejilerine gereksinim olacaktır.

Moleküler Patofizyoloji

Moleküler genetik: Aile, gen harita çalışmalarında DKM'nin çeşitli kromozom lokusları ve genetik heterogenitesi gösterilmiştir. Sıklıkla otozomal dominant kalıtım gösterir. Çeşitli çalışmalarda 6. kromozomda insan lökosit antijenlerinden HLA-DR4 ve HLA-DQB1 lokuslarının DKM için genetik belirleyici olabileceği vurgulanmıştır. Otozomal dominant ailevi DKM'li çocuklarda 1,2,9,10 ve 15. kromozomlar üzerinde 6 gen belirlenmiş ve bu genlerden yalnızca biri (actin) ayırddilebilmiş ve mutasyonları gösterilebilmiştir. Genlerdeki mutasyonlar ailevi DKM'ye neden olduğu gibi sporadik veya ailevi DKM'nin gidişini de değiştirebilir. Bu değişiklikler DNA polimorfizmi olarak adlandırılır ve DKM'li hastalardaki ölüm riskini artırır. X'e bağlı DKM'de ise 21. ve 28. kromozomlar üzerinde 2 gen lokalize edilmiştir. Birincisi 21. kromozom bandında dystrophin genidir. Dystrophin geninin anormallikleri Duchenne ve Becker müsküler distrofilerinden sorumlu tutulmuştur. İkincisi ise 28. kromozom bandında tafazzin genidir. Tafazzin geni Barth sendromu ve sol ventrikül "non compaction" ından sorumlu tutulmuştur.

Son yıllarda ailevi ve sporadik DKM'lerde Δ - sarcoglikan genine ait mutasyonlar tanımlanmıştır.

Mitokondrial DNA mutasyonları DKM'li hastaların %22'sinde saptanmıştır. Miyokard respiratuvar enzimlerinden cytochrome C oxidase'da azalma gözlenmiştir. Enzim eksikliği fazla olmayan hastalar Coenzyme Q10, thiamine, prednison ve vitaminler gibi metabolik aracı faktörlerle tedavi edilebileceğinden kalp transplantasyonu öncesinde miyokard DNA mutasyonlarının araştırılması gerekir. Çocuk ve erişkin idiyopatik DKM'lerinde spesifik heterojen mitokondriyal anormallikler sık, daha yaşlı hastalarda ise mitokondrial DNA delesyonları ve multiple enzim aktivitelelerinde defekt daha fazladır.

Ayrıca transfer RNA ve yapısal genlerde çok miktarda mitokondriyal DNA değişiklikleri vardır. Bu mutasyonların KM patogenezinde önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Yetersiz güç taşınımı: Actin-miyosin interaksyonu tarafından üretilen güç, miyositler ve miyositlerle hücre dışı matrix arasındaki sarkomerlere geçer. Kompleks bir protein ağı bu gücü geçirmektedir. Dystrophin ve actin DKM genleri tarafından kodlanan iki proteindir. Coxsackie virusu tarafından salınan bir proteolitik enzim dystrophini parçalar, güç geçişindeki defekt sonucu düzensiz myosit kasılması ve miyosit ölümü oluşur. Dystrophin hem iskelet

hem de kalp kasında gösterilmiştir ve dystrophin genindeki mutasyonlar iskelet miyopatisi ile birlikte DKM'ye sebep olabilir. Duchenne musküler distrofisinde, iskelet miyopatisinin patogenezi dystrophin eksikliğidir ve sonuçta kas dejenerasyonu ve miyosit ölümüne neden olur. Artmış mekanik gerilim ve hızlı hücre ölümü sonucu hastalığın erken döneminde yaz aylarında artmış creatine kinase düzeyleri, ayrıca asemptomatik kadın taşıyıcılarda egzersizden sonra daha yüksek miyogloblin düzeyleri saptanabilir. Duchenne distrofisinde iskelet ve kalp miyopatisinin moleküler ve selüler patogenezi olasılıkla aynıdır. Mekanik gerilime bağlı hızlı hücre ölümü DKM için yaygın bir patojenik mekanizma ise kalbin iş gücünü azaltmak için tedavide inotropların başarısızlığı ve ACE inhibitörlerinin ve beta reseptör blokerlerinin başarısı bu mekanizma ile açıklanabilir.

KLİNİK BULGULAR

Semptomlar

Yetersiz kardiyak debi ve pulmoner venöz konjesyona bağlı olarak büyük çocuklarda nefes darlığı, egzersiz intoleransı, fulminan akciğer ödemi, süt çocuklarında takipne, dispne, huzursuzluk, beslenme güçlüğü görülür.

Bulgular

Kalp yetmezliği bulguları (%70-80) vardır.

Takipne, taşikardi, düşük kan basıncı, hırıltılı solunum, wheesing, interkostal çekilmeler, periferik nabızlarda zayıflama, nabız basıncında daralma ve sağ ventriküler lift belirgindir. PA basıncının artmasına bağlı 2. kalp sesinin pulmoner komponenti artmıştır.

Gallop ritmi (3. kalp sesi) duyulur.

Sekonder mitral yetmezliği üfürümü (mitral anulus dilatasyonuna veya papiller kas fonksiyon bozukluğuna bağlı) vardır.

Karında distasyon, hepatomegali, asit, soğuk ekstremite gözlenir.

Büyük çocuklarda sistemik konjesyona bağlı boyun venlerinde dilatasyon ve periferik ödem sıklıkla saptanır.

TANISAL ÇALIŞMALAR

Radyografi

Göğüs filminde kardiyomegali (sol atriyum ve sol ventrikülide genişleme) pulmoner venöz konjesyon - pulmoner ödem, sol akciğerde atelektazi (geniş sol atriyumun sol ana bronşa basısı sonucu), plevral efüzyon saptanır.

EKG

Sinus taşikardisi, nonspesifik ST-T dalga değişiklikleri, sol ventrikül hipertrofisi, sol ve sağ

atriyumda genişleme, sağ ventrikül hipertrofisi, DI ve aVL'de sol koroner arterin pulmoner arterden çıktığını gösteren derin Q dalgaları görülür.

Holter

%46 oranında aritmi (atriyal veya ventriküler) saptanmıştır. Taşiaritmilere bağlı DKM'lerde kardiyomegali, kronik veya çok sık aritmiler (incessant SVT, atriyal fibrilasyon veya flutter, incessant VT) görülebilir.

Kalp hızı değişkenliği (HRV)

DKM'nin klinik yönlendirilmesinde kullanışlı ve erken bir yöntemdir. Hastalığın ağırlığı ile birlikte HRV azalır.

İki normal vuru arasındaki cycle uzunluğunun standart sapması (SDNN) < 50 ms olan olgularda ilerleyici kalp yetmezliği gelişme riski artar.

Egzersiz testi

Kalp transplantasyonuna gidecek hastaların seçiminde yararlı olabilir.

Viral çalışma

Virus, periferik kan, feçes ve idrarda genellikle ayırdedilemez.

- Miyokarddan alınan virus kültürlerinde miyokardite özgü nötralizan antikordarda artma veya enteroviruslara karşı özgül Ig M antikordalarının gösterilmesi geçirilmiş infeksiyonun kanıtı olarak kabul edilebilir.
- Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) viral genomun spesifik kısımlarını ayırır ve son derece sensitif ve spesifiktir. PCR analizleri periferik kandan çok trakeal aspirasyon sıvısında viral genomu gösterebilir. PCR yöntemi endomiyokardial biyopsi gereksinimini azaltmaktadır.
- Miyokard doku örneklerinde insitu hibridizasyon çalışmaları özellikle coxsackie virusu için yapılmış fakat güçlüğü nedeniyle kullanışlı olmamıştır.

İdrar ve kan incelemeleri

- İdrarda; organik ve aminoasitler (özellikle 3. methylglutaconic aciduria-Barth sendromu) araştırılır.
- Kanda; lactate, calcium, magnesium, üre nitrojeni, creatinin, elektrolitler, carnitine düzeyleri saptanır.

Moleküler analizler

Dystrophin ve G4,5 mutasyonları spesifiktir. Carnitine membran transportunda anomalilere neden olan enzim eksiklikleri saptanabilmektedir.

Radyonüklid çalışmalar

Sol ventrikülde genişleme ve EF'de azalma saptanır. Gallium-67 citrate ile inflamatuvar değişiklikler gösterilebilir. Radyonüklid yöntemler tanı ve tedavide yeterince sensitif ve spesifik değildir.

Miyokard perfüzyon sintigrafisi iskemik-dilate KM ayırıcı tanısında yararlıdır.

Kalp kateterizasyonu

Sol koroner arter anatomisini belirlemek, endomiyokardiyal biyopsi ile etyolojiyi saptamak, lizozomal depo hastalığını göstermek, kalp transplantasyonundan önce hemodinamiği değerlendirmek amacıyla yapılabilir.

Kalp kateterizasyonunda sol ventrikül diyastol sonu basıncı, sol atriyum basıncı ve pulmoner wedge basıncı artmış, kardiak debi azalmıştır. Anjiyografi ile geniş ve kasılması zayıf sol ventrikül, koroner arter çıkışları, mitral yetmezliği (MY) ve trikuspid yetmezliği (TY) gösterilir.

Sol ventrikülde trombus varsa kateter emboli nedeniyle kontendikedir. DKM'de kalp kateterizasyonu ciddi aritmilere neden olabilir.

Endomiyokardiyal biyopsi (EMB)

DKM'de kesin örnekler bulunmadığı için etyolojiyi saptamada rutin biyopsinin değeri sınırlıdır, çünkü inflamatuvar kardiyomyopatilerde bile seyrek olarak yardımcıdır. Biyopside miyosit hipertrofisi ve lenfosit infiltrasyonu olmaksızın fibrosis görülür. KM'li hastaların %10'undan azında biyopsi ile spesifik etyolojik tanı elde edilmiş, tedavi edilebilen hastalık ise %2 den az bulunmuştur. Ayrıca biyopsi spesimenlerinin değişik yorumları söz konusudur. Miyokardan alınan biyopside histolojik muayene ve mitokondrial ve infiltratif hastalıklar için PCR analizi yapılır (Tablo 3).

Miyokardit için mononükleer hücre infiltrasyonu diagnostiktir. Olguların %80'inde kesin tanı için 17 veya daha fazla spesimen gerekmektedir. Biyopsi mitokondrial ve infiltratif hastalıklar ile miyokarditi histolojik olarak ve PCR tekniği ile saptamak amacı ile yapılabilir.

Viral infeksiyonu saptamak için daha yeni immunohistokimyasal ve moleküler biyolojik teknikler (polimeraz zincir reaksiyonu veya hibridizasyon teknikleri) gereklidir.

Ekokardiyografi

M-mode ekokardiyografi: Sol ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu çaplarında vücut yüzey alanına göre indekslendiğinde artış, sol atriyumda genişleme saptanır. Genişlemiş sol ventrikülün septal ve arka duvar hareketleri azalmış fakat duvar kalınlıkları

Tablo 3: İDKM'de önerilen laboratuvar testleri

İDKM'DE ÖNERİLEN TESTLER:

- Eritrosit sedimentasyon hızı
- Creatine kinase
- Viral seroloji (akut dönemde)
- Böbrek fonksiyon testleri
- Karaciğer fonksiyon testleri / calcium
- Serum ferritin, demir / transferrin
- Tiroid fonksiyon testleri
- Kalp kateterizasyonu ve koroner anjiyografi
- Kan
 - otoantikolar
 - carnitine
 - lactate / pyruvate
 - selenyum
 - pyruvate
 - acyl carnitine profili
 - ilaç taraması
 - kırmızı hücre transketolase (beri beri)
 - infeksiyon taraması (HIV/hepatit C, enteroviruslar)
- İdrar
 - organik asit / amino asit
- İskelet kas biyopsisi
- Endomiyokardiyal biyopsi

normaldir. Sol ventrikülün sistolde azalmış kontraksiyonu sonucu sistolik fonksiyonlarda (ejeksiyon fraksiyonu=EF, kısalma fraksiyonu=KF, atım hacmi ve kardiak debi) azalma gözlenir. Sol ventrikül diyastol ve sistolü arasında çok az fark vardır. Sol ventrikül preejeksiyon periyodunun ejeksiyon zamanına oranı (PEP/VET) artmıştır. Erken atriyal sistolü ve uzamış diyastolik pause'ı izleyerek mitral kapağın anormal kapanışı vardır ve diyastolde mitral kapağın interventriküler septuma doğru hareketi sonucu anterior mitral kapak leaflet düzeyinde mitral E noktası-septum aralığında artma saptanır.

İki boyutlu ekokardiyografi: Sol atriyum ve sol ventrikülde genişleme, global olarak kalp kasılmasında azalma görülür. Sol ventrikül genişlemesi kısa eksende uzun eksenden daha belirgindir ve sol ventrikül sferiktir. Sol ventrikül duvarlarında global hipokinezi ve sol atriyum ve sol ventrikülde spontan ekokardiyografik kontrast veya intrakaviter "smoke" adı verilen girdaplar görülebilir.

Invitro çalışmalar "smoke" in kırmızı küre-plazma protein interaksyonu olduğunu ve düşük akımda kırmızı küre agregasyonuna bağlı olduğunu düşündürmektedir. Bu hastalarda trombus sıklığı yüksektir. İDKM'li çocukların %23'ünde intrakardiyak trombus saptanmıştır.

Parasternal kısa ekseninde sol koroner arterin aortadan çıktığı gösterilmelidir.

Sık olarak mitral kapağın yetersiz kapanışı veya papiller kas disfonksiyonu görülür. Genellikle bu bulgu mitral yetmezliği (MY) ile birlikte görülür. Başlıca sağ ventrikülün tutan sağ ventrikül kardiyomiyopatisinde sağ ventrikül volum yüklenmesi saptanır. Uhl's anomalisi ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır, bu anomalide; sağ ventrikül displazisi veya miyopatisi saptanır. Hastalarda belirgin sağ ventrikül genişlemesi vardır.

Doppler ekokardiyografi: Sol atriyum ve sol ventrikülün genişlemesi sonucu aort kökü ve mitral ring genişler ve her iki kapakta yetmezlik gelişir. Continuous Doppler kayıtlarında miyokard kasılmasının azalması sonucu sol ventrikül basıncının sistolde yavaşça yükselmesi nedeniyle mitral kapakta midsistolden geç sistole kadar peak akım hızı gözlenir. Sol ventrikül basıncının isovolemik kasılma dönemi içindeki değişim hızı, dp/dt, sol ventrikül kasılmasını gösteren bir indekstir. İsovolemik kasılma sırasında sol atriyum basınç değişikliği olmadığı için bu dönemdeki MY akım hızı değişiklikleri dp/dt oranını gösterir. Normalde dp/dt oranı 1200 mmHg/s veya daha fazladır. Düşük kardiyak debi nedeniyle peak aort akım hızı azalır. Pulsed Doppler kayıtlarında mitral kapakta sol ventrikülün diyastolik doluş anormallikleri sonucu anormal mitral akım örneği gözlenir. Belirgin MY olmayan kompanse hastalarda normale yakın atım volümü nedeniyle azalmış relaksasyon örneği (peak erken doluş akım hızında artma-yüksek E, peak geç doluş akım hızında azalma-alçak A, E/A oranında azalma)saptanır. Belirgin MY olan dekompanse hastalarda azalmış atım volümü nedeniyle restriktif örnek (peak erken doluş akım hızında azalma-alçak E, peak geç doluş akım hızında artma-yüksek A, E/A oranında artma) görülür. Sonuncu restriktif patern kötü prognozu gösterir, yanlışlıkla "pseudonormalization" paterni olarak yorumlanabilir.

Diyastolik doluş değişkenlerinden decelerasyon zamanı (DT) çok önemlidir. Daha kısa DT daha restriktif diyastolik doluşu gösterir ve kötü prognoz ile birlikte görülür. Kalp yetmezliği tedavi edilen hastalarda diyastolik doluştaki restriksiyon azalır ve DT artar. Reversibl restriktif doluş örneği olan hastalarda prognoz çok iyidir. Tedaviye karşın restriktif diyastolik örnek sürerse mortalite riski yüksektir ve transplantasyon gündeme gelmelidir.

TY 3 m/s'den fazla olan hastalar genellikle restriktif diyastolik doluş örneği gösterir ve bu hastalarda kalp yetmezliği sıklığı yüksektir ve prognoz kötüdür.

Kardiyak debinin düzenlenmesinde diyastolik doluş çok önemlidir. PR intervali 200 ms'den fazla olan hastalarda atriyal kasılma erken diyastolik doluştan önce tamamlanır. PR intervali 60-100 ms arasında olan hastalarda ise atriyum ve ventriküller aynı anda kasılabilir. Bu nedenle pacemaker uygulamaları ile PR intervali optimize edilebilir ve Doppler izlemi ile kardiyak debinin arttığı ve hastanın semptomlarının düzeldiği gösterilmiştir.

TEDAVİ

Tedavi düşük kardiyak debiye, sıvı retansiyonuna ve yeterli perfüzyon basıncını sağlamak için nörohormonal aktivasyon sonucu gelişen artmış vasokonstriksiyona yöneliktir.

FARMOKOLOJİK TEDAVİ

Farmakolojik tedavide kullanılan ajanlar Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4: Farmakolojik Tedavi

Inotropik ajanlar
Sempatomimetikler
Dopamine, dobutamine, epinephrine
Bipyridine derivelere
Amrinon, milrinone
Digoxin
Diüretikler
Furosemide
Spironolactone
Vasodilatör ajanlar
Nitroprusside, hydralazine
ACE inhibitörleri (captopril, enalapril)
Beta adrenerjik reseptör blokörleri (Carvedilol, bisoprolol, metoprolol)
Diğer ajanlar
Kalsiyum antagonistleri (?)
Antiaritmikler
Antikoagulanlar (heparin, warfarin, aspirin, dipridamol)
Carnitine
Coenzyme Q10
Immunosupresörler (steroidler, cyclosporine, azathioprine)
Atriyal natriuretik peptit
Sitokin antagonistleri (TNF- α antagonistleri)
Endotelin
Büyüme hormonu
L-tiroksin
İmmünomodülasyon

Digoxin

Ventrikül kasılmasını geliştiren başlıca uzun süreli ilaçtır. Na^+ - K^+ ATP ase pompasını bloke ederek hücre içi sodyum ve kalsiyum konsantrasyonunun artmasına neden olmaktadır. Ayrıca santral sinir sisteminin sempatik tonusunu azaltarak taşikardiyi azaltır ve ventrikülün daha etkili doluşunu sağlar. İnflamasyonlu miyokarda ventriküler aritmiye sebep olabilir.

Diüretikler

Furosemide elektrolit geri emilimini bloke ettiği için serum potasyum düzeyleri kontrol edilerek yaygın olarak kullanılmaktadır. Diğer potent diüretiklerden spironolactone, kalp yetmezliği patofizyolojisinde önemli rol oynayan ve bir mineralokortikoid olan aldosteronun antagonistidir. Erişkinlerde böbrek fonksiyon bozukluğu ve hiperpotasemi bildirilmiş, ancak NYHA sınıfını yükseltmiş mortaliteyi azaltmıştır.

Vasodilatör ajanlar

Nitroprusside ve hidralazine periferik damarları genişleterek ardyükü azaltır, kardiyak debiyi artırır ve dolu basıncını azaltır. Uzun süreli nitroprusside kullanımı cyanide birikimine, hidralazine kullanımı ise lupus benzeri bir reaksiyona neden olabilir.

ACE inhibitörleri ve Beta blokerler

Kalp vücudun metabolik gereksinimlerini karşılayamaz hale geldiğinde kalp debisi ve doku perfüzyonunu desteklemek için başlıca 2 kompensatuvar mekanizma etkinleşir. Bu nörohormonal sistemler

1. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS)
2. Sempatik sinir sistemi (SSS)

Birbirleriyle bağlantılı olan bu sistemler periferik damar tonusu, kalp hızı ve kasılmayı arttırarak, kanın vücuttaki kritik organlara yeniden dağılmasını sağlamak için işbirliği içinde çalışırlar. Kalp yetmezliğinde nörohormonal etkileşme başlangıçta çok iyi etkide bulunmasına karşın zaman içinde kalpte zararlı bir yeniden yapılanmaya ve miyosit tahribine neden olmaktadır. Bu fizyolojik mekanizmaya dayanarak tedavi stratejileri bu nörohormonal sistemleri engellemeye odaklanmıştır.

ACE inhibitörleri

RAAS'nin anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleriyle önlenmesi son yirmi yıldır sol ventrikül fonksiyon bozukluğu tedavisinin temelini oluşturmaktadır. ACE inhibitörlerinden Captopril ve Enalapril'in hasta çocuklarda kalp performansını arttırdığı, hastanede kalış süresini ve mortaliteyi azalttığı, asemptomatik çocuklarda ise hastalığın ilerlemesini önlediği bildirilmiştir.

ACE inhibitörleri kalpte daha fazla yeniden yapılanmayı engeller. Etkilerini, dönüştürücü enzim yoluyla potent bir vasokonstriktör olan anjiyotensin II'nin sentezini azaltarak ve potent bir vasodilatör olan bradikinin yıkımını önleyerek gösterirler. Hipotansiyon, öksürük ve böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB) RAAS'yi engellemede ACE inhibitörlerine alternatif olarak kullanılabilir, ancak bu ilaçlar bradikinin metabolizmasını etkilemezler ve vasodilatasyon etkileri azdır. Sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı kalp yetmezliğinde ACE inhibitörleri yerine birincil tedavi olarak anjiyotensin II reseptör blokerlerinin kullanılmasının yararları henüz bilinmemektedir.

Anjiyotensin II Tip I (AT₁) reseptör blokerleri (Losartan) ve ACE inhibitörlerinin birlikte kullanılmasının yararını yapacak çalışmaları gösterecektir.

Beta blokerler

Deneyler katekolaminlerin, miyositler üzerine toksik (nekroz, apoptos) etkisi olduğunu, miyokardın inflamasyonu ve proinflamatuvar sitokin oluşumunu desteklediğini ve miyokard kontraktıl proteinlerinin fenotipini değiştirdiğini düşündürmektedir. Miyokarddaki bu zararlı etkiler ventrikül performansını bozar, yeniden yapılanmayı arttırır. Yeniden yapılanma ilerledikçe kalp elips şeklini kaybedip küreselleşir. Oluşan geometrik değişiklikler duvar gerilimini arttırarak MY'ne neden olur. Nörohormonal etkileşim sonucu ilerleyici ventrikül genişlemesi, pompa fonksiyonunda bozulma ile kısır döngü gelişir.

Negatif inotropik özellikleri nedeniyle beta blokerler sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı kalp yetmezliği bulunan hastalarda kontrendike olarak kabul edilirdi. Fakat başlangıçtaki olumsuz hemodinamik etkilerine karşın uzun süreli tedavide sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ve patolojik yeniden yapılanmadaki doğal ilerlemeyi geri döndürdüğü gösterilmiştir. Tedaviye düşük dozlarla başlayıp doz 2-3 haftalık aralarla arttırılabilir. 1-3 aylık süreçte ventrikül kontraktilitesini arttırmış, patolojik yeniden yapılanmayı geri döndürmüştür. Sol ventrikül boyutları ve kitlesinde azalma, eliptik şekle dönüş ve MY'de azalma gözlenir. Ventrikül fonksiyonu ve geometrisindeki bu çarpıcı değişiklikler tedavinin dozu ve süresine bağlıdır.

Beta blokerlerin semptomları, egzersiz kapasitesini, sol ventrikül fonksiyonunu düzelttiği ve yaşam süresini arttırdığını gösteren inandırıcı ve büyük boyutlu klinik çalışmalar erişkinlerde bildirilmiştir.

Etki mekanizması

1. Miyokardın oksijen gereksinimi azaltır (negatif inotropik etki)

2. Katekolaminlerin artışına bağlı miyokard hasarını azaltır.
3. Diyastolik gevşemeyi düzeltir.
4. Vasokonstriksiyonu önler (sempatik etki)
5. Miyokardın beta-adrenoseptor yoğunluğunda artış sağlar (upregulation)
6. Düşük kalp hızlarında kalsiyum tutulumunu düzeltir.
7. Postreseptör inhibitör C proteinlerini değiştirir ve/veya yeniden yapılanmayı önleyecek miyosit ve interstisyel büyümeye etki eder.

Beta adrenerjik blokerler digoxin, diüretik ve ACE inhibitörlerine ek olarak 4. ilaçtır.

Ağır KY'de kullanılmamalıdır, çünkü kalp yetmezliğini daha da ağırlaştırır.

Carvedilol (alfa-adrenoceptor blokeri ve antioksidant etkili beta-adrenoceptor blokeri)'ün son yıllarda DKM'de mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir.

Diğer ajanlar:

Kalsiyum antagonistleri

DKM'de mikrovasküler dolaşım anormallikleri ile anormal miyokardial kalsiyum tutulumu arasındaki olası ilişki nedeniyle kullanılmıştır. Miyokard depresyonu yan etkisi önemlidir. Mortaliteyi azaltmadığı gösterilmiştir.

Antiaritmikler

Antiaritmiklerin DKM'li hastalarda ani ölümü önlediği kanıtlanmamıştır. Sınıf III antiaritmikler supraventriküler aritmilerde güvenle kullanılabilir, ancak ani ölüm profilaksisinde önerilmez. Taşikardiye bağlı kardiyomiyopatilerde procainamide ve beta reseptör blokerleri negatif inotropik etkileri nedeniyle kullanılmıştır.

Antikoagulanlar

Heparin ve warfarin trombus ve kan stazi durumlarında kullanılır. Tedavi heparinle başlayıp uzun süreli olarak warfarinle sürdürülmelidir. Trombus yoksa oluşumu önlemek için aspirin veya dipridamol verilebilir.

Carnitine

Kısalma fraksiyonunu artırır. Carnitin'in iskelet kasına, fibroblastlara ve renal tübüllere transferinde belirgin azalma söz konusudur. Plazma ve iskelet kas carnitine düzeyleri düşük olan çocuklarda L-Carnitine verilmesiyle düzelme bildirilmiştir.

Coenzyme Q10 (Co Q10)

Co Q10 vücutta mitokondrilerde üretilen ve bazı yiyeceklerde (et ve deniz ürünleri) az miktarda bulunan ve yağda eriyen bir antioksidanttir. Oksidatif fosforilasyonda ve kalp kas fonksiyonunda

biyoenerjetik rol oynar. DKM'li hastaların miyokard biyopsilerinde ve kanda Co Q10 eksikliği saptanmış ve erişkinlerde yapılan çalışmalarda Co Q10 verilmesiyle miyokard fonksiyonlarında düzelme sağlanmış, EF artmıştır. Belirgin yan etki gözlenmemiştir. Çeşitli merkezlerde DKM'li çocuklarda rutin olarak kullanılmaya başlanmıştır.

İmmunosupressifler

Kronik viral miyokarditte, immunosupressiflerin nötralizan antikör yapımını baskıladığı gösterilmiştir. Steroidler, cyclosporine ve azathioprine denenmiştir.

Atriyal natriüretik peptid (ANP)

ANP, duvar gerilimine cevap olarak atriyal miyositlerden salınan, diürez ve natriürez ile vasodilatasyonu arttıran ve renin-anjiyotenin sistemini baskılayan bir endojen peptittir. ANP'in ve brain natriüretik peptid (BNP)'in diürez, vasodilatasyon, renin anjiyotensin sisteminde ve düz kas büyümesinde inhibisyon yaptıkları gösterilmiştir. ANP sistolik ve diyastolik fonksiyonları düzeltmektedir. 16 yaşındaki Japon hastaya (düşük kardiyak debili, hipomatremik, hipokloremik) sentetik bir ANP olan carperitide infüzyonu verilmiş, carperitide'in kardiyak ön yükü hipotansiyon ve taşikardi yapmadan azalttığı gösterilmiştir.

Sitokin antagonistleri

Tümör nekrosis faktör α (TNF- α) aktive olmuş makrofaj, T hücreleri ve fonksiyonu azalmış miyokarddan salınan proinflamatuvar bir sitokindir. Kalp yetmezliği olan hastalarda kanda yüksek konsantrasyonda bulunur. Deneysel olarak pulmoner ödem, kardiyomiyopati, kaşeksi oluşturduğu ve periferik kan akımında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. TNF-'nun yapımını önleyebilecek bazı TNF- antagonistleri araştırılmaktadır.

Endotelin

Endotelin kalp yetmezliğinde yüksek konsantrasyonda bulunan lokal etkili bir vasokonstriktör peptittir. Deneysel çalışmalarda endotelin antagonistlerinin kalp yetmezliğinde olumlu hemodinamik etkileri saptanmıştır. Karaciğer fonksiyon bozukluğuna neden olur. Selektif endotelin antagonistleri araştırılmaktadır.

Büyüme hormonu

Miyokard hipertrofisine yol açarak miyosit kontraktilitesini artırır. Uzun süreli yan etkileri bilinmemektedir.

L-trioksin

Pozitif inotropik etkisi vardır. Periferik vasküler direnci azalttığı gösterilmiştir.

İmmunomodulasyon

Yüksek doz immunglobulin ve immunoabsorbsiyonun kısa süreli olarak sol ventrikül performansını düzelttiği gösterilmiştir.

Kronik miyokardit ve inflamatuvar kardiyomyopati de kullanılmıştır.

NONFARMAKOLOJİK TEDAVİ

Pacemaker ile ventriküllerin senkronizasyonu; Ventriküler doluşun sürekliliği-ni sağlar, MY'ni azaltır, klinik gidişi düzeltir.

Son yıllarda QRS süresinin 150ms'den fazla olduğu, uzun PR intervalli ve dirençli DKM'de biventriküler pacemaker önerilmektedir.

ICD; Stabil olmayan taşikardi ve fibrilasyonlu hastalara uygulanabilir.

Device / ECMO; Son aşamadaki DKM'li hastalara sol veya her iki ventriküle destek amacıyla device yerleştirilmiş ve EF ve sol ventrikül çapında azalma bildirilmiştir.

CERRAHİ TEDAVİ

Dinamik kardiyomyoplasti; Sol latissimus dorsi kasının sol ventrikülün çevresine sarılarak kalbin kasılmasıyla senkronize olacak şekilde elektriksel stimülasyon sağlanması esasına dayanır. Egzersiz testi sırasında pik oksijen tüketimi < 16 ml/kg/dak, EF < %30, istirahatle kardiyak indeks < 2.5 l/dak/m² yüksek sol ventrikül doluş basıncı ve tıbbi tedavi ile stabil durumda olan hastalara uygulanmalıdır. Girişim sonu hastane mortalitesi %0-23 olarak bildirilmiştir.

Parsiyel sol ventrikulotomi (Batista); Sol ventrikül çapına bağlı duvar gerilimi (Laplace's) yasası hipotezine dayanarak sol ventrikül boyutunu küçültmek amacıyla uygulanmaktadır. Sol ventrikülün postero-lateral duvarında ön ve arka papiller kaslar arasına ventrikulotomi yapılmaktadır.

Parsiyel sol ventrikulotomi DKM'li çocuklarda transplantasyona köprü ya da etkin onarım amacıyla uygulanmıştır.

Kalp transplantasyonu; Kalp transplantasyonu, yoğun tıbbi tedaviye karşın düzelme saptanamayan hastalara uygulanır. Sol ventrikül diyastol sonu basıncı 25 mmHg'nın üzerinde olan hastalarda mortalite yüksektir.

Colorado Üniversitesi Denver Çocuk Hastanesinde 6 ayın altında kardiyak transplantasyon uygulanan 51 bebekte mortalite ilk 30 günde %18, ilk 3 yılda %30 olarak saptanmıştır. Erken ölümlerde sepsis, geç ölümlerde ise rejection sorumlu bulunmuştur.

DKM - PROGNOZ

Hastaların 1/3'ünde düzeltme, 1/3'ünde tam düzeltme, 1/3'ünde ise ölüm olur. Kalp transplantasyon gereksinimi olabilir. Mortalite, tanıdan sonra ilk 1 yıl içinde en yüksektir. Yaşam süresi 1 yaşta %63-90 iken, 5 yaşta %20-80'dir. En önemli

ölüm nedenleri aritmi, ilerleyici dirençli ventrikül yetmezliği, kalp transplantasyonu komplikasyonlarıdır.

DKM - KÖTÜ PROGNOZİK KRİTERLER

KF < %12, EF < %20

Kardiyotorasik oran > %65

Max sistemik oksijen uptake'ı < 10-12 ml/kg/dak (kardiyopulmoner egzersiz testi)

(Mortalite için prediktör transplant için indiktör olarak kullanılır)

EMB; Intraselüler miyofilamentlerin kaybı

Adolesan erkekler ve EFE'li bebekler

Pozitif aile öyküsü ve ventriküler aritmi

PW/LVEDD fazla hastalarda prognoz iyidir. Bu indeks kalp transplantasyon kararında önemlidir. Relatif olarak kalın PW varsa prognoz daha iyidir.

DKM patogenezindeki çalışmalar ilerledikçe yeni tedavi protokolleri gelişebilecek ve prognozu olumlu yönde etkileyecektir.

KAYNAKLAR

1. Arola A, Tuominen J, Ruuskanen O, Jokinen E. Idiopathic dilated cardiomyopathy in children: Prognostic indicators and outcome. *Pediatrics* 1998; 101:569-76.
2. Bocchi EA. Cardiomyoplasty for treatment of heart failure *Eur J Heart Fail* 2000; 3:403-6.
3. Brunwald E. Bucindolol not associated with significant benefit for severe heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344:1711-2.
4. Caforio AL. Role of autoimmunity in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994; 72:S30-4.
5. Carvalho JS, Silva CMC, Shinebourne EA, Redington AN. Prognostic value of posterior wall thickness in childhood dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Eur Heart J* 1996; 17:1233-8.
6. Chen S. Congestive (dilated) cardiomyopathy in children. In: Zipes DP, Rowlands DJ (eds) (5/2). *Progress in cardiology*, Philadelphia, Lea and Febiger, 1992; 67-79.
7. Chen SC, Nouri S, Balfour I, et al. Clinical profile of congestive cardiomyopathy in children. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:189-193.
8. Denfield S W, Gajarski RJ, Towbin JA. Cardiomyopathies, In: Garson A, Bricker JT, Fisher DT, Neish SR (eds). *The science and practice of pediatric cardiology* (2nd ed) Vol II, Baltimore, Williams and Wilkins, 1998; 1851-83.

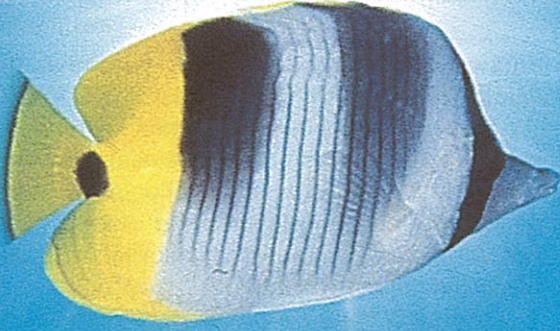
9. Elliot P. Cardiomyopathy. Diagnosis and management of dilated cardiomyopathy. *Heart* 2000; 84:106-12.
10. Feigenbaum H (ed). *Echocardiography* (5thed), Baltimore, Williams and Wilkins, 1994; 511-55.
11. Felker GM, Hu W, Hare JM, Hruban RH, Baughman KL, Kasper EK. The spectrum of dilated cardiomyopathy. The Johns Hopkins experience with 1278 patients *Medicine* (Baltimore) 1999; 78:270-83.
12. Fenelon G, Wijns W, Andries E, Brugada P. Tachycardiomyopathy: Mechanisms and clinical implications. *Pace* 1996; 19:95-106.
13. Fowler MB, Vera-Llonch M, Oster G et al. Influence of carvedilol on hospitalizations in heart failure study group: incidence, resource, utilization and costs. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1692-9.
14. Hall C. The value of natriuretic peptides for the management of heart failure: current state of play *Eur J Heart Failure* 2001; 3:395-7.
15. Hetzer R, Muller JH, Weng YG, Loebe M, Wallukat G. Midterm follow-up of patients who underwent removal of a left ventricular assist device after cardiac recovery from end-stage dilated cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000; 120:843-55.
16. Kikuchi M, Nakamura M, Suzuki T, et al. Marked and prompt hemodynamic improvement by carperitide in refractory congestive heart failure due to dilated cardiomyopathy. *Jpn Heart J* 2000; 41:527-33.
17. Langsjoen PH. Lack of effect of coenzyme Q on left ventricular function in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:816-7.
18. Luppi P, Rudert WA, Zanone MM, et al. Idiopathic dilated cardiomyopathy: a superantigen-driven autoimmune disease. *Circulation* 1998; 98:777-85.
19. Marin-Garcia J, Goldenthal MJ, Ananthakrishnan R, Pierpont ME. The complete sequence of mtDNA genes in idiopathic dilated cardiomyopathy shows novel missense and tRNA mutations. *J Card Fail* 2000; 6:321-9.
20. Marin-Garcia J, Goldenthal MJ, Pierpont EM, Ananthakrishnan R, Perez-Atayde A. Is age a contributory factor of mitochondrial bioenergetic decline and DNA defects in idiopathic dilated cardiomyopathy? *Cardiovasc Pathol* 1999; 8:217-22.
21. Matitiau A, Perez-Atayde A, Sanders SP et al. Infantile dilated cardiomyopathy. Relation of outcome to left ventricular mechanics, hemodynamic, and histology at the time of presentation. *Circulation.* 1994; 90: 1310-18.
22. Mc Murray J, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers and spironolactone in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail* 2001; 3:495-502.
23. Mestroni L, Rocco C, Gregori D, et al. Familial dilated cardiomyopathy evidence for genetic and phenotypic heterogeneity. Heart muscle disease study group. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:181-90.
24. Mitchell MB, Campbell DN, Clarke DR, et al. Infant heart transplantation: improved intermediate results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116:242-52.
25. Murray DR, Dugan J. Overview of recent clinical trials in heart failure: What is the current standard of care? *Cardiol Rev* 2000; 8:340-7.
26. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ (eds). *The Echo Manual* (2nd ed). Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 1999; 153-67.
27. Olson TM, Chan DP. Dilated congestive cardiomyopathy. In: Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ (eds). *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children and Adolescents* (6th ed) Vol II, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins 2001; 1187-96.
28. Osawa H, Yoshii S, Hosaka S, Suzuki S, Kaga S, Tada Y. Partial left ventriculotomy in a 3-year-old boy with dilated cardiomyopathy. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000; 48:590-593.
29. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Eng J Med* 2001; 344:1651-8.
30. Permanetter B, Rossy W, Klein G, Weingartner F, Seidl KF, Blomer H. Ubiquinone (coenzyme Q10) in the long-term treatment of idiopathic dilated cardiomyopathy *Eur Heart J* 1992; 13:1528-33.
31. Pierpont MEM, Brenningstall GN, Stanley CA, Singh A. Familial carnitine transporter defect: A treatable cause of cardiomyopathy in children. *Am Heart J.* 2000; 139:S96-S106.
32. Rihal CS, Nishimura RA, Hatle LK, Bailey KR, Tajik AJ. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy. Relation to symptoms and prognosis. *Circulation* 1994; 90:2772-9.

33. Snider AR, Serwer GA, Ritter SB (eds). Echocardiography in Pediatric Heart Disease (2nd ed), St Louis, Mosby Co. 1997; 512-29.
34. Towbin JA. Pediatric myocardial disease. In: Berger S (ed). The Pediatric Clinics of North America-Pediatric Cardiology, Philadelphia, W.B. Saunders, 1999; 46:289-312.
35. Towbin JA. Myocarditis. In: Allen HD, Gutgesell HP, Clarck EB, Driscoll DJ (eds). Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children and Adolescents (6th ed) Vol II, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins 2001; 1198-214.
36. Tsubata S, Bowles KR, Vatta M, et al. Mutations in the human delta-sarcoglycan gene in familial and sporadic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2000; 106:655-62.
37. Wynne J, Braunwald E. The cardiomyopathies and myocarditides. In: Braunwald E, Zipes D P, Libby P (eds). Heart Disease (6th ed), Philadelphia, W.B Saunders Co 2001; 1751-1809.
38. Yi G, Goldman J H, Keeling PJ, Reardon M, McKenna WJ, Malik M. Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy relation to disease severity and prognosis. *Heart* 1997; 77:108-14.

Enfeksiyon tedavisinde orijinal bir çözüm...



Cefamezin®
IM/IV-IM sefazolin sodyum



SA ÜRÜN BİLGİSİ: Cefamezin 500 IM. ve 1000 IM. Enjektabl Flakon. **BİLEŞİMİ:** Her flakonda 500 veya 1000 mg sefazolin aktivitesine eşdeğer miktarda sefazolin sodyum. 2 veya 3 mL'lik her çözücü ampulde, enjeksiyonluk suda %0.5 lidokain hidroklorür ve sodyum hidroksit, (pH'ı 5.0-7.0'ye ayarlayacak miktarda) bulunur. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER:** Yan-sentetik bir sefalosporin C türevidir. **ENDİKASYONLARI:** Septisemi ve subakut bakteriyel endokardit, solunum yolu enfeksiyonları, safra yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, kemik ve eklem enfeksiyonları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, kulak burun boğaz enfeksiyonları, ameliyat sonrası enfeksiyonlardan korunulması. **CONTRENDİKASYONLARI:** Sefalosporin C türevlerine ve amid grubu lokal anesteziyelere aşırı duyarlı olan hastalarda kullanılmamalıdır. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Cefamezin, ilaçlara karşı alerjisi olan hastalarda hastalara dikkatle uygulanmalıdır. Cefamezin uygulamadan önce hastanın penisilin ve sefalosporin türeві ilaçlara aşırı duyarlılığı olup olmadığı araştırılmalıdır. Alerji durumlarında antibiyotik uygulaması durdurulmalı ve uygun tedavi başlanmalıdır. Sefazolin kullanımı sırasında da sonrasında diyare gelişen hastalarda psödömembranöz enterokolit olasılığı gözönünde bulundurulmalıdır. Sefazolin, başta kolit olmak üzere mide-barsak hastalığı öyküsü olan hastalarda diğer sefalosporin türeві ilaçlar gibi dikkatli kullanılmalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalara sefazolin çok yüksek dozlarda uygulanırsa konvülsiyonlar gelişebilir. Sefazolinin etkinliği ve güvenilirliği prematürler ve 1 aylıktan küçük bebeklerde saptanmamıştır. Cefamezin, gebelikte kullanılmamalıdır. Emziren annelerde kullanırken dikkatli olunmalıdır. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Aşırı duyarlılık: ilaca bağlı ateş, deri döküntüsü, kaşıntı, eozinofili ve anafilaksi, Steven-Johnson sendromu. **Renal:** BUN düzeyinde geçici yükselmeler nadiren interstiyel nefrit ve diğer böbrek hastalıkları. **Hepatik:** Nadiren, AST, ALT ve alkalen fosfotaz düzeyinde geçici yükselmeler, hepatit ve kolestatik sarılık. **Gastro-intestinal:** Psödömembranöz kolit, bulantı, kusma, iştahsızlık, mide krampı, diyare, oral kandidoz. **Lokal reaksiyonlar:** Enjeksiyon bölgesinde flebit bazen derirasyon görülebilir. Diğer: Genital ve anal kaşıntı, genital moniliaz, vajinit. **İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER:** Probenesid, sefazolinin kan konsantrasyonunun daha yüksek olmasına ve daha uzun zaman devam etmesine neden olur. **Glukoz testlerinde,** Fehling ve Benedict reaktifleri ile yalancı pozitif reaksiyon verir. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Cefamezin 500 ve 1 g IM. sadece intramüsküler yoldan kullanılmaktadır. Cefamezin, erişkinlere genellikle günde 1 g ve 2 g bölünmüş dozlar halinde intramüsküler yoldan uygulanır. Nadir durumlarda günde 12 grama kadar uygulanabilir. Çocuklara günde üç veya dört eşit dozda toplam 25-50 mg/kg dozunda uygulanan sefazolin hafif ve orta şiddetli enfeksiyonların çoğunda etkili olur. Şiddetli enfeksiyonlarda toplam günlük doz 100 mg/kg'a artırılabilir. Kreatinin klirensi 55 mL/dakika ya da daha yüksek olan erişkin hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ve doz aralığının ayarlanması gerekir. **SAKLAMA KOŞULLARI:** 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında ışıkta korunarak saklanmalıdır. Cefamezin, uygun şekilde sulandırıldıktan sonra oda sıcaklığında 24 saat, buzdolabında 10 gün süreyle stabildir. **TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI:** 500 mg veya 1 g sefazolin aktivitesine eşdeğer sefazolin sodyum içeren 1 flakon ile enjeksiyonluk suda %0.5 lidokain HCl içeren 2 veya 3 mL'lik 1 adet çözücü ampul bulunan ambalajlarda. **PIYASADA MEVCUT DİĞER FARMASÖTİK DOZAJ ŞEKİLLERİ:** Cefamezin 500 Flakon; 500 mg sefazolin aktivitesine eşdeğer miktarda sefazolin sodyum içeren 1 flakon ile enjeksiyonluk suda %0.5 lidokain HCl içeren 2 veya 3 mL'lik 1 adet çözücü ampul bulunan ambalajlarda. **PIYASADA MEVCUT DİĞER FARMASÖTİK DOZAJ ŞEKİLLERİ:** Cefamezin 1000 Flakon; 1 g sefazolin aktivitesine eşdeğer miktarda sefazolin sodyum içeren 1 flakon ile enjeksiyonluk su içeren 4 mL'lik 1 adet çözücü ampul bulunan ambalajlarda. **ÜRETİMİ:** Cefamezin 500 mg.: 1.033.500.-TL, Cefamezin 500 mg. IM.: 1.118.000.-TL, Cefamezin 1000 mg.: 1.448.000.-TL, Cefamezin 1000 mg. IM.: 1.523.000.-TL (Ekim 1999 itibarıyla). Reçete ile satılır.

Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

Osaka, Japan
tarafından geliştirilmiştir.

hast sahibi ve üretim yeri

czacıbaşı ilaç

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

Büyükdere Cad. 185 .80710 Levent, İstanbul

Eczacıbaşı

Artritli hastaya yaklaşım

Dr. Erhan Ağca¹, Dr. İhsan Ertenli²

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Uzmanı¹, İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Romatoloji Ünitesi Doçenti²

Artrit, eklemdede ağrı ile birlikte inflamasyonun bulguları olan şişlik, kızarıklık, ve lokal ısı artışının eşlik ettiği bir durumdur. Artrit durumunda sıklıkla tabloya eklem hareketlerinde ağrı ve kısıtlılık eşlik eder. Artralji ise eklem bölgesinde olan ağrıya verilen genel isimdir. Artritler bir çok hastalığın önemli bulgusu olduğu halde artraljiler non-spesifiktir. Artraljiler başta ateşle seyreden hastalıklar olmak üzere çok sayıda hastalıkta bir yakınma olarak karşımıza çıkabilmektedir. Bu sebeple artritli bir hastaya klinik yaklaşımda ilk yapılması gereken artrit ve artrajinin ayırt edilmesidir. Artritler, tutulan eklem sayısına göre 3 tipe ayrılırlar: olay tek bir eklemdede ise monoartrit, 5'ten daha az sayıda eklemdede ise oligoartrit, 5 veya daha fazla eklemdede ise poliartrit adını almaktadır (1).

Artritli bir hastaya klinik yaklaşımda hastalığın monoartrit ve poliartrit olarak sınıflandırılması tanı ve tedavi açısından yol göstericidir. Ancak burada unutulmaması gereken bir nokta, poliartrit ile seyreden hastalıkların prototipi olan Romatoid artrit dahil, birçok poliartriküler hastalığın monoartiküler başlayabileceği ve monoartritlerin en önemli sebebi olan gonokoksik artrit gibi enfeksiyöz artritlerin de poliartriküler başlayabileceğidir.

I- Monoartiküler tutulumlu artrit hastasına yaklaşım:

Bir eklem bölgesindeki ağrı ve şişlik, eklemde kendisine ait anormalliklerin yanısıra komşu kemik, ligament, tendon, bursa ve yumuşak dokulardan da kaynaklanabilir. Tek bir eklem bölgesinde ağrı ile başvuran hastada yapılacak ilk iş gerçekten bir artrit mi olduğu, yoksa periartiküler bir hastalık mı olduğunun saptanmasıdır. Artrit ile karıştırılabilen periartiküler hastalıklardan başlıcaları tendinit,

bursit, kemiğe ait lezyonlar, yumuşak doku enfeksiyonları ve nöropatik ağrılardır.

Nöropatik ağrı: Periferik sinirlerin kompresyonu eklemde ait bölgelerde ağrıya yol açabilir. Örneğin karpal tünel sendromunda el bileği ve elin ilk üç parmağının palmar yüzünde ağrı olabilir. Benzer şekilde lumbosakral radikülopatilerde kalça eklemi bölgesinde ağrı duyulabilir (2).

Yumuşak doku enfeksiyonları: Yumuşak doku enfeksiyonları özellikle muayenesi zor olan derin eklem bölgelerinde oluştuğu zaman artrit taklit edebilirler. Sellülit, piyomyozit, psoas veya retroperitoneal abseler ve divertikülit gibi intrapelvik patolojiler artrit ağrısına benzer kalça ağrısına neden olabilirler. Görüntüleme metodları derin enfeksiyonların saptanmasında önemli yer tutar. Galyum veya indium bileşikleriyle sintigrafik incelemeler, bilgisayarlı tomografi ve ultrasonografi tanıda yardımcı görüntüleme metodlarıdır. Ancak yumuşak doku enfeksiyonlarının tanısında magnetik rezonans ile görüntüleme daha üstündür (3).

Kemiğe ait lezyonlar: Duyu sinirlerinin periost ve kemik iliğinde bulunması nedeniyle hastalık bu iki oluşumu tutarsa ağrı meydana gelir. Kırıklar, osteomyelit, hemoglobinopatiler, hematolojik maligniteler, primer veya metastatik tümörler ve Paget hastalığı eklem bölgesinde ağrıya neden olabilir. Paget hastalığında karakteristik olarak basınçla periost üzerinde ağrı ve duyarlılık vardır. Artiküler yüzler olaya katılmadığı sürece eklemde pasif hareketlerinde kısıtlanma olmaması önemli bir bulgudur (4).

Tendinit ve Bursit: Tendinit ve bursitlerde ağrı genellikle eklemde bir bölgesine lokalizedir. Lokal duyarlılık saptanabilir. Tendinitte kural olarak aktif

hareketle olan ağrı eklem pasif hareketiyle olan ağrıdan daha şiddetlidir (5). Genellikle aşırı zorlanma veya fazla kullanma sonucu ortaya çıkan tendinitin yanısıra gonokok ve brusella gibi infeksiyonlarına bağlı da tenosinovitlerin görülebileceği unutulmamalıdır. İnfecte prepateller veya olekranon bursiti septik artriti taklit edebilir.

Monoartrit düşünülen bir hastada birinci aşamada periartiküler bozukluklar ekarte edildikten sonra ikinci aşamada olayın inflamatuvar veya non-inflamatuvar olup olmadığının araştırılması ayırıcı tanı için yol gösterici olacaktır. (Tablo 1'de başlıca eklem bölgelerindeki periartiküler sendromlar görülmektedir)

Inflamatuvar ve non-inflamatuvar artrit ayrımında en doğru yöntem sinoviyal sıvıda lökosit sayımıdır. Non-inflamatuvar olaylarda lökosit sayısı genellikle mm^3 'te 2000'in altındadır ve çoğunluğunu mononükleer hücreler oluşturur. İnflamatuvar artritlerde ise hücre sayısı 2000'in üzerindedir ve çoğunluğunu nötrofiller oluşturur (6). Monoartrit valığı artrosentez için kesin bir indikasyondur. Septik artrit ve kristal artritlerinin kesin tanısı ancak sinoviyal sıvının uygun yöntemlerle incelenmesi ile konabilir (7). (Sinoviyal sıvıdaki laboratuvar bulgularının özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir)

1- İnflamatuvar monoartritler:

Akut gelişen monoartritler acil tanı ve tedavi gerektirmesi açısından özel bir önem taşır. Akut

Tablo 1: Periartiküler sendromlar

Eklem Bölgesi	Periartiküler sendrom	Non-artiküler sendromlar
Çene	Temporomandibuler eklem disfonksiyonu	Temporal arterit Molar diş problemleri Parotis bezinde şişme Periartiküler lenfadenit
Omuz	Subakromiyal bursit Bisipital tendinit Rotator kaf yırtığı	Pancoast tümörü Brakiyal pleksus lezyonu
Dirsek	Olekranon bursiti Epikondilit	Servikal kök hasarı Ulnar sinir sıkışması
El bilek	Ekstansör tendinit (de Quervian dahil) Gonokok tenosinoviti	Karpal tünel sendromu
El	Palmar fasit (Dupuytren kontraktürü) Ligamentöz veya kapsüler harabiyet	
Kalça	Trokanter majör bursiti Addüktör sendrom İskial bursit Fasialata sendromu	Meraljia parestetika Derin infeksiyon Paget hastalığı Neoplaziler
Diz	Anserin bursiti Prepatellar bursit Menisküs harabiyeti Baker kisti	Neoplaziler Osteomyelit
Ayak bileği	Peroneal tendinit Aşil bursiti Kalkaneal fasit Eritema nodosum	Tarsal tünel sendromu
Ayak	Plantar fasit	Motor nöroma Vasküler yetersizlik Sellülit

EXODERIL®

Naftifin HCl

KREM/SPRAY

▶ Antifungal

▶ Antibakteriyel

▶ Antiinflamatuvar

SA ÜRÜN BİLGİSİ:

Exoderil krem ve spray. **FORMÜLÜ:** Her bir gram kremde ve spray formun her mL'sinde 10 mg naftifin hidroklorür. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** Exoderil am, haricen kullanılan bir antimikotiktir. Etkin maddesi naftifindir. Naftifin, deri funguslarına (trikofiton, mikrosporom ve epidermofiton türleri gibi dermatofitler), aya mantarlarına (Candida türleri, Pityriasis versicolor), küf mantarlarına (Aspergillus türleri) ve diğer mantarlara (örn. Sporothrix Schenkii) etkilidir. **ENDİKASYONLARI:** 1. Derinin ve deriden kaynaklanan dokuların (kil, tırnak) aşağıdaki türlere bağlı dermatofit enfeksiyonlarında: Tricophyton türleri, Microsporum türleri, Epidermophyton türleri. 2. Yüzeysel kandidiazis 3. Onikomikozis 4. Pityriasis versicolor. Bu endikasyonlar, meme altı, parmak arası, gluteus arası, ve jinal bölgedeki deri kıvrımları arasındaki mikozları kapsar. **KONTRENDİKASYONLAR:** Exoderil'in bileşiminde bulunan maddelere karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kullanılmamalıdır. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Sadece haricen kullanılmalıdır. Aşırı reaksiyon geliştiğinde tedaviye son verilmelidir. Kesin gereklilik olmadıkça gebelerde ve emziren kadınlarda kullanılmamalıdır. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Seyrek olarak deride kuruma, kızarma ya da yanma gibi yerel iriştirtiler görülebilir. Yan etkiler geriye dönüşümlüdür ve tedavinin kesilmesini gerektirmez. **İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER:** Bildirilmemiştir. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Exoderil günde bir kez, tercihan akşamları enfekte bölgeye uygulanır. **SAKLAMA KOŞULLARI:** Serin bir yerde saklanmalıdır. **TİCARİ ADI VE ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI:** Exoderil spray her mL'inde 10 mg naftifin hidroklorür bulunan 20 mL'lik ambalajlarda, Exoderil krem ise 15 ve 30 gramlık tüplerde.



Biochemie.Ges. m.b.H. Kundi, Avusturya tarafından geliştirilmiştir.

Ruhsat sahibi ve üretim yeri

Eczacıbaşı İlaç

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

Büyükdere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

İlaç Eczacıbaşı

Pediyatrik enfeksiyonların tedavisinde

Bakteri direncini, hasta uyumsuzluğunu,
etkinlik sorununu, yüksek tedavi maliyetini

aşmak için!



Suprax® GÜNDE
TEK
DOZ
Sefiksim

“aşmak için”

Kısa Ürün Bilgisi: Suprax® pediyatrik oral süspansiyon ve tablet. Bileşimi 5ml'lik bir ölçekte 100 mg ve her tablette 400 mg sefiksim. **Farmakolojik Özellikleri:** Geniş spektrumlu, bakterisit etkili, beta-laktamaz enzimlerine dirençli bir sefalosporindir. **Endikasyonları:** Üst solunum yolları enfeksiyonları, alt solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları. **Kullanım Şekli ve Dozu:** Yetişkinler ve 12 yaşından büyük çocuklarda, günde 400 mg tek doz ya da iki eşit dozda uygulanabilir. Çocuklarda günde 8 mg/kg toplam doz, bir veya iki defada verilir. **Yan Etkiler/Advers Etkiler:** Mide barsak bozuklukları, baş ağrısı, baş dönmesi, deri döküntüleri, kaşıntı, eklem ağrıları görülebilir. **İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler:** Bu güne kadar diğer ilaçlar arasında belirgin bir etkileşme bildirilmemiştir. Benedict ya da Fehling çözeltileri ile yapılan idrar glikoz testlerinde yalancı pozitif reaksiyon görülebilir. **Kontrendikasyonları:** Sefalosporinlere aşırı duyarlı olan hastalarda kullanılmamalıdır. **Uyarılar/Önlemler:** Özellikle penisilin başla olmak üzere başka ilaçlara duyarlılığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Zorunlu olmadıkça gebelerde kullanılmamalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda gereken önlemler ve doz ayarlaması yapılmalıdır. **Takdim Şekli:** 5 ml'sine (bir ölçek) 100 mg sefiksim içeren 50 ml'lik şişelerde ve her tablette 400 mg sefiksim içeren 5 tabletlik blister ambalajlarda. Reçete ile satılır. Perakende Satış Fiyatı: **Suprax® 400 Tablet:** 8,548,100,-TL, **Suprax® Süspansiyon:** 5,995,100,-TL, (21.04.2000 tarihi itibarıyla) Ruhsat no'su ve tarihi: Suprax 400 Tablet: 153/87 23.11.1990 Suprax Süspansiyon: 153/88 23.11.1990



Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.
Osaka, Japan
tarafından geliştirilmiştir.
Ruhsat Sahibi ve üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç

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

İİEczacıbaşı

monoartrit ile gelen bir hastada öncelikle septik artrit ve kristal birikimine bağlı artrit düşünmeli ve mutlaka eklem sıvısı aspirasyonu yapılmalıdır. Eklemden alınan aspirasyon sıvısından direkt mikroskopik inceleme, gram boyama, kültür (bakteri,

Tüberküloz dışında atipik mikobakteriler, mantarlardan kandida, koksidioidomikoz ve blastomikoz da benzer klinik tabloya yol açabilir. Bu hastalarda tanı için sinoviyal sıvı incelemesi ve kültür yeterli olmayabilir ve tanı için kapalı veya açık sinovya biyopsisi gerekebilir. Sinovya biyopsisi ile

Tablo 2: Sinoviyal sıvının laboratuvar özellikleri

Ölçüm	Normal	Non-inflamatuvar	İnflamatuvar	Septik	Hemorajik
Volüm, ml (diz'den alınan)	<3,5	Sıklıkla >3,5	Sıklıkla >3,5	Sıklıkla >3,5	Genellikle >3,5
Görünüm	Berrak	Berrak	Translusen-opak	Opak	Kanlı
Renk	Berrak	Sarı	Sarı-opalesan	Sarı-yeşil	Kırmızı
Viskozite	Yüksek	Yüksek	Düşük	Değişken	Değişken
BK sayısı (mm ³ 'te)	<200	200-2.000	2.000-75.000	>100.000	200-2.000
PMN sayısı (%)	<25	<25	≥50	≥75	50-75
Kültür	Negatif	Negatif	Negatif	Sıklıkla Pozitif	Negatif
Total protein, g/dl	1-2	1-3	3-5	3-5	4-6
LDH (kan seviyelerine göre)	Çok düşük	Çok düşük	Yüksek	Değişken	Aynı
Glukoz, mg/dl (Kan'a göre)	Kandakine yakın	Kandakine yakın	>25, ancak kandan düşük	<25, kandan daha düşük	Kandakine yakın

tbc, fungus) yapılmalı ve kristal yönünden polarize mikroskopta incelenmelidir. Enfeksiyon kısa süre içinde, kıkırdak ve kemikte irreversibl yıkıma neden olacağı için septik artrit düşünülen hastalarda kültür sonucu beklenmeden ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalı, ayrıca drenaj uygulanmalıdır. Kültür sonucuna göre gerekirse antibiyotik tedavisi değiştirilmelidir (8). Akut monoartritler aksi kanıtlanmadıkça bakteriyel enfeksiyon olarak değerlendirilmelidir (9).

Septik ve kristal birikimine bağlı artritlerin dışında inflamatuvar monoartrite neden olan hastalıkların çoğunda tanı diğer laboratuvar yöntemlerinin kombinasyonu ile ve bazen de hastanın takibi sırasında konur. Bu hastaların bir kısmında zaman içinde oligo veya poliartiküler tablo ortaya çıkar, diğerlerinde ise hastalıklara özgü sistemik bulgular ve özel laboratuvar tetkikleri ile tanıya ulaşılır.

Monoartrit ile gelen hastaların bir kısmında tek eklemdaki inflamasyon uzun süre devam eder. Altı haftayı geçen vakalar kronik monoartrit olarak adlandırılır (10). Kronik monoartrit tablosu olan hastalarda kronik enfeksiyonlar ve tümörler düşünülmelidir. Kronik enfeksiyonlara yavaş çoğalan mikroorganizmalar neden olur, semptom ve bulgular akut mononartritteki kadar gürültülü olmamakla birlikte bu dönemde eklemden süregelen inflamasyon, radyolojik olarak saptanabilen kemik ve kıkırdak hasarına yol açar. Tüberküloz artrit bu grupta ilk aklı gelen hastalık olmalıdır (11). Tüberküloz, hemen daima tek eklemi tutar. Pozitif PPD tek ip ucu olabilir.

kronik inflamasyonun yanı sıra pigment villonodüler sinovit ve metastatik tümörlerin de tanısı konabilir (12).

Spondiloartropatilerde sıklıkla oligoartiküler tutulum gözlenmesine rağmen kronik veya bazen de akut monoartrit tablosu görülebilir. Bu nedenle monoartritli her hastada aksiyel iskelet tutulumunun olup olmadığının incelenmesi gereklidir. Ülkemiz monoartrit nedenleri içinde Behçet hastalığı önemli bir yer tutmaktadır. Behçet hastalığında tüm artrit ataklarının % 60'ı monoartiküler, % 30'u oligoartiküler ve % 10'u ise poliartiküler niteliktedir (13). Yine ülkemiz şartlarında ailesel akdeniz ateşi monoartrit nedenleri içinde mutlaka düşünülmesi gereken bir tanı olmalıdır.

2- Non-inflamatuvar monoartritler:

Hemartroz eklem aralığında kan bulunmasıdır. Travma geçirenlerde, pıhtılaşma bozukluğu olanlarda, vasküler malformasyonu olanlarda ve pigmente villonodüler sinovitte görülebilir (14). Kanlı bir eklem sıvısı aspire edildiğinde gerçekten hemartroz mu olduğu yoksa girişime bağlı bir kanama mı olduğu ayırdedilmelidir. Osteoartrit, özellikle diz, kalça, birinci radyokarpal eklem ve birinci metatarsofalanjial eklemde monoartrit tablosu ile karşımıza çıkabilir. Genellikle kronik seyirlidir. Gençlerde monoartiküler noninflamatuvar bir hastalık varlığında konjenital displazi, osteonekroz (Perthes hastalığı, Osgood-Schlatter hastalığı vb), osteokondritis dissekans ve femoral epifiz kayması gibi patolojiler de akılda tutulmalıdır (15).

Monoartrit ve Poliartirit sebepleri Tablo 3 ve Tablo 4'te özetlenmiştir;

II- Oligoartrit ve Poliartiritli hastaya klinik yaklaşım:

Poliartiritli hastaların bir kısmı, hekime yaygın ağrı yakınması ile başvurur. Bu nedenle poliartirit tanısı koymadan önce yaygın ağrıya yol açan diğer nedenler dikkate alınmalıdır. Çok sayıda hastalık poliartirite neden olabilir (16,1) (Tablo-4). Poliartiritli bir hastada tanıya ulaşmada ayrıntılı ve amaca yönelik bir öykü ile dikkatli bir fizik muayene çoğu kez laboratuvar tetkiklerinden daha değerlidir.

çok el eklemlerini tutarken, ankilozan spondilitte omurga tutulumu daha ön plandadır. Gut sıklıkla alt ekstremiteler ve özellikle ayak eklemlerini, karakteristik olarak 1.MTF eklemlerini tutar. Osteoartrit ve psöriatik artrit distal, romatoid artrit ise proksimal interfalanjial eklemleri daha sık tutar. Romatoid artrit servikal omurgayı tuttuğu, psöriatik artrit asimetrik sakroiliit ve spondilite yol açtığı, spondilartropatilerin içinde sınıflandırılan enteropatik artritlerin ve ankilozan spondilitin de periferik eklem tutulumuna neden olabileceği unutulmamalıdır.

Tablo 3: Monoartrit sebepleri:

İnfeksiyöz Monoartritler	Bakteriyel Tüberküloz Fungal Viral Lyme hastalığı
İnflamatuvar monoartritler	Kristal artritleri (Gut, Kalsiyum pirofosfat artrit,...) Romatoid artrit (Monoartiküler başlangıçlı) Juvenil kronik artrit (oligoartiküler tip) Spondilartropatiler (periferik tutulumları) Palindromik romatizma Ailesel akdeniz ateşi Behçet hastalığı Akut romatizmal ateş İntermittan hidroartroz Diğerleri (sarkoidoz, serum hastalığı,...)
Non-inflamatuvar monoartritler	Travma Hemartroz Fraktür Eklem içi yapısal bozukluklar (menisküs, ligament yırtıkları,...) Kemik ve kırık yapıdaki bozukluklar Osteoartrit Osteonekroz Osteokondritis dissekans Diğerleri Tümörler Nöropatik artrit (Charcot eklemi)

Öykü:

Olayın başlangıç şekli: Akut başlangıçlı poliartirite öncelikle viral infeksiyonlar; yavaş ve kronik seyirli poliartirite ise daha çok romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, seronegatif artritler gibi kronik inflamatuvar artrite yolaçan hastalıklar düşünülmelidir. Altı haftayı geçen vakalar kronik poliartirit olarak tanımlanır. Akut poliartiritler kronik poliartiritlere göre genellikle daha benign nedenlerle meydana gelir.

Lokalizasyon: Artritli hastaya klinik yaklaşımda aksiyel ve periferik eklem tutulumu ayırıcı tanıda önemlidir. Romatoid artrit ve psöriatik artrit daha

Simetri: Romatoid artritte simetrik, ankilozan spondilite ise asimetrik tutulum görülür. Psöriatik artritte her iki tip tutulum da görülebilmektedir.

Yaş: Dejeneratif olaylar ve osteoartrit yaşlı hastalarda, gonokoksik artrit, spondilartropatiler ve akut romatizmal ateş ise gençlerde görülür. Romatoid artrit ise 35 yaş üzerinde daha belirgin olmak üzere her yaşta izlenebilir.

Cinsiyet: Gut, ürogenital nedenli Reiter sendromu ve ankilozan spondilit erkeklerde, bağ dokusu hastalıkları ise kadınlarda daha sık görülür.

Eklem tutulum paterni : Poliartirite birbirinden çok net ayrılmamakla birlikte üç tip eklem tutulumu görülür:

Tablo 4: Poliartrit sebepleri:

İnflamatuvar sebepler	Periferik poliartritiküler Romatoid artrit SLE Viral artritler Psöriatik artrit (bazen) Periferik oligoartritiküler Psöriatik artrit Reiter sendromu Akut romatizmal ateş Poliartritiküler gut Enteropatik artrit Behçet hastalığı Bakteriyel endokardit Akut tutulum ile birlikte periferik artrit Ankilozan spondilit (özellikle juvenil başlangıçlı) Reiter sendromu Enteropatik artrit Psöriatik artrit
Non-inflamatuvar sebepler	İdiyopatik osteoartrit Hereditör osteoartrit Ellere lokalize osteoartrit Primer jenerallize osteoartrit Travmatik osteoartrit Lokal travmaya bağlı osteoartrit Obezlerde görülen gonartroz Aşırı egzersize bağlı kondromalazi Yaşlılarda görülen osteoartrit Metabolik nedenlere bağlı osteoartrit Hemokromatozis Okronozis Akromegali

- 1- Aditif artrit:** Tutulan eklem sayısı progresif olarak artar (örneğin; romatoid artrit, ankilozan spondilit, sistemik lupus eritematozus)
- 2- İntermittant artrit:** Ataklar halinde eklem tutulumu olur. Artrit atakları belli sürede iyileşir, daha sonradan yeniden tekrarlar (Ailesel Akdeniz Ateşi, Gut, Behçet hastalığı).
- 3- Migratuvar artrit:** İlk tutulan eklem iyileşirken, farklı eklemlerde gezici tarzda tutulum olur (akut romatizmal ateş, subakut bakteriyel endokardit, gonokoksik artrit) (17).

Sistemik semptomların varlığı: Ateş, gece terlemesi, kilo kaybı ve iştahsızlık gibi semptomların varlığı sistemik bir hastalığı düşündürür.

Ekstraartiküler semptomlar: Hastaların eklem bulgularını yanında alopesi, oral aft, genital ülser, üveit, cilt döküntüleri, fotosensitivite, Raynaud fenomeni, sikkla sendromu, üretrit, servisit, ishal ve

plörezi gibi diğer bulgular bağ dokusu hastalıkları, vaskülitler ve seronegatif artritler açısından dikkatle sorgulanmalıdır.

Öz geçmiş:

Çocukluk çağındaki romatizmal sorunlar, akut romatizmal ateş, geçirilen ateşli hastalıklar, diyare, üveit, şüpheli cinsel ilişki ve deri hastalıkları araştırılmalıdır.

Soy geçmiş:

Ailede ankilozan spondilit, psöriazis, inflamatuvar barsak hastalığı, üveit öyküsü ve diğer romatizmal şikayetleri olan aile bireyleri araştırılmalıdır.

Fizik Muayene:

Eklemler; efüzyon, palpasyonla ağrı, ısı artışı, hareket sınırları, deformite ve krepitasyon açısından incelenmelidir. Omurga hareketleri, göğüs ekspansiyonu ve sakroiliyak eklemlerde ağrı

araştırılmalıdır. Poliartrite neden olabilecek farklı özelliklere sahip hastalıklar bulunması nedeniyle sistemik muayene çok önemlidir. Sistemik muayenede tırnaklar, cilt, oral ve genital ülserler, göz dibi bulguları, kalp üfürümleri, frotman ve periferik nabızlara özellikle dikkat edilmelidir. Ayrıca mutlaka nörolojik muayene yapılmalıdır.

Laboratuvar Bulguları:

İlk aşamada hematokrit, lökosit, trombosit sayısı, periferik yayma, tam idrar tetkiki, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein gibi inflamasyonu gösteren basit testler yapılmalıdır. Daha sonra gerektiğinde spesifik hastalıklara yönelik olarak Romatoid Faktör, Antinükleer Antikor, Anti-DNA gibi otoantikorlar, HLA-B27 gibi özel testler istenmelidir. Radyolojik araştırmalarda klinik bulgulara göre özellikle el ve ayak grafileri ile sakroiliyak eklem grafileri istenmelidir. Grafiler mutlaka iki taraflı karşılaştırmalı olarak istenmelidir.

lökomotor sistem dışı bulguların saptanması inflamatuvar bir hastalığı düşündürmelidir.

Laboratuvar incelemelerinde anemi, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein yüksekliği, Romatoid Faktör ile diğer otoantikorlar ayırıcı tanıda yararlıdır. Radyolojik olarak erozyonların görülmesi ve sinoviyal sıvı incelemesinde azalmış akışkanlık, bozuk müsin pıhtısı ve yüksek lökosit sayısı inflamatuvar artrit tanısını koydurur (18).

Inflamatuvar poliartrit tanısı kesinleştikten sonra aksiyel eklem tutulumunun olup olmaması ayırıcı tanıda önemlidir. Ankilozan spondilit, reaktif artrit, inflamatuvar barsak hastalıklarına bağlı artritler, Whipple hastalığı ve psöriatik artritte aksiyel tutulum görülebilir (19). Buna karşılık romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozusda periferik eklem tutulumu ön plandadır. Romatoid artritte servikal omurga tutulumu olabileceği unutulmamalıdır.

Tablo 5: İnflamatuvar poliartriküler romatizmal hastalığa neden olan majör sebepler:

Enfeksiyöz artritler

- Bakteriyel
 - Lyme hastalığı
 - Bakteriyel endokardit
- Viral
 - Hepatit
 - Rubella
 - Parvovirus
 - Diğer viral etkenler
 - Kabakulak
 - Coxsackie virus
 - Echovirus
 - Adenovirus
 - Varicella zoster
 - Herpes Simplex
 - Cytomegalovirus
 - Diğer enfeksiyonlar

Romatoid artrit

Kristal-induced artritler

İnflamatuvar osteoartritler

Sistemik romatik hastalıklar

- Sistemik lupus eritematozus
- Sistemik vaskülitler
- Sistemik sklerozis
- Pollimiyosit/Dermatomyosit
- Still hastalığı
- Behçet sendromu
- Relapsing polikondrit

Diğer sistemik hastalıklar

- Sarkoidozis
- Palindromik romatizma
- Ailevi akdeniz ateşi
- Malignansi
- Hiperglipoproteinemi

Post-enfeksiyöz (reaktif) artritler

- Romatizmal ateş
- Reiter sendromu
- Enterik enfeksiyon

Seronegatif spondiloartritler

- Ankilozan spondilit
- Psöriatik artrit
- İnflamatuvar barsak hastalığı

Periartriküler osteoporoz, erozyonlar, kırıkday kayı, osteofitler, periostit ve sindezmozitler, hastayı değerlendirilmede özellik taşıyan radyolojik bulgulardır.

Poliartrit varlığı kesin olarak saptandıktan sonra ilk yapılması gereken inflamatuvar ve non-inflamatuvar ayırımının yapılmasıdır. Öyküde 30 dakikanın üzerinde sabah sertliği ve sistemik semptomların varlığı ile fizik muayenede deri döküntüleri, oral aft, üveit, plörezi, perikardit gibi

İnflamatuvar poliartritler kendi içinde akut ve kronik poliartritler olarak iki ana gruba ayrılarak incelenebilir. Akut poliartrit yapan hastalıklar arasında viral enfeksiyonlar, bakteriyel enfeksiyonlar, akut romatizmal ateş, serum hastalığı ve Henoch-Schönlein purpura sayılabilir. Viral enfeksiyonlara bağlı poliartritler genellikle hafiftir ve birkaç haftada spontan olarak düzeldir. Rubella, kabakulak, enfeksiyöz mononükleoz, hepatit B, hepatit C, parvovirus B19,

Brusellozis

Moderatör : Dr. Murat Akova¹Katılımcılar : Dr. Sesin Kocagöz², Dr. Mustafa Aydın Çevik³,Dr. Reyhan Çeliker⁴¹Tepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi²Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi Profesörü¹, Doçenti²,Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Uzmanı³⁴Tepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Doçenti⁴**Dr. Akova : Brusellozis yaygın görülen bir hastalık mıdır, dünyada ve ülkemizde görülme sıklığı nedir?**

Dr. Çevik: Brusellozis dünyanın bir çok ülkesinde yaygın bir hastalıktır. Ciddi ekonomik kayıplara neden olmanın yanısıra önemli halk sağlığı sorunlarından birisidir. Dünyada yaklaşık her yıl 1000 civarında yeni vaka bildirilmektedir. Hastalık hayvanlarda fizik yetersizliğe ve işgücü kaybına neden olmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde brusellozis nadirdir. Yılda bildirilen insan brusellozu vaka sayısı 100 civarındadır ve daha çok bir meslek hastalığı şeklinde görülmektedir (1).

İnsan ve hayvanlarda yaygın olarak görüldüğü gibi Akdeniz ülkeleri, Arap, Hindistan, Rusya, Orta ve Güney Amerika'dır. Kuzey Avrupa, Kanada, Avustralya ve Yeni Zelanda da yıllar süren yoğun salgınlar sonucunda bruselloz hayvanlar arasında yaygın ölçüde eradike edilmiştir (2). Avrupa Birliği'nde insan, keçi ve sığır brusellozunun eradikasyonunun, 1977 yılında Avrupa Komisyonu'nun hayvan

hastalıklarının kontrolü için ayırdığı toplam bütçesinin yarısından fazlasına mal olacağı bildirilmektedir (3-4).

Hayvan brusellozu daha çok evcil hayvanlarda görülmektedir. Üç klasik tür olan *B. melitensis*, *B. abortus* ve *B. suis*'in tercih ettiği primer konakçıları varsa da diğer konakçı türlerinde de hastalık oluşturabilir. *B. ovis*, *B. canis* ve *B. neotomae*'nin enfekte ettiği konakçı türleri primer konakçılarından dışında daha dardır (5). İnsanlar üç klasik türle enfekte olurlarsa da dünya genelinde vakaların çoğundan en invaziv ve patojenik tür olan *B. melitensis* sorumludur (1,6,7) (Tablo 1).

B. abortus'un sebep olduğu ve sığırların yavru atma hastalığı olarak bilinen sığır brusellozu dünyanın pek çok ülkesinde yaygın bir şekilde görülür. Güney Avrupa ve Batı Asya'daki bazı ülkeler gibi sığırların koyun ve keçilerle yakın olarak tutuldukları yerlerde enfeksiyon *B. melitensis* ile oluşturulabilir. *B. suis* nadiren sığırlarda enfeksiyon oluşturur (3,8).

Tablo 1: Dünyada insan brusellozunda türler ve konakçıları (1)

TÜR	KONAKÇI	DİĞER KONAKÇI	İNSANLARDA GÖRÜLME SIKLIĞI
<i>B. melitensis</i>	Koyun, keçi	Sığır	+++++(vakaların %70'i)
<i>B. abortus</i>	Sığır, manda	At	+++ (vakaların %25'i)
<i>B. suis</i>	Domuz, kurt	Sığır	++ (vakaların %5'i)

Malta humması olarak bilinen koyun ve keçi brusellozu Akdeniz ülkeleri ve Arap yarımadası başta olmak üzere Orta ve Batı Avrupa ülkeleri, Latin Amerika ülkeleri, Batı ve Orta Asya ülkelerinde görülmektedir. Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika, Avustralya ve Yeni Zelanda'nın *B. melitensis* infeksiyonu yönünden arı olduğu kabul edilmektedir. Ülkemizde en çok çiğ süttten yapılmış taze peynir ve krema ile bulaş söz konusudur. Yoğurt elde edilirken süt kaynatılacağı için hastalık yoğurt ile bulaşmaz. Laboratuvar ortamında direkt inokülasyon ya da inhalasyon yolu ile bulaş bildirilmiştir (9, 10, 11).

Türkiye'de ilk insan bruselloz vakası 1915 yılında Dr. Hüsamettin Kural ve Mahmut Sabit Akalın tarafından Kuleli Askeri Hastanesi'nde tedavi edilen bir askerde tespit edilmiştir (12). Koyunlarda *B. melitensis* ilk defa Aktan ve Köylüoğlu tarafından 1944 yılında Bandırma merinos çiftliğinde saptanmıştır. Ülkemizde sığırlarda ilk izolasyon 1931-32 yıllarında Berke tarafından bildirilmiştir (13). Yine Türkiye'de insan ve hayvanlarda brusellozun serolojik yöntemlerle saptanması Golem tarafından 1945 yılında bildirilmiştir (12).

Tarım Bakanlığı verilerine göre sığır ve koyunlarda ülke çapında ilk sero-survey çalışma 1989 yılında yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda bölgelere göre değişmekle birlikte %0-10 arasında prevalans saptanmıştır. Aynı çalışmada ortalama prevalans sığırlarda %3.56, koyunlarda %1.26 olarak bulunmuştur. Bir yıl sonra yapılan bir başka çalışmada prevalans sığırlarda %1.2, koyunlarda %2.08, 1991 yılında ise sığırlarda %1.01 ve koyunlarda %1.85 olarak tespit edilmiştir. En son 1997 yılında Tarım Bakanlığı Koruma Kontrol Genel Müdürlüğü'nün daha öncekilere göre daha kapsamlı olan ülke çapındaki projesi sonucunda her ilin dört ilçesinden tesadüfi örnekleme göre 34 458 sığır ve 30 433 koyun olmak üzere 64 891 adet serum örneği toplanmış ve sığırlarda seropozitifliğin %1.43, koyunlarda ise %1.97 olduğu saptanmıştır. Bu çalışma sonucunda Kars ve Erzurum illerinde sığırlarda seroprevalansın %10'un üzerinde olduğu, koyunlarda ise yine Kars ve Yozgat'ta seroprevalansın %10'un üzerinde saptandığı bildirilmiştir. Kars ili hayvanlarda bruselloz seroprevalansının en yüksek olduğu ildir. Bu ilimizde seroprevalans sığırlarda %20.8, koyunlarda ise %15 olarak bulunmuştur (14).

Dr. Akova: Brusellozis en çok kimlerde gelişir?

Dr. Çevik: İnsan brusellozu, hayvanlarla yakın teması olan veteriner hekim, sağlık memurları, çiftçi,

mezbaha işçileri, et sanayiinde çalışanlar gibi meslek gruplarının yanısıra süt ve süt ürünlerini taze tüketme durumunda olanlarda daha sık görülür. Bruselloz için çeşitli risk grupları söz konusudur (Tablo 2).

Tablo 2: İnsan Brusellozu için risk grupları

Veterinerler
Hayvancılıkla uğraşanlar
Kasaplar ve mezbaha çalışanları
Çiğ süt ve taze peynir tüketenler
Laboratuvar çalışanları ve sağlık personeli

Ülkemizde insan brusellozu her yaş ve cinstе görülmektedir. Seropozitiflik oranı genel olarak %2-6 arasında değişmektedir. Hastalığın görülme oranı 15-45 yaş grubunda en yüksektir. Çocuklar infeksiyona büyükler kadar duyarlıdır. İlkbahar ve yaz aylarında insanların kırsal kesime seyahat etme olanaklarının artması, süt ve süt ürünlerinden taze peynir, krema ve yağları elde etme olanaklarının artması nedeniyle hastalığın görülme sıklığı da artar. Yine bu mevsimlerin hayvanların doğurganlık mevsimi olması ve abortuslar nedeniyle çevrenin kontamine olması da görülme sıklığını artırır. Bunun yanısıra zaman zaman hayvanlar arasındaki salgın hali, insanlardaki infeksiyon sıklığını artırır (15).

Bruselloz bildirim zorunlu bir hastalıktır ve Sağlık Bakanlığı verilerine göre son 30 yılda bildirim yapılan vaka sayıları ve ölüm oranları Tablo 3'de gösterilmiştir (16).

Tablo 3: Sağlık Bakanlığı verilerine göre Türkiye'de son 30 yılda bruselloz vakaları ve ölümler

Yıllar	Vaka Sayısı	Ölüm
1970 - 1979	753	3
1980 - 1989	13103	6
1990 - 1999	84646	22

Devlet kuruluşlarında bulunan hayvanların 1957 ile 1970 ve 1975 ile 1986 yılları arasındaki serolojik

inceleme sonuçları Tablo 4 ve Tablo 5'te gösterilmiştir (17).

Tablo 4: Devlet kuruluşlarında bulunan hayvanlarda 1957 ve 1970 yılları arasında incelenen serum sayısı ve sonuçları (17).

Yıl	Serum Sayısı	Pozitif	Şüpheli	Reaktör (%)
1957	25893	912	249	3.5
1958	35012	1434	218	4.0
1959	65138	1094	556	1.6
1960	49407	1091	599	2.2
1961	50183	2048	1076	4.0
1962	38248	1636	891	4.2
1963	49660	2718	1853	5.4
1964	59939	2830	1519	5.0
1965	63960	3419	1733	5.0
1966	51500	2601	1291	5.0
1967	54610	2953	1342	5.2
1968	40459	2133	772	5.2
1969	33037	2132	505	6.0
1970	13981	609	142	4.57
TOPLAM	627027	27610	12746	X = 4.34

Tablo 5: Devlet kuruluşlarında bulunan hayvanlarda 1975 ve 1986 yılları arasında incelenen serum sayısı ve sonuçları (17).

Yıl	Serum Sayısı	Pozitif	Reaktör (%)
1975	15486	93	0.6
1976	17030	339	2.0
1977	22428	355	1.58
1978	18541	271	1.46
1979	18265	137	0.75
1980	17906	1292	7.2
1981	19305	271	1.4
1982	21876	183	0.8
1983	19583	278	0.8
1984	18903	189	0.9
1985	17356	72	0.4
1986	12208	122	0.9
TOPLAM	627027	3602	X = 1.6

Saha çalışmalarında prevalans hesaplaması için iki farklı hesaplama şekli sözkonusudur:

- Hayvan bazında prevalans :** Pozitif bulunan hayvan sayısı/kontrol edilen hayvan sayısı
- Sürü prevalansı:** Pozitif bulunan sürü sayısı/kontrol edilen sürü sayısı şeklinde yapılmaktadır.

Ülkemizde insanlarda bruselloz seroepidemiolojisi konusunda yapılan en ayrıntılı çalışma 1987 yılında yapılmış olan bir TÜBİTAK projesidir (18,19). Bu projede ülkemizin farklı yörelerinden 13 ayrı çalışma grubu görev almış ve sonuçta 70.009 örnek incelenmiştir. Her merkez:

- İnfeksiyon hastalığı şikayeti bulunmayanlar (kırsal kesimde yaşayanlar, askerler, öğrenciler...)
- Hastanelere infeksiyon hastalıkları dışındaki yakınmalarla başvuranlar
- Risk grubu üyeleri (veterinerler, mezbaha çalışanları...)
- Brusellozu düşündüren klinik şikayeti olanlar şeklinde belirtilen farklı toplum kesimlerini, aynı reaktifleri kullanarak, Brusella antikoru yönünden incelemişlerdir. Bu geniş kapsamlı çalışma sonunda, normal popülasyonda seropozitiflik oranı %1.8 (58.707 örnekte, 1054 pozitif) olarak belirlenmiş; en yüksek pozitifliğin sırasıyla Diyarbakır, Konya ve Antalya yörelerinde (%3.5) görüldüğü saptanmıştır.

Normal popülasyonun yanısıra risk grubu mensupları (seropozitiflik %6) ve inkomple antikora bağlı yalancı negatiflik durumu da gözönüne alındığında 1987 yılı için ülkemizde brusella bakterileri ile temas etmiş olduğu kabul edilen kişi sayısı 1.750.000 olarak hesaplanmıştır (18).

Yapılan çeşitli çalışmalarda ülkemizde insanlarda farklı gruplarda saptanan brusella seropozitiflik oranları %1.5 ile %17 arasında değişmektedir (19).

Bruselloz bildirim zorunlu bir hastalık olmasına rağmen diğer pek çok hastalıkta olduğu gibi bildirim sağlıklı değildir. Sağlık Bakanlığı verilerinin son üç yılına bakıldığında ülkemizde her yıl bildirim yapılan insan brusellozu vaka sayısı 10 000'in üzerindedir. 1997 yılında 11 812, 1998 yılında 12 330, 1999 yılında 11 482 ve 2000 yılında 10 742 vaka bildirim yapılmıştır (16).

Hastalığın kontrolü ve kesin eradikasyonu, hayvanlarda brusellozun eradikasyonu ile mümkündür. Bununla birlikte ülkemizin de içinde bulunduğu endemik ülkelerde korunma ve kontrol stratejileri geliştirilerek halkın bilinçlenmesi sağlanmalıdır (14,20).

Dr. Akova: Brusellozis nasıl bulaşır?

Dr. Kocagöz: Brusellozis primer olarak yabani ve evcil hayvanların bir hastalığı olup, insanlara infekte olan hayvanların bakımları, kesimleri sırasında veya kontamine sütlerinden yapılmış olan ürünlerin yenmesi ile bulaşır (21,22). Dünyanın bir çok bölgesinde olduğu gibi Akdeniz ülkelerinde olmak üzere ülkemizde de önemli sağlık sorunlarından biridir. İnsanlarda hastalık etkeni olan dört tür tanımlanmıştır. Bunlardan *Brucella melitensis* keçi ve koyundan, *Brucella suis* domuzlardan, *Brucella abortus* sığırlardan ve *Brucella canis* ise köpeklerden bulaşan türlerdir. En sık karşılaşılan tür *Brucella melitensis*, nadir olarak karşılaşılan ise *Brucella canis* infeksiyonudur. Sağlıklı görünen hayvanlarda infertilite nedeni olan bu hastalık, insanlarda farklı tablolar ile karşımıza çıkabilir. Koyun, keçi, domuz, sığır, köpek gibi bir çok hayvanın genital ve üriner sisteminde normal flora üyesi olarak bulunurlar.

Eski çağlardan beri Akdeniz ülkelerinde endemik olarak bilinen bir hastalık olup "Ondülan Ateşi", "Akdeniz Ateşi" ve "Malta Humması" gibi değişik isimlerle de anılmaktadır. İlk olarak 18. yüzyılda Malta'da önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olduğu için buradaki doktorlar tarafından semptom ve klinik bulguları tanımlanmıştır. Hastalığın etkeni olan bakteri, ilk kez 1887'de David Bruce tarafından ölen bir hastanın dalağında izole edilmiş olup *Micrococcus melitensis* olarak isimlendirilmiştir. Daha sonra 1918 yılında ilk tanımlayan kişinin adı verilerek *Brucella melitensis* olarak değiştirilmiştir (22-23).

Hayvanlarda kronik bir infeksiyon tablosu oluşturup yaşam boyu sürer. İdrar, süt ve genital salgılarında etken bulunmaktadır. Veterinerler, mezbaha işçileri, hayvancılıkla uğraşanlar ve mikrobiyoloji laboratuvarında çalışanlarda bu infeksiyonun riski yüksektir. En önemli bulaşma yolu pastörizasyonu yapılmamış süt ve süt ürünlerinin yenmesi ile olmaktadır. Ülkemizde özellikle taze beyaz peynir ile bulaş, veterinerlik dışı bulaşlarda yaygındır. Değişik tür peynirlerde 90 güne kadar etkenin izole edildiğini bildiren çalışmalar mevcut olup, toprakda yaklaşık 10 hafta, sıvı gübrede ortalama 2 yıl ve musluk suyunda 60 gün canlı kalabilmektedirler. Yaygın kullanımında olan dezenfektanlara ve pastörizasyona duyarlıdırlar. İnsanlara bulaş direkt olarak hasta hayvanın idrar ve genital salgıları ile temas eden kesik ciltten, infekte aerosollerin inhalasyonu ile akciğerden ya da bunların konjonktival keseye bulaşmaları sonucu gözden, veya pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin yenmesi sonucu sindirim sisteminden olur. Kas dokusunda mikroorganizmanın sayısının düşüklüğünden ve çiğ et tüketilmediği için bu yolla

bulaşın önemi azdır. Hayvan dışkısının gübre olarak kullanıldığı durumlarda kontamine olan sebze ve meyvelerden insanlara bulaş bildirilmektedir. Ayrıca brusella bakteremisi olan kişilerden yapılan kan transfüzyonlarından ve enjektör paylaşımı yapan intravenöz ilaç bağımlılarından da bulaş olmaktadır (4).

Dr. Akova: Brusellozis'in klinik özellikleri nelerdir?

Dr. Kocagöz: Brusellozisin klinik bulguları insanlarda genel olarak ateş yüksekliği, gece terlemesi, halsizlik, iştahsızlık, sırt ve baş ağrısı gibi özgül olmayan bulgulardır. Belirtiler genellikle bakteri ile infekte olduktan 2-3 hafta sonra ortaya çıkmaya başlar. Bu bakterinin virulansına, sayısına ve giriş yoluna bağlı olarak bir hafta ile bir kaç ay arasında değişebilmektedir. Hastalığa tanı koyduracak tipik bir belirti ve bulgu yoktur. Hastaların çoğunluğunda akut ateşli bir hastalık gibi ortaya çıkabileceği gibi lokal bir infeksiyon olarak da görülebilir. Bir kaç hafta boyunca yüksek seyirli ateş dönemlerinin ardından bir kaç gün süren ateşsiz dönemler izlediği için ateş seyri "ondulan ateş" olarak tanımlanmıştır. Bu tür ateş tablosu B.melitensis infeksiyonları için tipiktir. Yetişkin hastalar, genellikle büyük eklemleri tutan gezici eklem ağrılarında yakınır. Özellikle depresyon gibi nöropsikiyatrik bulgular gelişebilir. Bu hastalıkta hastanın klinik bulgular ile yakınmalar genellikle uyumlu değildir. Hastaların yakınmalarına paralel klinik bulgu genelde saptanamaz. Splenomegali (%10-20) bakteremik ve hastalığın erken dönemlerinde saptanır. Hepatomegali splenomegaliye göre daha az sıklıkta gözlenir. Servikal ve aksiller bölgede (%20) hafif ağrılı lenfadenopati saptanabilir. Anemi, lökopeni ve trombositopeni gelişebilir.

Özgül olarak tek bir organ tutulumu ile seyir gösteriyor ise "fokal" veya "lokalize" formundan bahsedilir. Uzun süreli tedavi edilmeleri gerektiği için genellikle antibiyotik dirençliliğinden dolayı değil de erkekten tedaviyi sonlandırmadan dolayı hastalarda "relaps" gelişir. Tedaviyi bıraktıktan yaklaşık 3-6 ay sonra saptanır. Akut ve kronik infeksiyon kavramı subjektif olup, kronikleşmeden, semptom ve bulguların 1 yıldan uzun sürdüğü durumlarda bahsedilebilir. Bu hastaların çoğunda persistan bir infeksiyon odağı olduğu (kemik, karaciğer, dalak...gibi) saptanmıştır (4,24).

Genel olarak hastalar üç kategoriye girerler:

- 1) Bakteriyolojik relaps,
- 2) Derin fokal infeksiyon,
- 3) Özgül olmayan bulgular ile birlikte gelişen aktif infeksiyon.

Dr. Akova: Brusellaya bağlı oluşan komplikasyonlar nelerdir?

Dr. Kocagöz: Gastrointestinal sisteme yönelik sorunlar hastaların yaklaşık %70'inde gözlenmektedir. İştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, kabızlık veya ishal olarak gelişir. Patolojik olarak intestinal mukozada hiperemi ve Peyer plaklarında inflamasyon vardır. Akut kolit ve ileit B.melitensis'li hastalarda bildirilmiştir.

Retikuloendotelial sistemin en büyük organı karaciğer olduğu için brusellozis'de hemen hemen her orguda tutulur. Hastaların çoğunda karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk saptanır. B.abortus infeksiyonlarında karaciğerde oluşan granülatöz lezyonlar sarkoidozis ile karışabilmektedir.

Bu hastalıkta depresyon ve dikkat azlığı sık karşılaşılan bir durum olmasına rağmen yaklaşık %5 orguda SSS'ne direkt bakteriyel invazyon gelişir. Menerjit, ensefalit, myelit-radikülonörit, beyin apsesi ve epidural apse olarak karşımıza çıkabilir. Menerjit bu bölge komplikasyonunun en sık oluşan formudur. Beyin-omurilik sıvısının incelenmesinde orta derecede pleositoz (500/mm³) ve lenfositöz mevcuttur. Glukoz düzeyi normal ya da düşük olabilir. Olguların dörtte birinde beyin omurilik sıvısının gram yayması negatif olup kültürleri pozitif saptanır. Burada özgül antikorların saptanması ile tanı konması mümkündür.

Endokardit, olguların yaklaşık %2'sinde saptanmaktadır ancak bu hastalığa bağlı ölümlerin çoğunluğu bu neden ile olmaktadır. En sık tutulan kapak aortik kapakdır. Bilhassa B.suis infeksiyonlarında beyin, aort ve diğer kapaklarda anevrizma oluşma oranı daha yüksektir. Ekokardiografi ile birlikte geliştirilmiş olan hızlı olarak kandan etkenin izolasyonunu sağlayan testler yardımı ile çabuk tanı konması mümkündür. Genellikle kombine antibiyotik ile birlikte cerrahi tedavi uygulanır. Perikardit ya endokarditin bir komplikasyonu ya da primer infeksiyonu nedeni ile gelişir.

Bilhassa mezbahalarda inhalasyon yolu ile bulaş sıklıdır. Grip benzeri tablodan bronşit, bronkopnömoni, akciğer de nodüler lezyonlar, apseye kadar geniş klinik bulgu yelpazesi ile karşımıza çıkar. Nadiren balgamdan etken gram veya kültür ile izole edilmektedir.

Brusellozis'li hastaların idrarından etken izole edilmesine rağmen böbrek tutulumu nadirdir. Intersitisiyal nefrit, pyelonefrit, eksudatif glomerulonefrit ve IgA nefropatisi bu hastalarda rapor edilmektedir. Orşit %20 orguda gelişmektedir. Kadınlarda nadiren salpenjit, servisit veya pelvik apse saptanabilir. Hayvanlarda bu hastalığın ana bulgusu düşük nedeni olması bu etkene duyarlı

Cefizox® IM/IV-IM

seftizoksim sodyum

ENFEKSİYON TEDAVİSİNDE DESTEĞİNİZ TAM OLMALI



İLGİSİ: FORMÜLÜ: Her flakonda, 500 mg veya 1 g seftizoksim aktivitesine eşdeğer miktarda steril, apirojen sodyum seftizoksim. Her çözücü ampulde, 2 veya 3 mL enjeksiyonluk suda % 0.5 lidokain hidroklorür rökisit (pH'ı 5.0-7.0'ye ayarlanacak miktarda) bulunur. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** Intramüsküler yoldan kullanılmak üzere hazırlanmış, steril, apirojen, yani sentetik, geniş spektrumlu, beta-laktamaz enzimlerine sporin grubundan bir antibiyotiktir. **ENDİKASYONLARI:** Alt solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, gonore, karni-çi enfeksiyonlar, septisemi, derinin yüzeysel ve derin enfeksiyonları, kemik ve eklemler menenjit. **KONTRENDİKASYONLARI:** Cefizox® 500 mg ve 1 g IM. sefalosporin türü antibiyotiklere ve lokal anesteziyelere aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Cefizox® başlamadan önce, hastanın daha önce sefalosporinlere, penisilinlere ya da başka ilaçlara aşırı duyarlılık reaksiyonu gösterip göstermediği araştırılmalıdır. Penisiline aşırı duyarlı olan hastalarda bu preparat büyük bir ilimlidir. Herhangi bir maddede ve özellikle ilaçlara alerjik olan hastalara antibiyotik verilirken dikkatli olunmalıdır. Akut aşırı duyarlılık reaksiyonlarında adrenalin uygulanmalı ve diğer acil önlemlere başvurulmalıdır. seftizoksim antibiyotiklerde olduğu gibi, Cefizox® IM 'de mide-barsak hastalığı, özellikle kolit geçirmiş hastalara dikkatle uygulanmalıdır. Seftizoksimin uygulanmasına bağlı olarak hemolitik anemi ve şok görülebilir. üzerinde yeterli ve kontrollü bir inceleme bulunmadığından bu ilaç gebelikte yalnızca kesinlikle gerekli durumlarda kullanılmalıdır. Doğum süreci ve doğum sırasında Cefizox® IM kullanımının güvenilirliği kanıtlanmamıştır. yüksek konsantrasyonlarda anne sütü yoluyla atılır. Emziren kadına Cefizox® IM uygulanırken dikkat gösterilmelidir. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Genelde iyi tolere edilir. %5'den düşük olmak üzere kızartı, bulantı, SGT ve SGT ile alkalin fosfatazda geçici yükselme görülebilir. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Cefizox® IM. yalnız intramüsküler yoldan kullanılır. Damar içine uygulanmaz. **ERİŞKİNLER:** Ortalama doz 8-12 gramdır. Uygun dozaj, hastanın durumuna, enfeksiyonun şiddetine ve etken mikroorganizmanın duyarlılığına göre belirlenir. **PEDIATRİK KULLANIM:** Cefizox® IM. 6 aylıktan büyük çocuklara günde 50 mg/kg 2 veya 3 defa uygulanır. **İLİAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER:** Diğer sefalosporinler ve aminoglikozitlerle birlikte kullanıldığında nefrotoksik reaksiyonlar bildirilmiştir. **SAKLAMA KOŞULLARI:** Cefizox® IM. aşırı ısıktan 30°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Sulandırıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır. Ancak hemen kullanmak mümkün değilse oda sıcaklığında 12 saat, buzdolabında (2°C-8°C) 48 saat saklanabilir. **TİCARİ** 500 mg IV/IM. Enjektablı Flakon: 500 mg seftizoksim aktivitesine eşdeğer miktarda steril, apirojen sodyum içeren 1 flakon ile 2 mL enjeksiyonluk su içeren 1 adet çözücü ampul bulunan ambalajlarda. Cefizox® 1 g IM. Enjektablı Flakon: 1 g seftizoksim aktivitesine eşdeğer miktarda steril, apirojen sodyum içeren 1 flakon ile 2 mL enjeksiyonluk su içeren 1 adet çözücü ampul bulunan ambalajlarda. Cefizox® 500 mg IM. Enjektablı Flakon: 500 mg seftizoksim aktivitesine eşdeğer miktarda steril, apirojen sodyum içeren 1 flakon ile 3 mL enjeksiyonluk suda %0.5 lidokain hidroklorür içeren 1 adet çözücü ampul bulunan ambalajlarda. Cefizox® 1 g IM. Enjektablı Flakon: 1 g seftizoksim aktivitesine eşdeğer miktarda steril, apirojen sodyum içeren 1 flakon ile 3 mL enjeksiyonluk suda %0.5 lidokain hidroklorür içeren 1 adet çözücü ampul bulunan ambalajlarda. 13.01.2000 tarihli itibarı ile Cefizox® IM/IV-IM. perakende satış fiyatı: 2.394.000 TL. Cefizox® 1 g IM ve IV/IM. perakende satış fiyatı: 4.282.000 TL. Reçete ile satılır.

Pharmaceutical Co., Ltd.
pan
geliştirilmiştir.

i ve Üretim yeri
İlaç

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

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

Eczacıbaşı

Pharmaceutical Co., Ltd.
pan
geliştirilmiştir.
i ve Üretim yeri
İlaç

Eczacıbaşı İlaç

Suprax® GÜNDE
TEK
DOZ

GÜNDE
TEK
DOZ



maz üreten mikroorganizmalar
ide başarısızlığa yol açabilir¹

enç Bariyerini Suprax® ile Aşın...

B-laktamaz direnci artmaktadır²

z enzimlerine dayanıklıdır.

doz uygulama kolaylığıyla hastaların tedaviye uyumunu artırır.

bir ilaç etkileşimi bildirilmemiştir.

en etkilenmez.

ndaki süspansiyon formu çocuklar tarafından tercih edilmektedir.³

stone C., "Review of cefixime in the treatment of otitis media in infants and children", *Pediatr. Infect. Dis. Journal*, 1982, 21: 21-22. 2) Sunderland R., "Cefixime vs. Co-Amoxiclav in the treatment of pediatric upper respiratory tract infections", *Curr. Therapy Res.*, 1994, 55 (Suppl.A) 22-30. 3) Ruff M.E., "Antimicrobial drug suspensions: a blind comparison of common pediatric drugs", *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1991, 10: 30-33. **KISA ÜRÜN BİLGİSİ:** Suprax® pediyatrik oral tablet. Bileşimi: 5 mL'lik bir ölçekte 100mg ve her tablette 400 mg sefiksim. **Farmakolojik Özellikleri:** Geniş spektrumlu, beta-laktamaz enzimlerine dirençli bir sefalosporindir. **Endikasyonları:** Üst solunum yolları enfeksiyonları, orta kulak enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları. **Kullanım Şekli ve Dozu:** Yetişkinler ve 12 yaşından büyük çocuklarda, her 8 saatte bir 2 tablet (400 mg) dozda uygulanabilir. Çocuklarda günde 8 mg/kg toplam doz, bir veya iki defada verilir. **Yan Etkiler:** Mide barsak bozuklukları, baş ağrısı, baş dönmesi, deri döküntüleri, kaşıntı, eklem ağrıları görülebilir. **İlaç Etkileşimleri:** Diğer ilaçlarla etkileşimi bildirilmemiştir. **Kontrendikasyonları:** Sefalosporinlere karşı alerjik reaksiyonları olan hastalarda kullanılmamalıdır. **Uyarılar/Önlemler:** Özellikle penisilin başta olmak üzere başka ilaçlara duyarlılığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Zorunlu olmadıkça gebelerde kullanılmamalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda gereken ayarlaması yapılmalıdır. **Takdim Şekli:** 5 mL'sinde (bir ölçek) 100 mg sefiksim içeren 50 mL'lik şişelerde ve her 400 mg sefiksim içeren 5 tabletlik blister ambalajlarda. Reçete ile satılır.



Pharmaceutical Co., Ltd.

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

Büyükdere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

Eczacıbaşı

hayvanların mukozalarında eritritol'un bulunması olduğu düşünülmektedir. İnsanda da düşük nedeni olabilmektedir ancak diğer bakteremik durumlara göre düşük oluşturma insidans farkı bilinmemektedir.

Deri komplikasyonları hastaların %5'inde saptanır. Geçici özgül olmayan papüller, ülserler, vaskülit, peteşiler ve eritema nodosum şeklinde görülür.

Oküler komplikasyon olarak geç dönemde üveit keratit, multifokal korioidit ve optik nörit saptanabilir. Non-infeksiyöz immunolojik yanıt olarak gelişen Brusella üveit'i topikal ve sistemik kortikosteroid tedavisine yanıt verir (4,22).

Dr. Akova: Bruselloziste kas iskelet sistemi tutulumu ne sıklıkta görülür ve en çok hangi bölgeleri tutar?

Dr. Çeliker: Bruselloziste osteoartiküler komplikasyonlar Brusella'nın bulunmasından yaklaşık 20 yıl sonra 1904 yılında tanımlanmıştır. Brusellanın lokalize komplikasyonları arasında en sık görülen kas iskelet bulgularıdır. Sık görülen komplikasyonlar olmasına karşın prevalansı çalışmadan çalışmaya farklılık göstermektedir. Artralji en sık görülen belirtidir ve diğer febril hastalıklara oranla daha sık bulunur. Erişkin hastalarda %58-87, çocuklarda ise %74-87 oranında artralji bildirilmiştir ve bu belirtinin varlığı Brusella için bir ipucu olabilir(25).

Brusella artriti erişkin hastalarda %22-29, çocuklarda ise %19-38 oranında bildirilmiştir. Klinik özellikleri diğer infeksiyöz artritlerdeki gibidir. Genellikle monoartikülerdir, ancak hastaların %18'inde bir eklemde fazla tutulum olabilir. Artiküler tutulum en sık büyük eklemler, sakroiliak eklem ve omurgada görülür. Daha nadir olarak bursit ve osteomyelit görülebilir(25,26). Brusella artriti dağılım ve sıklığı bölgelere göre farklılık göstermektedir. Osteoartiküler komplikasyonlar erkeklerde daha siktir, spondilit ise ileri yaşlarda görülmektedir. Osteoartiküler bulguları olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında serolojik, laboratuvar ve bakteriolojik açıdan bir fark bulunmadığı saptanmıştır (27).

Dr. Akova: Brusella spondilitinin klinik özellikleri nelerdir ve nasıl tanı konur?

Dr. Çeliker: Osteoartiküler komplikasyonlar içinde en sık görülenlerden birisi spinal brusellozdur. Spinal tutulum sıklıkla lomber spondilit ve sakroiliit şeklinde görülür. Omurgada infeksiyon %7-53 oranında bildirilmiştir. Daha çok yaşlı hastalarda görülür, çocuklarda görülmez(28). En sık lomber omurga tutulumu görülür, bunu torakal bölge izler.

Servikal tutulum oldukça nadirdir. Ancak servikal tutulumda nörolojik belirti riski ve paravertebral kitle daha fazladır(29). Birden fazla disk aralığı tutulumu olabilir. Sakroiliitin tersine spondilit daha geç dönemde ortaya çıkar. Başlangıç sinsi seyredebilir. Genellikle orta derecede şiddetli lokal ağrı vardır ve hasta normal yaşamını sürdürebilir. Spinöz prosesler üzerine basınç veya perküsyon ile ağrı meydana gelir, paravertebral adaleler üzerinde hassasiyet vardır, deformite nadirdir(25). Spondilitte, intervertebral diskit, vertebra osteomyeliti, korpus marjinlerinde skleroz, nadiren paraspinale apse ve osteofit oluşumları görülür. Paravertebral apse hastaların %16 sında olur ve genellikle tuberkülozdan daha küçüktür. Servikal bölgede ise retrofarengeal şişlik olur(25).

Erken dönemde etkilenen segmentte radyografik bulgu saptanmaz. Ortalama iki ay gibi bir sürede radyolojik değişiklikler oluşmaktadır. İlk olarak etkilenen seviyede disk mesafesinde daralma saptanır, kemik yapılar tümüyle normaldir. Takiben ilerleyen dönemde vertebra korpus kenarlarında sınırlı olan eroziv ve sklerotik değişiklikler oluşur. Onarımın erken bulguları olan osteofitik değişiklikler görülebilir. İki tip lezyon brusella spondiliti için karakteristikdir. Birincisi vertebra anterior superior açıdaki erozyon ve tabandaki sklerozdur, bu Pedro Pons belirtisi olarak adlandırılır. İkincisi ise diffüz formdur ve vertebra son-plağının tümünde erozyon ve buna eşlik eden disk aralığında daralma şeklinde görülür. Vertebral kollaps ve spondilolistezis nadirdir(28,30). Patolojik ve radyolojik bulgular infeksiyonun vertebrada başladığını, daha sonra disk mesafesine yayıldığını desteklemektedir(25).

Bilgisayarlı tomografi ile lokalize epifizyal değişiklikler veya korpus marjinlerindeki yaygın düzensizlik ve erozyonların daha erken saptanması mümkündür. Yine kemik sintigrafisi ile erken dönemde etkilenen disk aralığında artmış tutulumun gösterilmesi mümkündür. Sintigrafi ile en sık görülen bulguların özellikle lomber bölgede olmak üzere vertebra tutulumu (%50) ve sakroiliit (%41) olduğu bildirilmiştir(31).

Dr. Akova: Sakroiliak eklem tutulumu ne şekilde belirti verir?

Dr. Çeliker: Sakroiliak eklem tutulumu brusella artritinin büyük bir kısmını oluşturur. Özellikle Akdeniz ülkelerinde yüksek oranlarda bildirilmiştir. %5-50 arasında değişen oranlarda rapor edilmektedir. Çocuklarda nadirdir ancak genç erişkinlerde risk belirgin olarak artmıştır. B. Abortus ve B. Suis ile sakroiliit nadirdir(25). Sakroiliit çoğunlukla tek taraflıdır ve hastalığın akut, ateşli döneminde görülür. Başlangıçtan itibaren semptomatik seyreder. 2-3 gün içinde çok şiddetli hale gelir. Ağrı hastaların bir

kısımında harekete izin vermeyecek ölçüde şiddetlidir, kalça ve bacaklara yayılım gösterebilir. Bundan dolayı lomber kök irritasyonu ve kalça patolojileri ile karışabilmektedir. Fizik muayenede sakroiliak manevralar pozitifdir. Erken dönemde radyolojik testler tanıyı destekler nitelikte olmayabilir. Kronik dönemde eklem kenarlarında düzensizlik ve genişleme tanıya yardımcıdır. Erken dönemde bilgisayarlı tomografi infeksiyon varlığını gösterebilir. Kemik sintigrafisi de erken dönemde sakroiliit varlığını destekler. Sintigrafide kantitatif yaklaşım tüm yaş gruplarında sakroiliit tanısında duyarlılığı artırır(32). Prognoz komplike olmayan vakalarda olduğu gibi iyi bir seyir gösterir ve tedaviye yanıt verir.

Dr. Akova: Periferik eklem tutulumu en çok hangi eklemlerde görülür ve ayırıcı tanıda hangi hastalıklar düşünülmelidir?

Dr. Çeliker: Sıklıkla büyük eklemlerin tutulumu görülmekte olup, çoğunlukla brusellozun diğer semptomlarından daha fazla yakınmaya neden olmaktadır. Tüm yaş gruplarında en sık kalça tutulumu görülür, bunu diz eklemi izler. Ayak bileği, omuz, dirsek, elbilek ve sternoklaviküler eklem tutulumu daha az sıklıkta görülür. El ve ayak küçük eklemleri ise çok nadir etkilenir. Hastalığın akut döneminde ortaya çıkabildiği gibi relaps fazında da görülebilir. Fizik muayenede tutulan eklemlerde hareket kısıtlılığı, lokal şişlik, efüzyon gözlenir. İnflamasyon bulguları pyojenik bakterilerin neden olduğu septik artritler kadar şiddetli olmayabilir. Kızarıklık ve ısı artışı seyrekdir. Nadir de olsa popliteal kist rüptürü gibi lokal komplikasyonlar tabloya eklenebilir. Tanı ve tedavide geç kalınan olgularda radyolojik olarak diğer infeksiyöz artritlerde saptanan eklem aralığında daralma ve eklem yüzlerinde hasar görülür. Tedavinin erken dönemde başlatılması sekellerin önlenmesi açısından önemlidir. Çocuklarda brusellaya bağlı gelişen kalça artritini takiben dislokasyon ve aseptik nekroz rapor edilmiştir (25).

Osteomyelit nadir görülen osteoartiküler komplikasyonlardanır. Fizik muayenede lokal ağrı ve hassasiyet saptanır. Uzun, kısa veya yassı kemik tutulumları olabilir. B. Melitensis daha çok kosta ve uzun kemiklerin epifizlerinde infeksiyona neden olurken, B. Suis tipi daha çok uzun kemikleri tutma eğilimi gösterir. Brusellada oldukça nadir olmakla birlikte bursa ve tendon infeksiyonları da görülebilir. Subdeltoid ve prepatellar bursa tutulumları daha sıktır. Ayrıca tam olarak kesinlik kazanmamış olmakla birlikte brusellozda reaktif spondilartropatilerden de bahsedilmektedir. Etken patojenin izole edilemediği ve bu durumun daha çok dolaşımdaki immün komplekslerle ilişkili olabileceği belirtilmektedir(25).

Osteoartiküler bulgularla seyreden bruselloz vakalarında mutlaka ayırıcı tanıda diğer osteoartiküler

tutulmuş gösteren akut veya kronik infeksiyon nedenleri araştırılmalıdır. Bunlar arasında klinikte en çok kaşan tüberküloz osteomyelitidir. Brusellanın tersine tüberkülozda ilk tutulan yer vertebra sonplaklarıdır. Yine brusellaya göre tüberkülozda vertebra korpuslarındaki yıkım daha ciddi ve osteoporoz angülasiyona neden olabilecek kadar belirgindir. Ayrıca paraspinale apse oluşumları brusellaya göre daha sıktır.

Ayırıcı tanıda ayrıca spondiloz gibi dejeneratif hastalıklar, lomber disk herniasyonları, primer ve metastatik kemik tümörleri, osteoporoz, Paget hastalığı, osteomalazi, ochronosis gibi metabolik hastalıklar romatoid artrit, sero (-) artropati gibi inflamatuvar hastalıklar mutlaka akla gelmelidir.

Dr. Akova: Brusella infeksiyonunun tanısı nasıl konur?

Dr. Kocagöz: Brusella infeksiyonunun özgül belirti ve bulgusu olmadığı için hastadan öncelikle çok iyi öykü almak gerekmektedir. Özellikle hastanın mesleği, hayvan teması, pastörize edilmemiş süt ve süt ürünü tüketme öyküsü, enzoonotik bölgelere seyahat edip etmediği çok iyi sorgulanmalıdır. Kesin tanı kan, kemik iliği veya enfekte dokulardan etkenin kültürde üretilmesi ile konur. Kan kültürlerinde üreme oranı %15-%70 arasında değişmekle birlikte intraselüler bir mikroorganizma olduğu için kemik iliğinden %90 oranındadır. Geç ve zor üreyen bir etken olduğu için Brusella'dan şüpheleniliyor ise mikrobiyoloji laboratuvarı (kültürlerin 4 hafta tutulması gerekmektedir) bu konuda uyarılmalıdır. Bir çok laboratuvar hızlı izolasyon teknikleri (BACTEC, Dupont Isolator... gibi) kullanmaktadır. Lizis santrifüjasyon tekniği ile çabuk izolasyon sağlanabildiği rapor edilmektedir. Bakteriyolojik izolasyon ile konformasyonun yapılamadığı durumlarda serumda özgül antikor titrelerinin yüksekliği tanıda yardımcıdır. Yüksek saptanan tek bir titre yüksekliği tanı için yeterli olmamasına rağmen aktif infeksiyonlu kişilerin titreleri genellikle 1:160'dan yüksektir. Tüp agglutinasyon testi, Rose-Bengal, immünofluoresans antikor testleri ve ELISA gibi bir çok serolojik metotlar brusellozis tanısında kullanılmaktadır. Ancak Serum agglutinasyon testi (SAT) diğerleri ile karşılaştırıldığında standarttır. Bu test serumdaki sadece immunglobulin düzeyini saptar alt gruplarını tanımlayamaz. 1:160 ve üstü titreler pozitif olarak kabul edilir. Bu testten önce serumun 2-merkaptetanol ile inkübasyonu immunglobulin alt gruplarının saptanabilmesini sağlar. IgG düzeylerinin bir yıldan daha uzun süre yüksek kalması infeksiyonun kronikleştiğini, titrelerin düştükten sonra tekrar yükselmesi ise relaps'ı gösterir. IgM ilk haftada yükselmeye başlar bir yıla kadar pozitif olarak kalır. IgG 6-8 haftada yükselmeye

Neuvitan, Tiamin
(B₁ vitamini)
türevi ve
riboflavin
(B₂ vitamini)
içeren
bileşimdir.¹
**Bileşim sayesinde
yağda çözünen
Neuvitan, ince
barsaklardan
diğer tiamin
preparatlarından
çok daha etkili ve
hızlı bir şekilde
emilir.¹**

Yüksek emilim oranı
Yüksek doku afinitesi
Uzun etki süresi

Püf Noktası



Neuvitan®

Tiamin, riboflavin

F Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.
Osaka, Japan
tarafından geliştirilmiştir.

Ruhsat sahibi ve üretim yeri

Eczacıbaşı İlaç

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

Eczacıbaşı



• Sa

sp

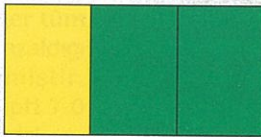
• Ad

MSA GRÜ
Küresel
sistem için
güçlü bir
çözüm
daha
çok
bilgi için
www.eczacibasi.com.tr
Eczacıbaşı

Eczacıbaşı
İlaç Pazarlama

Bazı anlar
sadece kadınlara
özeldir... **O an** ■■■

ra yolları ve üriner sistemin
izm ve ağrılarında
t sancılarında



Buscopan®
plus

BİLGİSİ: Buscopan Plus film kaplı tablet **FORMÜLÜ:** Her film kaplı tablet, 10 mg Hyosin-N-butilbromür ve 500 mg parasetamol içerir. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** Gastro-intestinal, safra ve üriner sistem ve kadın genital organlarının düz kaslarındaki spazmları giderir. Parasetamolün analjezik özellikleri bu etkiyi artırır. **ENDİKASYONLARI:** Mide ve barsak hastalıklarındaki paroksizmal ağrılar, safra ve üriner sistem kanalları ve kadın genital organlarındaki dismenore gibi işlev bozuklukları ve spasmlı ağrılar. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Eriskinler için günde 3 kez 1-2 tablet az miktarda suyla yutulur. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Ender olarak deri kızarıklıkları olabilir. Daha ender olarak, ekzantem biçiminde alerjik reaksiyonlar ve nadiren de olsa anafilaksi görülebilir. **UYARILAR/ÖNEMLER:** Karaciğer işlev bozukluğu, böbrek işlev bozukluğu, dar açılı glökom, hipertansiyon ve taşiaritmi. **KONTRENDİKASYONLARI:** İlgindeki maddelere karşı duyarlılık gösteren kişiler, megakolon, miyasthenia gravis. **UYARILAR/ÖNEMLER:** Karaciğer işlev bozukluğu, böbrek işlev bozukluğu, dar açılı glökom, hipertansiyon ve taşiaritmi. Gilbert sendromu gibi durumlarda Buscopan Plus yalnızca tıbbi gözetim altında kullanılmalı, gerektirse doz azaltılmalı ya da dozlara daha seyrek verilmelidir. Hyosin-N-butilbromürün emziren kadınlarda emziren bebeğin güvenli bir uygulama olup olmadığı henüz gösterilmemiştir. **TICARI TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI:** 20 film tabletlük ambalajlarda. Reçete ile satılır.

Belçheim lisansı ile
ve üretim yeri
İlaç
Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.
Eczacıbaşı İlaç Pazarlama
Büyükdere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

İEczacıbaşı

başlar yıllar boyu pozitif olarak saptanır. IgA 8-10 haftada yükselir yıllarca yüksek kalır. Relaps'larda hem IgM hem de IgG yükselir. Bu test ile yalancı negatif sonuçlar görülebilir. Hasta serumunun antikor titresi çok yüksek olduğu halde 1:160 titrede negatif sonuç alınması durumunda dilüsyonlar daha yüksek titrelerle çıkartılırsa pozitifleşmesi durumunda (prozone) saptanmaktadır. Bu test B.canis infeksiyonlarının saptanmasını sağlayamaz. Ayrıca aktif infeksiyonu olduğu halde bazı hastalarda erken dönemlerde serolojik testler negatif olabilir. Dört hafta içinde titrede 4 kattan fazla artış saptanması da pozitif sonuç olarak değerlendirilir. Bu test ile Vibrio cholorea, Francisella tularensis, Yersinia enterocolitica infeksiyonları ve kolera aşısı sonrasında yalancı pozitiflik saptanabilir (4,23,24).

Dr. Akova: Brusellada osteoartiküler tutulum varlığında başka hangi incelemeler tanıda yardımcıdır?

Dr. Çeliker: Osteoartiküler komplikasyon olan ve olmayan vakalar arasında hematolojik ve biyokimyasal bir farklılık yoktur. Laboratuvar bulguları spesifik değildir. Eritrosit sedimentasyon hızında çoğunlukla bir artış söz konusudur. Tam kan sayımında lenfositlerle birlikte artmış, normal veya düşük lökosit sayısı saptanabilir. Daha ciddi ve komplike vakalarda lenfopeni görülebilir. Yine trombositopeni, anemi ya da pansitopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk olabilir. Sinovyal sıvı analizinde spesifik olmayan inflamatuvar bulgular saptanabilir. Beyaz küre sayısı 50.000/mm³ ün altındadır. Glukoz düzeyleri normal sınırlardadır. Laktik asit normal bulunur. Sinovyal sıvı kültürü yapılmalıdır. B. Melitensis %73'e varan oranlarda üretilmektedir. Sakroiliak eklem veya disk mesafesinden alınan materyallerde de gösterilebilir(25,27). Özellikle endemik bölgelerde sebebi belirlenememiş artrit, akut unilateral sakroiliit ve diskit varlığında brusellaya ait uygun testler mutlak yapılmalıdır. Kesin tanı için kan veya kemik iliği aspirasyon kültürlerinin pozitif olması veya Brusella aglütinasyon titrelerinin 1/160'ın üzerinde olması, kemik sintigrafisi, düz radyografiler ve bilgisayarlı tomografi ile iskelet bulgularının gösterilmesi veya histopatolojik incelemede kazeöz olmayan granülatöz dokunun saptanması önerilmektedir (25,30).

Radyolojik bulgular oluşmadan önce 99m technetium phosphate ile üç fazlı kemik sintigrafisi tanı için büyük önem taşır(33). Ancak özellikle çocuklarda yalancı pozitif veya negatif sonuçlar bildirilmektedir. Böyle durumlarda özellikle sakroiliak eklem tutulumunun erken tanısında bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans önerilmektedir. Manyetik rezonans özellikle aktif evrede ve rezolüsyon aşamasında subkondral kemik iliği

değişikliklerinin gösterilmesinde duyarlıdır. Gadolinium ile alınan görüntüler aktif inflamasyonu, kronik tutulumdan ayırır(34).

Dr. Akova: Ülkemizde endemik olarak bulunan Brusellozis tedavisinde uygulanan farklı tedavi protokollerinden söz etmek istiyorum.

Hastalığın en sık rastlanan etkeni Brucella melitensis intrasellüler yerleşim gösteren ve bu nedenle tedavide ciddi sorunlara yol açan bir patojendir. Hücre içi lokalizasyonu nedeniyle, brusellozis tedavisinde kullanılacak antibiyotiklerin: a) makrofajlar içine penetre olabilmeleri, b) hücre içindeki asidik ortama direnç göstermeleri gereklidir.

Brusellozis tedavisinde günümüze dek kullanılan tedavi protokolleri aşağıdaki biçimde özetlenebilir (21,35):

- 1) Tetrasiklin-streptomisin kombinasyonu: Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ)'nün önerdiği ilk rejimdir. Tetrasiklin günde 4 eşit dozda toplam 2 gram, streptomisin günlük ek injeksiyon biçiminde 1 gram süreyle kullanılmıştır. Tetrasiklinin 3 hafta streptomisin 2 hafta süreyle kullanımı sonucunda %26'ya varan oranda relaps bildirilmiştir. Tetrasiklinin kullanım süresinin 6 haftaya çıkartılması relaps oranını %8.5'a düşürmüştür.
- 2) Tek başına ko-trimoksazol kullanımı: Bu tedavi rejiminde çok yüksek relaps oranları görülmesi nedeniyle hiç önerilmemektedir.
- 3) Tek başına rifampisin kullanımı: Rifampin hücre içine çok iyi penetre olup, yüksek anti-brusella aktivite göstermekle birlikte, tedavi sırasında direnç gelişimi ve buna bağlı relaps nedeniyle kullanımı önerilmemektedir.
- 4) Tek başına doksisisiklin kullanımı: 1970'li yılları başında denenmiş ve %30'a varan relaps nedeniyle kullanımı terkedilmiştir.
- 5) Doksisisiklin-rifampisin, veya doksisisiklin-streptomisin kombinasyonu: Günümüzde en sık önerilen kombinasyonlardır. Streptomisin 2 hafta süreyle, diğerleri ise 6 hafta süreyle uygulanmaktadır. Streptomisinli kombinasyonda relapsın daha düşük olduğu bildirilmiştir. Son yıllarda streptomisin yerine netilmisin veya gentamisin kullanımının da etkili olduğunu gösterir çalışmalar yayınlanmıştır.
- 6) Rifampisin ve kotrimoksazol kombinasyonu: Bu kombinasyonun etkili olduğuna dair az sayıda çalışma olmakla birlikte, genellikle önerilen bir tedavi protokolü değildir.

Daha önceden de belirtildiği üzere, akut brusellozisin tedavisinde kullanılacak antibiyotiklerin

intraselüler penetrasyon göstermesi ve hücre içinde, özellikle de intralizozomal düşük pH'da inaktive olmamaları gerekir. Kinolon türevlerinin gram-negatif bakteriler üzerine gösterdikleri iyi bakterisidal etki ve in vivo koşullarda yüksek hücre içi yoğunluklara ulaşmaları, brusellozis tedavisinde kullanılacakları konusunu gündeme getirmiştir. Yapılan in vitro çalışmalarda ofloksasin ve siprofloksasin ile elde edilen sonuçlarda MIC50 ve MIC90 düzeyleri, bu antibiyotiklerin kan ve doku düzeylerine kıyaslandığında tedavide kullanılabilir olduğunu düşündürmüştür. Ancak tek başına kinolon türevlerinin kullanıldığı tedavi rejimlerinde %66'ya varan oranlarda relaps görülmüştür (36,37). Bunun üzerine kinolonların "geleneksel anti-brusella" antibiyotiklerle kullanılması düşünülmüş ve ilk kez 1993 yılında Hacettepe Üniversitesi'nde 61 hasta randomize edilerek, bir gruba doksisisiklin (200 mg/gün)+ rifampisin (600 mg/gün), diğer gruba ise ofloksasin (400 mg/gün) ve rifampisin 6 hafta süreyle verilmiştir. Her iki grupta da 6 aylık takip süresi sonunda birer vakada relaps saptanmıştır (%3). Ofloksasin-rifampin kullanan bir hastada ise etkin tedavi başarısı sağlanamamıştır. Ancak doksisisiklinli kombinasyonu kullanan hastalarda %43 oranında gastrik iritasyona ilişkin yan etki saptanırken, ofloksasinli rejimde bu yan etkinin sıklığı %6.5 olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlara dayanılarak ofloksasin-rifampin rejiminin akut brusellozis tedavisinde kullanılacak etkin bir rejim olduğu kanısına varılmıştır (38).

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yaptığımız bir in vitro çalışmada ise kinolon + rifampisin kombinasyonunun intraselüler etkinliğini araştırmaya yönelik deneysel bir model kullanılmış ve hücre içi asidik ortamda değişik antibiyotiklerin ve kombinasyonlarının etkinlikleri araştırılmıştır. Bu amaçla pH 5.0 ve 7.0'de eritromisin, azitromisin, streptomisin, doksisisiklin, rifampisin, siprofloksasin ve ofloksasin'in tek tek ve değişik kombinasyonlarda *B. melitensis* suşlarına karşı in vitro etkinliği araştırılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre sadece doksisisiklin ve rifampisin'in pH 5.0'de (hücre içi lizozomal pH) etkinliklerini sürdürdüğü, diğer tüm antibiyotiklerin asidik ortamda aktivitelerinin azaldığı veya tamamen kaybolduğu gözlemlenmiştir. Doksisisiklin ve rifampin kombinasyonu gerek pH 7.0 gerekse asidik pH'da sinerjistik etki gösterirken, doksisisiklin-streptomisin kombinasyonunun sinerjistik aktivitesi asidik pH'da azalmıştır. Çalışmanın en ilginç sonuçlarından birisi gerek nötral gerekse asidik pH'da ofloksasin + rifampin kombinasyonunun genellikle antagonistik aktivite göstermesidir. In vitro antagonizmaya karşın in vivo etkinlik, kombinasyondaki farklı antibiyotiklerin değişik vücut sıvılarında ve hücre içinde farklı kompartmanlarda

etkin olması ile açıklanmıştır. Bu sonuçlardan çıkarılacak bir diğer yorum ise intraselüler yerleşim gösteren mikroorganizmalara karşı in vitro antibiyotik duyarlılık testi sonuçlarının yorumlanırken dikkatli olma gerekliliğidir(39). Yeni kinolon türevlerinin anti-brusella aktivitesi henüz çalışmayı bekleyen alanlar içinde yer almaktadır.

KAYNAKLAR

1. Gotuzzo E, Carrillo C. Brucella. "Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds). Infectious Diseases. 2nd edition" WB Saunders Company, Philadelphia 1998; 1837.
2. Altan N. Bruselloz epidemiyolojisi. 1. Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, İzmir, 20-23 Nisan 1987, Kongre Kitabı, Sayfa 179-85.
3. Nicoletti PL. Relationship between animal and human disease. "Young EJ, Corbel MJ (eds). Brucellosis: Clinical and Laboratory Aspects kitabında". CRC Press Inc., Florida (1989).
4. Young EJ. Brucella species. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). 5th edition. Churchill Livingstone. 2000; 2386-95.
5. Caprine and ovine brucellosis (excluding Brucella ovis infection). OIE manuel Chapter 3.3.2. 1996.
6. Meyer ME. Evolutionary development and taxonomy of the genus brucella. "Adams LG (eds). Advances in Brucellosis Research. 1st edition" kitabında s. 12, TexasA&M University Press, Texas (1990).
7. Hagan W. The animal reservoirs of brucellosis. Cornell Veterinarian 1973; 26(1):14
8. Bovine brucellosis. OIE Manuel, Vol-II, (B/012), 12 rue de Prony - 75017, Paris, France, 1990.
9. Sözen TH. Bruselloz. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay m (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları Kitabında s. 486, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, (1996).
10. Young EJ. An overview of human brucellosis. Clin Infect Dis 1995;21:283-90.
11. Barroso Espadero D, Arroyo Carrera I, Lopez Rodriguez MJ, et al. The transmission of brucellosis via breast feeding. A report of 2 cases. An Esp Pediatr 1998;48(1):60-2.
12. Golem SB. Memleketimizdeki insan ve ehli hayvanlarda Brucella bakımından serolojik araştırma. Türk Hıfız ve Tecr Biol Mec 1943; 1:105

13. Sığırlarda Brusellosis ve Tüberkülosisi Mücadele Projesi-14 yıllık. T.C. Tarım Bakanlığı Veteriner İşleri Genel Müdürlüğü, Brusellosis ve Tüberkülosis Şubesi, Ankara, 1965.
14. İyisan AS, Akmaz Ö, Düzgün S ve ark. Türkiye'de sığır ve koyunlarda brusellozisin seroepidemiolojisi. Pendik Vet Mikrobiyol Derg 2000; 31(1):2.
15. WHO. Report of MZCP training course on the establishment of a human and animal brucellosis national surveillance system.MZCP/BRUC/93.2, 28-30 October, Heraklion, Greece.1993.
16. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Şube Müdürlüğü Verileri, Mayıs 2001.
17. Arda M. Türkiye'de hayvan brusellozunun genel durumu ve bruselloz mücadele projesi. 1. Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, İzmir, 20-23 Nisan 1987, Kongre Kitabı, Sayfa 166-78.
18. Çetin ET, Çoral B, Bilgiç A ve Ark. Türkiye'de insan bruselloz insidansının saptanması. Doğa 1990;14:324-34.
19. Fazlı ŞA. Brusellozun epidemiyolojisi. Prof. Dr. Kemal Özsan Tıp Günleri Bruselloz Simpozyumu Kitabı. Ankara, 2000:30-6.
20. Günay O. Brusellozisin epidemiyolojisi ve korunma yolları. 24. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 26-27 Haziran 1990. Kayseri Kongre Kitabı: 83-7.
21. Madkour MM, Gargani G. Epidemiological aspects. In:Brucellosis. M.M.Madkour (ed). Cambridge University Press. 1989:11-28.
22. Aşçıoğlu Akhan S, Akova M. Brusellozis. Temel İç Hastalıkları Biberioğlu K, İliçin G, Süleymanlar G, Ünal S (ed). 1999; 2240-44.
23. Yaylı G. Bruselloz. Antimikrobiyal Tedavi Bülteni. 1999; 3(2):66-72.
24. Young EJ. Brucellosis. Infectious Diseases. Hoeprih PD, Jordan MC, Ronald AR (eds). 5th ed. J.B.Lippincott Company. 1994; 1291-5.
25. Pascual E. Brucellar arthritis. In: Oxford textbook of Rheumatology. Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN (Eds). Oxford University Press 1998:937-45.
26. Gonzales-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Ibanez D, Garcia-Pais MJ. Osteoarticular complications of brucellosis in an Atlantic area of Spain. J Rheumatol 1999; 26: 141-5.
27. Colmenero JD, Rguera JM; Fernandez-Nebio A, Frenquelo FC. Osteoarticular complications of brucellosis. Ann Rheum Dis 1991;50:23-6.
28. Rajapakse CAN, Al-Aska AK, Al-Orainey I, Halim K, Arabi K. Spinal brucellosis. Br J Rheumatol 1987; 26: 28-31.
29. Colmenero JD, Cisneros JM, Orjuela DL, Pachon J, Garcia-Portales R, Rodriguez-Sampedro F, Juarez C. Clinical course and prognosis of brucella spondylitis. Infection 1992; 20: 38-42.
30. Tekkök İH, Berker M, Özcan OE, Özgen T, Akalın E. Brucellosis of the spine. Neurosurgery 1993; 33: 838-44.
31. Bahar RH, Al-Suhaili AR, Mousa AM, Nawaz MK, Kaddah N, Abdel-Dayem HM. Brucellosis: Appearance on skeletal imaging. Clin Nucl Med 1988; 13: 102-6.
32. El-Desouki MI, Benjamin RS. Diagnostic value of quantitative sacroiliac joint scintigraphy in brucellosis. Clin Nucl Med 1999; 24: 756-8.
33. Corolero-Sanchez M, Alvarez-Ruiz S, Lopez-Ochoa J, Garcia-Talavera JR. Scintigraphic evaluation of lumbosacral pain in brucellosis. Arthritis Rheum 1990; 33: 1052-5.
34. Garcia-Pornia C, Gonzales-Gay MA, Vazquez-Caruncha M. Magnetic resonance imaging in the early diagnosis of brucellar sacroiliitis. J Rheumatology 1999; 26: 1422-4.
35. Lang R, Rubinstein E. Quinolones for the treatment of brucellosis. J Antimicrob Chemother 1992;29:357-63.
36. Akalın HE, Ünal S, Gür D, Baykal M. Ofloxacin in the treatment of brucellosis. Eur J Clin Microbiol 1990;326-8 (Special issue: Proceedings of the 3rd International Symposium on Quinolones, Vancouver, Canada, 1990).
37. Baykal M, Akalın HE, Fırat M, Serin A. In vitro activity and clinical efficacy of ofloxacin in infections due to Brucella melitensis. Rev Infect Dis 1989;11(suppl.5)S993-4.
38. Akova M, Uzun Ö, Akalın HE, Hayran M, Ünal S, Gür D. Quinolones in treatment of human brucellosis: Comparative trial of ofloxacin-rifampin versus doxycycline-rifampin. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:1831-4.
39. Akova M, Gür D, Livermore DM, Kocagöz T, Akalın HE. In vitro activities of antibiotics alone and in combination against Brucella melitensis at neutral and acidic pHs. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:1298-300.

BİRİNCİ BASAMAK

Reçete yazma

Dr. M. Oğuz Güç

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Farmakoloji Anabilim Dalı Profesörü

Hekimliğin "olmazsa olmaz" şartı reçete yazmaktır. Dolayısıyla, hekimden alınıp eczacıya (genellikle) hasta tarafından götürülen bir nesne olarak "reçete", hekimin profesyonelliğinin somut bir yansıması şeklinde algılanır. Bu cümleden olarak hekimlik, diğer mesleklere oranla seçkinliğini, kendisiyle özdeşleşmiş olan rafine ve geleneksel bir entellektüellik ürünü olan reçete ile vurgular diyebiliriz.

Günümüzün sinsi çürütücüsü olan "elit değerlerin sıradanlaşması fenomeni", ne yazık ki, hekimliğin sanatsal yüzünün önemli bir komponenti olan reçeteyi de aşağı çekmeyi başarmıştır. Ülkemizdeki uygulamaları ile reçete, artık hekimler dahil hiçbir kesimin önemsemez olduğu alelade bir evrak kimliğine bürünmüştür. Hatta kimi ilaç şirketleri, sadece kendi müstahzarlarının olduğu ilaç listelerinden oluşan "sözümona reçete defterleri" ni hekim müsveddelerinin ellerinin altına yerleştirerek onları "sadece kutucukları işaretleyip reçete yazma zahmetinden kurtulmak" düzeyine indirgeyebilmişlerdir.

İşte bu sebeplerle tıp eğitimi sırasında reçete yazmanın önemini altın kalınca çizilmesinin gerekliliğine inanmaktayım.

Ana Prensipler

(i) Reçete, hekimin eczacıya hitaben yazdığı bir belgedir. Dolayısıyla, tababet ve eczacılık mensuplarının aralarında geleneksel olarak anlaşıttıkları şekiller, simgeler ve kodları içerir. Her ne kadar "doktor, reçetesini kendi anadilinde yazar" denilirse de, bu kural, evrensel mesleki terminolojinin (jargon) elemanlarının reçetede yer alması ile çelişmez.

(ii) Reçete, herhangi bir kağıda, gelenekselleşmiş usullere uymak kaydıyla yazılabilir.

(iii) Aynı reçetede hem majistral hem de

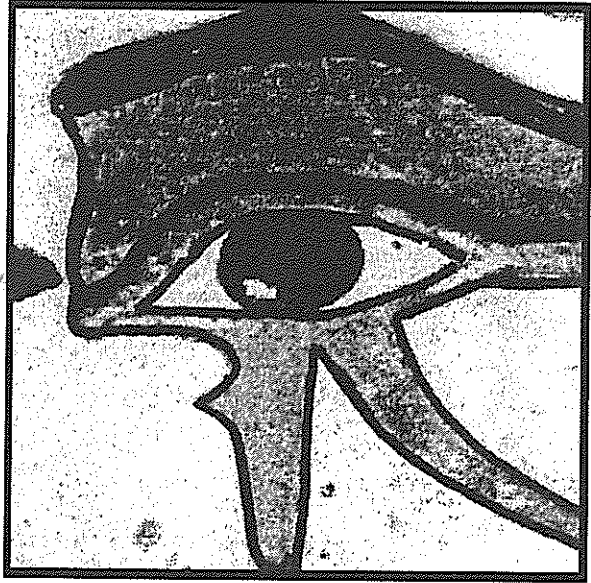
müstahzar ilaçlar beraberce bulunabilir.

Reçetenin Bölümleri

1. Süperskripsiyon: Burası, hekimin eczacıya hitaben "bu belgeyi al (receive, recipe)" dediği kısımdır. Günümüzde aşağıdaki simgeler kullanılmaktadır.

R_p R_r R_x

Öte yandan, "R" simgesinin eski Mısır'da hekimlik tanrısı olan "Ra" ile ilişkili olan Horus'un gözlerinden köken aldığını iddia eden yayınlar vardır (Şekil 1).



Şekil 1 : Eski Mısır'da, 22. Hanedanlığın krallarından Kral II. Şoşenk'in mumyasının üzerinde bulunan yedi adet kutsal simgeyi içeren bilezikte yer alan Koruyucu Tanrı Horus'un sol gözünün simgesi. (Lovure Müzesi, Paris)

Diğer bir ekol ise, "R" simgesinin Ra'dan geldiğini kabul etmekle birlikte, ona yapışık komponentin Yunanca "Ψ" harfi, yani antik Olimpos tanrıların en yücesi Zeus'un simgesinden geldiğini, dolayısıyla antik Yunan hekimlerinin kendi "auraları"nı güçlendirmek ve tedavilerinin gücüne tanrısal bir katkıda bulunmak amacıyla "R_Ψ" simgesini kullandıklarını belirtmektedir.

Hatta bu ekol, olaya Hipokrat'ı da katarak simgenin "H_RΨ" olmasının en doğrusu olduğunu, diğer bütün simgelerin ise bu kökenden geldiğini söylemektedir. Bu son haliyle "süperkripsiyon"un kastettiği oldukça genişlemekte ve "Tanrılar tanrısı Zeus'un emriyle Hipokrat'ın meslektaşısı olan benim reçetemi al !" anlamına gelmektedir.

2. İnskripsiyon: Bu bölüm eczacının hastaya vereceği ilacın adını, formülasyonunu, farmasötik şeklini belirtir. Örneğin,

Atropin sülfat ampul (0.25 mg/ml)

veya

Aspirin® tablet (500 mg) gibi.

3. Subskripsiyon: Bu bölüm hastaya verilecek toplam ilaç miktarını belirler.

Bu bölümde geleneksel olarak örneğin

D: I B

simgeleri kullanılır.

Burada kullanılan **D** (Fransızca Donne = İngilizce Dispense) Türkçe "ver" anlamına gelir. Daha sonra kullanılan simge (örneğin **I**, yani bir) Romen rakamıyla

yazılmış halde o müstahzardan kaç ünite verileceğini belirler. Daha sonra gelen **B** ise Fransızca "boite (=kutu)" kelimesinden gelmekte olup "reçetenin hekimin anadilinde yazılması" kuralının alenen ihlaline en güzel örneği teşkil eder.

Son zamanlarda Emekli Sandığı, Bağ Kur gibi resmi kurumlar, reçetelerde yapılabilecek olası tahrifatı engellemek için verilmesi istenen ünite miktarının el yazısı ile açıkça belirtilmesini şart koşmaktadırlar.

Son durumda örneğin dört kutu verilecek bir ilacın reçetesinin "subskripsiyon"u şu hale gelmiştir.

D: IV B (Dört)

4. İnstrüksiyon: Bu bölümde "ilacın nasıl kullanılacağına ilişkin ilacın ambalajının üzerine yazılması" açıklanır.

Bu işlem için **S** (signa = sign) "yaz-işaretle" simgesi kullanılır. Örneğin,

S: q.i.d.

yani günde dört kez.

Burada yaygın olarak 2x1 3x1 gibi simgeler kullanılmaktaysa da ya hekimliğin geleneklerine uygun olarak aşağıda örnekleri verilen kısaltmaların kullanılması (Şekil 2) ya da açıkça, yani Türkçe, kullanım şeklinin belirtilmesi tercih edilmelidir. Örneğin,

S: sabah ve akşam birer adet suyla yutulacak

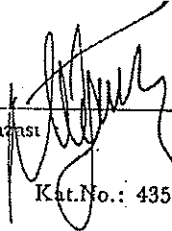
veya

S: Altı saatte bir adet çiğnenecek,

gibi.

Şekil 2: Reçetelerde kullanılan bazı Latince sözlükler ve bunların kısaltılmış şekilleri

ad lib.	ad libitum	arzu edildiği kadar	h.s.	hora somni	yatarken
p.o.	per os	ağızdan (oral)	ss.	semis	yarım
a.c.	ante cibos	yemeklerden önce	q.r.	quantum rectum	miktar doğrudur
p.c.	post cibos	yemeklerden sonra	s.o.s.	si opus sit	gerektiği zaman
b.i.d.	bis in die	günde 2 kez	gtt	gutta, guttae	damla, damlalar
t.i.d.	ter in die	günde 3 kez	no.	numerus	adet
q.i.d.	quater in die	günde 4 kez	q.s.	quantum satis	yeterli miktarda

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANELERİ		Adı : <i>Riştü Ömü</i>
R P		Protokol No. : <i>0000-00</i>
		Ankara : <i>11.15.1999</i>
		Teşhis : <i>Konjonktivit</i>
<p><i>P. Getarisin Göz/tebrik damlası (% 0.3 lük)</i></p> <p><i>D: IB (Bir)</i></p> <p><i>P: Günde 6 (altı) kez açık gözle 2 (iki) karele damlatınız.</i></p>		
Doktorun Adı :	DÖKTÖR	İmzası 
Diploma No. :	<i>Oğuz Güç</i>	
Bölümü :	<i>Dip. No: 84-AA-108</i>	Kat.No.: 435304

Şekil 3 : Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde kullanılan matbu "Normal Reçete" örneği.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ Hastaneleri		Adı : <i>Herhanı Bey</i>
R P		Dosya No. : <i>9969999</i>
		Ankara : <i>26. Haziran 2000</i>
		Teşhis : <i>Beşirli miş. Myokard. infarktüsü</i>
<p><i>P. Isordil oral tablet (10mg) (50'lik kutu)</i></p> <p><i>D: III B (Üç)</i></p> <p><i>P: 6 saatte bir 3 tablet yutulacak.</i></p>		
<p><i>Hacettepe Ü. Tıp Fak. Hastanecine verilmiş 26.6.2000 tarih ve 111111 sayılı Sağlık Kurulu raporu vardır.</i></p> <p><i>Myokard infarktüsü. Hastalığı ile ilgilidir ve hayati önem taşır.</i></p>		
Doktorun Adı :	<i>Doç. Dr. M. Göz</i>	Diploma No. : <i>84-AA-108</i>
Kat. No. :	<i>435455</i>	

Şekil 5 : Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde kullanılan matbu "Sağlık Kurul Raporuna Eklenerek Reçete" örneği

Reçete Örnekleri

Bu bölümde (Şekil 3 - Şekil 14) hipotetik hastalara yazılmış olan bazı reçete örnekleri verilmektedir. Dikkat edilecek olursa kullanılan matbu reçete kağıtlarında şimdiye kadar anlatılmış olan kimi simgeler veya standartlar maalesef yer almamaktadır. Vurgulanması gereken nokta ise hekimin

"olabildiğince anlaşılabilir ve okunabilir bir el yazısı ile"

reçetesini yazmasının şart olduğudur.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANELERİ Yatan Hastalar İçin Reçete	
Hastanın Adı ve Soyadı : <i>Herhanı Bey</i>	Tarih : <i>26.6.2000</i>
Hastanın Kurumu : <i>Serbest Mestek</i>	Protokol No. : <i>999999</i>
Hastanın Memurluğu / Em. Sic. No. :	Tabibin Kurumu : <i>Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Yapın Bakım Servisi</i>
Karanına No. : <i>1234567</i>	Klinik : <i>Farmakoloji A.B.D.</i>
Oda No. : <i>000</i>	Klinik Sorumlusu : <i>Baştabip Bey</i>
Yatış Tarihi : <i>26.6.2000</i>	Dr. Dip. No. : <i>84 AA 108</i>
TEŞHİS : <i>Yılan Sokması</i>	Adı, Soyadı : <i>Dr. M. Göz A.Ü.</i>
I L A C L A R	
<p><i>P: I. IPSEK EUROPE SERUM (5ml) (Polivitamin İçin Anti-Yılan Zehiri Serum)</i></p> <p><i>D: IB (Bir adet 5ml)</i></p> <p><i>S: Klorpirazinide BESREDECA testini tahriben ACİL şartlarda yutulacaktır.</i></p>	
Hastane Eczanesi Kagesi (Kendisi veya Benzeri yoktur	Başhekimin ONAYI
Eczane İmza ve Kaşesi	Reçete Tarihi : (TL :)
Kat No : 435495	ASİL

Şekil 4 : Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde kullanılan matbu "Yatan Hastalar İçin Reçete" örneği

Sayı No. 14	T.C. EMERLİ SANDIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ	REÇETE	Tarih 26.6.2000
Hastanın adı soyadı Herhançin Nay	Protokol no. 9999-999		
Emeklilik sicil no. 34-000-12345	Dr. Dip. No. adı soyadı (varsa kaşesi) Doç. B. M. Övüz GÜÇ		
Sağlık kurumunun adı Hacettepe Ü. Tıp Fak. Hast			
Tebhis Esansiyel Hipertansiyon			
GEREKLİ TEDAVİ, İLAÇ, PROTEZ VE YERLEŞTİRME YARARLARI			
<p>24</p> <p>2. İndanid kapsül (2.5mg)</p> <p>D: IB (Bir)</p> <p>S: Her sabah bir adet suyla yutulacak.</p>			
Sağlık kurumu müdürü, imza	Hastanın adı soyadı, imza		

Şekil 6 : "T.C. Emekli Sandığı - Emekli Memurlar için Reçete" örneği. Bu reçeteler matbu, kendinden bir adet karbon kopyalı olup, defter halinde hastalarda bulunmaktadır. Yazılan reçetelerin gerekli onaylarının yapılması gerekmektedir.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANELERİ		Adı : KBB Hastası
R P		Protokol No. : 00000...
		Ankara : 26.1.6.12000.
		Tebhis : Eüssemal otit
<p>Alüminyum Sulfat 3 gram</p> <p>Eau distillé 100 cc</p> <p>S: Oluşan solüsyon (%3'lük) tür. Zambaklı şirazi koyun ve Apnli ve az içilen kulapa içinde en az 4 kez bolca kullanılsın.</p>		
DOKTOR		
Doktorun Adı : M. Övüz Güç	Imzası : M. Övüz Güç	
Diploma No. : 84 AA 108	Dip. No: 84-AA-10	
Bölümü : Farmakoloji Abd	Kat.No.: 43530!	

Şekil 8 : Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde dış kulak yolundaki ödemli gidermek amacıyla kullanılmakta olan "Burow Solüsyonu" majistral reçetesi örneği

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANELERİ		Adı : Herhançin Serel
R P		Protokol No. : 9999
		Ankara : 26.1.6.12000.
		Tebhis : Pnörişis
<p>Huile de cade 3.6 gram</p> <p>Souffre précipité 3.6 gram</p> <p>Lalissilik asit 1.8 gram</p> <p>Vazelin / ad 30 gram</p> <p>S: Ciltteki kurumu - pembe lezyonlara içinde 2 kez (iki) hariçen sürülsün.</p>		
DOKTOR		
Doktorun Adı : M. Övüz Güç	Imzası : M. Övüz Güç	
Diploma No. : 84 AA 108	Dip. No: 84-AA-108	
Bölümü : Farmakoloji Abd	Kat.No.: 43530!	

Şekil 7 : Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde harici psöriasis tedavisinde kullanılmakta olan "Ardıç Katranı" majistral reçetesi örneği

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANELERİ		Adı : Herhançin Gebe
R P		Protokol No. : 9999
		Ankara : 26.1.6.12000.
		Tebhis : Scabies
<p>Baume de Peru 6 gram</p> <p>Talk 7 gram</p> <p>Vazelin / ad 30 gram</p> <p>S: Kaşıntılı yerlere içinde iki-üç kez hariçen sürülsün.</p>		
DOKTOR		
Doktorun Adı : M. Övüz Güç	Imzası : M. Övüz Güç	
Diploma No. : 84 AA 108	Dip. No: 84-AA-108	
Bölümü : Farmakoloji Abd	Kat.No.: 43530!	

Şekil 9 : H.Ü. Hastanelerinde gebe ve bebeklerde harici olarak uyuz tedavisi amacıyla kullanılmakta olan antiinflamatuar ve antiparaziter "Baum de Peru" majistral reçetesi örneği.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
HASTANELERİ

Adı : Herhangi İv
Protokol No. : 9999
Ankara : 26.1.6.1960.
Teşhis : Biryönelme

R
P

Aluminyum asasetat 545 cc
Glasiyel asetik asit 20 cc
Bonik asit 0.6 gram
Distile su (ad)1000 cc

S: 1/9 oranında silaştırıldıktan
sonra ıslak pansuman altında
yanaların üzerine hergün
uygulanır.

DOKTOR
Oğuz Güç
Doktorun Adı : M. Ö. Ö. Güç
Diploma No. : 84 AA 108
Bölümü : Farmakoloji A.B.D. Kat.No.: 435304

Şekil 10 : Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde sulatılı deri lezyonlarını kurutmak amacıyla yapılan ıslak pansumanda kullanılan "Burow Solüsyonu" majistral reçetesi örneği.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
HASTANELERİ

Adı : Yenidoğan
Protokol No. : 0000-2
Ankara : 26.1.6.1960.
Teşhis : Yenidoğanın
G(+)' konjonktiviti

R
P

Penisilin Kristalin Flakon
1.000.000 ünit
Eau distillee' 10 cc

S: Oluşan solüsyon (10000 ü/cc) dir.
Damlalıklı şişeye koyunuz
Günde 5 (beş) kez iltihaplı
göze iki damla damlatılır.

Doktorun Adı : M. Ö. Ö. Güç
Diploma No. : 84 AA 108
Bölümü : Farmakoloji A.B.D. Kat.No.: 435304

Şekil 12 : Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde bebeklerde Gram (+) pürülan konjonktivit tedavisinde kullanılan "Penisilin solüsyonu" majistral reçetesi örneği.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
HASTANELERİ

Adı : Herhangi İv
Protokol No. : 9999
Ankara : 26.1.6.1960.
Teşhis : Blefarit

R
P

Biborate de soude 3.5 gram
Eau distillee' 500 cc

S: Oluşan solüsyon (%0.7'lik tir)
Günde üç kez kirpikler
kırptıktan sonra silatılı
femitlemecektir.

DOKTOR
Oğuz Güç
Doktorun Adı : M. Ö. Ö. Güç
Diploma No. : 84 AA 108
Bölümü : Farmakoloji A.B.D. Kat.No.: 435304

Şekil 11 : Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde blefarite kirpik temizliği amacıyla kullanılan "Biboratlı Su" majistral reçetesi örneği.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
HASTANELERİ

Adı : Yenidoğan
Protokol No. : 0000-1
Ankara : 26.1.6.1960.
Teşhis : Yenidoğanın
Pürülan konjonktiviti

R
P

Sefazolin izeri (SEFAZOL) 1 gram flakon
Distile su 20 cc

S: Oluşan solüsyon (50 mg/cc) dir.
Damlalıklı şişeye koyunuz
Günde 5 (beş) kez iltihaplı
göze iki damla uygulanır

DOKTOR
Oğuz Güç
Doktorun Adı : M. Ö. Ö. Güç
Diploma No. : 84 AA 108
Bölümü : Farmakoloji A.B.D. Kat.No.: 435304

Şekil 13 : Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde bir yaşından küçük bebeklerde pürülan konjonktivit tedavisinde kullanılan "Sefalosporin Solüsyonu" majistral reçetesi örneği.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
HASTANELERİ

Adı : *Biryaban Büyük*
Protokol No. : *4444*
Ankara : *26.1.6.1986*
Teshis :

R
P

*Çocukta
Pürülan
Konjonktivit*

*Sefazolin içeren (SEFATOL) 1 gram flakon
Distile su 10 cc*

*S: Olusan solüsyon (100 mg/cc) dir.
Damlalıklı şişeye koyunuz.
Günde 5 (bes) kez iltihaplı göze
iki damla damlatınız.*

Doktorun Adı : *Doç. Dr. M. Gökçe*
Diploma No. : *44 AA / 08*
Bölümü : *Farmakoloji (Ab.D)*

Dr. Gökçe
No: 04-77-1986
Rüt.No.: 435304

Şekil 14 : Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde bir yaşından büyük çocuklarda pürülan konjonktivit tedavisinde kullanılan "Sefalosporin Solüsyonu" majistral reçetesi örneği.

Yeşil ve Kırmızı Reçeteler

Ülkemizde psikotrop ilaçları hastalarında kullanmak isteyen hekimler 2 Ocak 1986 tarihinden itibaren müstahzarlarını "Yeşil Reçete"ye yazmak zorundadırlar. Bu mecburiyetin dayandığı T.C. Sağlık Bakanlığı'nın genelgesi Şekil 15 te, yeşil reçeteye yazılması gereken ilaçların bir listesi Şekil 16 da verilmekte olup usulüne uygun doldurulmuş bir "yeşil reçete" örneği de Şekil 17 de verilmektedir.

Benzer şekilde, morfin türevi ve benzeri majör analjezikler ile bazı moleküller de 29 Mayıs 1985 tarihinden itibaren müstahzarlarını "Kırmızı Reçete"ye yazmak zorundadırlar. Bu mecburiyetin dayandığı T.C. Sağlık Bakanlığı'nın genelgesi Şekil 18 de,

PSİKOTROP İLAÇ REÇETELERİ HAKKINDA GENELGE*

Tarih: 2.1.1986

Sayı: 09/2677

1262 Sayılı İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Kanununun 1. Maddesi ve 6197 Sayılı Eczacılar ve Eczaneler Hakkındaki Kanunun 24. Maddesi gereğince ülkemizde satışı yapılan bütün ilaçlar reçeteye tabidir.

Tamimimiz eki listede de belirtilen müstahzarlar bağımlılık yapma özelliği ve suistimal riski olan psikotrop madde ihtiva ettikleri için reçeteleri eczanede alıkonması zorunlu olan ilaçlardır.

Sözkonusu bu ilaçlar 1.2.1986 tarihinden itibaren kopyalı, üç nüshalı, seri numaralı yeşil reçetelere yazılacaktır.

Bu konu ile ilgili olarak Maliye ve Gümrük Bakanlığı Muhasebe Genel Müdürlüğü'nün 1.4.1985 tarih ve 127/02-5/27722 Sayılı yazısı ile "Kontrol tabi ilaçlara mahsus reçetelerin 1 cildinin 2 bin TL karşılığında satılması ve sözkonusu reçeteleri satın alacak ilgililer tarafından ücretlerinin, Bütçe Gelirleri Hesabına "çeşitli gelir" olarak alınmak üzere Bakanlığımız birimlerinin bulunduğu yerlerdeki Defterdarlık Muhasebe Müdürlükleri ile ilçe Mal Müdürlüklerine yatırılması, alınacak ödeme belgesinin ibrazı üzerine reçetelerin ilgilere verilmesi uygun görülmüştür.

Reçetenin yetkili kurum veya kişiye verilmesinden sonra, seri numaraları Bakanlığımıza bildirilecektir. her ay sonu ilinizdeki eczanelerden gönderilen reçetelerin ilk nüshası, izleyen ayın 20'sine kadar Bakanlığa gönderilmelidir.

Reçeteler Sağlık ve Sosyal Yardım Müdürlüğünden ve Bakanlığımızdan temin edilebilecektir. Reçetelerin nasıl doldurulacağı ve reçetelere hangi psikotrop madde ve müstahzarların yazılacakları ektedir.

Daha önce bu konuda çıkmış olan tamimler yürürlükten kaldırılmıştır.

Konunun iliniz dahilindeki bütün sağlık kurum ve kuruluşları ile serbest tabip ve serbest eczacılara duyurulmasını önemle rica ederim.

Dr. Adil Olca
Müsteşar

Şekil 15 : T.C. Sağlık Bakanlığı'nca yayınlanan "Yeşil Reçete Genelgesi" 1 numaralı kaynağın 743. sayfasındaki metin kaynak alınmıştır.

"kırmızı reçete"ye yazılması gereken ilaçlar ile yazılabilecek maksimum dozların bir listesi Şekil 19 da verilmekte olup usulüne uygun doldurulmuş bir "kırmızı reçete" örneği de Şekil 20 de verilmektedir.

Ativan Tablet (lorazepam), Arkodin Tablet (kodein, dionin, fenobarbital), Adumbran Tablet (oksazepam), Algapahan Draje (dekspropoksifen), Althecodine Tablet (fenobarbital, kodein, dionin), Arkodin Şurup (kodein fosfat, efedrin hidroklorür, sodyum benzoat), Asekod Tablet (kodein fosfat, parasetamol), Aparkan Tablet (trihexifenidil), Anksen Kapsül (klorazepat), Akineton Ampul (biperiden hidroklorür), Akineton Tablet (biperiden hidroklorür), Apo-Alpraz Tablet (alprazolam), Balans Draje (fenobarbital), Bellacodin, Barbinal Ampul (fenobarbital), Benzokodin Tablet (kodein, efedrin hidroklorür), Cephthal Tablet (kodein fosfat, efedrin hidroklorür), Calminef Tablet, Calcidine Şurup (pentobarbital), Coderpin Tablet, Codenur Tablet (kodein, dionin, efetonin), Coveral Şurup (kodein fosfat), Corex Şurup (kodein fosfat), Cafegot PB Draje (butalbitol, kafein), Contramal Ampul, Kapsül, Damla, Süpozituar (tramadol hidroklorür), Dikosan Tablet (kodein, dionin), Dorfan CF Kapsül barbital), Kodis Tablet (kodein, dionin), Kodulumin Tablet (kodein, dionin, fenobarbital), Kodibeksin Tablet (fenobarbital, kodein, dionin), Kodineks Tablet (kodein, dionin), Kodipen Tablet (kodein, dionin, efedrin hidroklorür), Kodinal Tablet (kodein, Dover tozu), Kodion Tablet (kodein, dionin), Kodin Komprime (kodein, dionin, fenobarbital), Kodis Şurup (kodein fosfat, efedrin sülfat), Koludine Şurup (kodein fosfat, efedrin hidroklorür, sodyum benzoat), Koludine Tablet (kodein, dionin), Koden Tablet (kodein, efedrin hidroklorür), Ketalar Flakon (ketamin hidroklorür), Librium Draje, Ampul (klordiazepoksit), Lizan Kapsül (diazepam), Librizan Tablet (klordiazepoksit), Luminal Tablet (fenobarbital), Luminaletten Tablet (fenobarbital), Luminal Ampul (fenobarbital), Ludicodine Tablet (kodein, dionin), Ludionin Komprime (dionin, fenobarbital), Libertin Draje (klordiazepoksit), Libroksil Tablet (klordiazepoksit, amitriptilin), Lexotan Tablet (bromazepam), Ludicodine Şurup (kodein fosfat, efedrin hidroklorür), Magodon Tablet (nitrazepam), Meprol Tablet (meprobamat), Milltown Tablet (meprobamat), Minimal Tablet (fenobarbital), Meposedin Tablet (meprobamat), Mergal Draje (meprobamat, atropin sülfat, ergotamin tartarat), Metekodin Draje (kodein, dionin, fenobarbital, aminoprin), Malontin Tablet (klonazepam), Megrefor Komprime (fenfluramin), Nabacodin Tablet (kodein, dionin, fenobarbital), Neocodin Tablet (kodein, dionin), Neocodin Şurup (kodein, efedrin hidroklorür, dionin), Nobral Kapsül (medazepam), Nobrium Kapsül (medazepam), Nervium Tablet (diazepam), Nobraksin Draje (medazepam), Nembutal Kapsül, Ampul, Süspanسیون (nembutal), Nequadon Tablet (meprobamat), Neotankil Tablet (meprobamat), Noludar Tablet (metiprion), Nevridine Tablet (veronal sodigue), Nucodin Komprime (kodein, dionin, fenobarbital, efedrin), Nörocac Kapsül

(dekstretorfan), Di-Co Tablet (kodein, dionin, fenobarbital), Defrol Tablet (dekspropoksifen), Doloksen Kapsül (dekspropoksifen), Dephedrine Şurup (kodein fosfat), Dionidin Komp. (kodein, dionin), Diocodine Tablet (kodein, dionin), Diazem Kapsül, Ampul (diazepam), Diapam Draje, Ampul (diazepam), Dormicum Ampul (midazolam), Diazepam Desitin Rektal Tüp (diazepam), Enobrin Kapsül (medazepam), Elibrin Draje (klordiazepoksit), Ekivan Draje (klordiazepoksit), Equanil Tablet (meprobamat), Efetal Tablet (kodein, fenobarbital, efedrin hidroklorür), Efeke Şurup (kodein fosfat, efedrin hidroklorür), Efizep Tablet (klonazepam), Fenokodin Tablet (kodein, dionin), Firisium Tablet (klobazam), Gayakodin Şurup (kodein fosfat), Halcion Tablet (triazolam), Hypnomidate Ampul (etomidat), İpnozem Tablet (nitrazepam), İmovane Tablet (zopiklon), Jucodine Draje (kodein, dionin), Jucodine F Draje (kodein fosfat), Klidrax Draje (medazepam), Kodilin Tablet (kodein, dionin, fenobarbital), Öpidrin Tablet (kodein, dionin, efedrin hidroklorür), Opokodin Tablet (kodein, Dover tozu, fenobarbital), Obetrol Tablet (fenfluramin), Ospasmil Tablet (fenobarbital, efedrin hidroklorür), Preveral Şurup (deksretorfan), Ponderal Tablet (fenfluramin), Para-Sanol Tablet (meprobamat), Phenobarbital Tablet (fenobarbital), Pektosedil Tablet (kodein, dionin, fenobarbital), Phenobarbitalum Tablet (fenobarbital), Pektoral Şurup (kodein, gliseril gayakolat), Pleuron Şurup (kodein fosfat, sodyum benzoat), Pecute Şurup (kodein fosfat, gliseril gayakolat), Pental Ampul (tiopental), Pentotal Ampul (tiopental), Peracon Damla, Şurup, Draje (izoaminil siklamat), Romilar Draje, Damla, Şurup (deksretorfan), Radyocodin Tablet (kodein), Rivotril Damla, Ampul, Tablet (klonazepam), Riedex Şurup (deksretorfan, klorfeniramin maleat), Ris-Tussin Tablet, Şurup (deksretorfan, klorfeniramin maleat, gliseril gayakolat), Remin Film Tablet (zolpidem, hemitarat) Serepax Tablet (oksazepam), Secobarbital Sert Kapsül (sekobarbital), Sintown Tablet (meprobamat), Sedeks B Şurup (kodein fosfat), Secodin Şurup (kodein fosfat, efedrin hidroklorür), Stilnox Film Tablet (zolpidem, hemitarat), Syracol Şurup (kodein fosfat, sodyum benzoat, efedrin), Tranquilin Tablet (meprobamat), Tranxilene Kapsül (klorazepat dipotasyum), Tukaflin Draje (izoaminil sitrat), Tosirol Tablet (kodein, dionin, fenobarbital), Tucodil Tablet (kodein, dionin, fenobarbital), Tiocodin Tablet (kodein, dionin, fenobarbital), Tiocodil Tablet, Tranko-Adamon Draje (meprobamat), Tusso Şurup B (kodein fosfat, efedrin hidroklorür, potasyum sülfogayakolat), Valibrin Kapsül (diazepam), Valium Süspanسیون, Tablet, Ampul (diazepam), Volpan Kompoze Tablet (kodein fosfat, parasetamol, kafein), Xanax Tablet (alprazolam), Zepam Tablet (diazepam)

Şekil 16 : Yeşil reçeteye yazılması gereken ilaçlar listesi. Bu liste zamanla değişmekte olup bazı preparatlar günümüzde üretilmemektedir. BNF/TİK - Türkiye İlaç Kılavuzu-1999 Formülleri sayfa 7-8'deki metin kaynak alınmıştır.

KONTROLE TABİ İLAÇLARA MAHSUS REÇETE		№ 4642	
SERİ : Dn			
Hastanın Adı ve Soyadı Herhançî Bey Birinci Sok. İkinci Blok Üçüncü Daire, Biryer 0123	Tarih ve Protokol No. 26.6.2000 / 12345678	Dr. Adı ve Soyadı M. ÖZÜZ ÖZÇ	
Şiş. veya Em. Sıcaklık T.C. Em. Sıcaklık 34-000-12345	Kurumu Hacettepe Univ. Tıp Fak. Hast.	Diploma No. 86 AA 108	
İLAÇLAR			
Ry I. Diazem kapsül (2 mg) 25'lik kutu			
D: IB (bir)			
P: Günde 2 (iki) kez 1 (bir) kapsül yazılacak (12 saat ara ile)			
Veriliş Tarihi:	27 Haziran 2000		
Verilen İlaç Miktarı:	Soltor 15 kapsül (iki) 2 mg kapsül içeren diazem hastahazırlarından 4 tane (25) kapsül içeren bir kutu		
Eczanenin ve Eczacıya Adı Adresi:	Herhançî Eczacı, Herhançî Eczanesi, Biryer.		
Kont. No	00000/00000	İmza	ÖZÜZ ÖZÇ

Şekil 17 : Bir adet "yeşil reçete" örneği

KONTROLE TABİ UYUŞTURUCU MADDE VE MÜSTAHZARLARIN REÇETELERİ HAKKINDA GENELGE*

Tarih: 29.5.1985

Sayı: 5768

1961 Uluslararası Tek Sözleşmesi 30. maddesi 2. fıkrası gereğince tamimimiz eki listede yer alan uyuşturucu madde ve müstahzarları kendinden kopyalı seri numaralı 3 nüsha reçeteye yazılacaktır.

Halen 14.3.1956 tarih ve 3493 Sayılı Tamkim gereğince dip koçanlı reçeteler kullanılmaktadır. Daha önce ilinize gönderilmiş bulunan uyuşturucu madde ve müstahzarlara mahsus yeni reçeteler 1.6.1985 tarihinden itibaren eski dip koçanlı reçeteler ile birlikte 1.8.1985 tarihine kadar kullanılacak, bu tarihten sonra sadece yeni gönderilen kendinden kopyalı, seri numaralı, 3 nüshalı kırmızı renkli reçeteler kullanılacaktır.

Bu konu ile ilgili olarak Maliye ve Gümrük Bakanlığı Muhasebe Genel Müdürlüğü'nün 1.4.1985 tarih ve 127/02-5/27722 Sayılı yazısı ile "Kontrola tabi ilaçlara mahsus reçetelerin bir cildinin 2 bin TL karşılığında satılması ve söz konusu reçetelerin satın alacak ilgililer tarafından ücretlerinin bütçe gelirleri hesabına "Çeşitli gelir" olarak alınmak üzere, Bakanlığımız birimlerinin bulunduğu yerlerdeki Defterdarlık Muhasebe Müdürlükleri ile ilçe Mal Müdürlüklerine yatırılması alınacak ödeme belgesinin ibrazı üzerine reçetelerin ilgililere verilmesi uygun görülmüştür.

Reçetenin yetkili kurum veya kişiye verilmesinden sonra, seri numaraları Bakanlığımıza bildirilecektir. Her ay sonu ilinizdeki eczanelerden gönderilen reçetelerin ilk nüshası, izleyen ayın 20'sine kadar Bakanlığa gönderilmelidir.

Reçeteler Sağlık ve Sosyal Yardım Müdürlüğünden ve Bakanlığımızdan temin edilebilecektir. Reçetelerin nasıl doldurulacağı ve reçetelere hangi uyuşturucu madde ve müstahzarların yazılacakları ektedir.

Daha önce bu konuda çıkmış olan tamimler yürürlükten kaldırılmıştır. Konunun iliniz dahilindeki bütün sağlık kurum ve kuruluşları ile serbest tabip ve serbest eczacılara duyurulmasını önemle rica ederim.

Prof. Dr. Yunus Müftü
Müsteşar

Şekil 18 : T.C. Sağlık Bakanlığı'nca yayınlanan "Kırmızı Reçete Genelgesi". 1 numaralı kaynağın 742. sayfasındaki metin kaynak alınmıştır.

Aldolan Ampul (petidin [mepredin]), Basta Ampul (pentazosin laktat), Dolantin Ampul, Tablet, Süpozituar (petidin), Fentanyl Ampul (fentanil), Morfin Ampul (morfin hidroklorür), M-Esion Mikropellet Kapsül (morfin sülfat), M.S.T. Continus Tablet (morfin sülfat), Rapifen Ampul (alfentanil), Ritalin Tablet, Ampul (metilfenidat), Rohypnol Ampul, Tablet (flunitrazepam), Redalfa Ampul, Sosegon Ampul, Tablet (pentazosin), Opyum Tozu (morfin, kodein), Opyum Tentürü (morfin, kodein), Tıbbi Afyon (morfin, kodein), Sufenta Ampul (sufentanil), Temgesic Ampul, Sublingual Tablet (buprenorfin), Vental Retard Tablet (morfin hidroklorür), Fentanyl Citrate Ampul, Flakon (fentanil)

İLACIN ADI	REÇETEDeki MAKSİMUM MİKTAR (MİLGİRAM)	KAÇ GÜNDEN ÖNCE TEKRAR YAZILAMAYACAĞI*
Morfin Sülfat (Oral)	2700	10
Morfin Hidroklorür (Parenteral)	300	5
Petidin Hidroklorür (Oral)	6000	10
Petidin Hidroklorür (Parenteral)	1500	5
Kodein (Oral)	1000	10
Kodein Fosfat (1/2. H ₂ O)	1400	10

*Tolerans gelişmesi, ağrının şiddetlenmesi ve benzeri nedenlerle hasta bir reçetede ilacı daha erken bitirirse, gerekçeli bir raporla süre kısaltılabilir. Terminal kanser ağrısı dışında kalan kronik ağrılı durumlarda opioid analjezikler tavsiye edilmediğinden, bu hüküm kanserli hastalar için konulmuştur.

Şekil 19 : Kırmızı reçeteye yazılması gereken ilaçlar listesi. Bu liste zamanla değişmekte olup bazı preparatlar günümüzde üretilmemektedir. BNF/TİK-Türkiye İlaç Kılavuzu 1999 Formülleri Sayfa 7'deki metin kaynak alınmıştır.

KONTROLLE YAKI BAĞLARA MAHSUS REÇETE		No: 1079
Hasta İsmi ve Yaşı	Hasta No / Protokol No	Hasta evinde
Herkayı Bayan Bir sokaklı İkinci Apt. 3/4, Birilçe, Biril	26.6.2000 / Muayene oldu	
Dr. İsmi ve Soyadı	Dr. İsmi ve Soyadı	U. ÖZÜZ ÖZÜ
Ev hanımı	Serbest Hekim	Abdül VAE
Ev hanımı	84 AA 108	Evinde
REÇETE		
<p>R I. MST Continus tablet (30mg) Morfın sülfat (0,1mg) tablet</p> <p>D: II B (iki adet on başlıklı kutu)</p> <p>S: Günde en çok iki (2) kez, (12 saatte bir) Hastanın ağrısına bağlı olarak en çok dört tablet kullanılabilir</p>		
Harici Veriler, Tarih	27 Haziran 2000	
Dozaj ve Yöntem	30 mg x 30 tül = 900 mg TOTAL	
Yanılabilirlik	Yanılabilirlik maksimum miktar = 2700 mg	
En erken 10 (on) gün sonra telim-bazabilir		
Ev hanımı Bayan, Herkayı Bayan, Biril, Birilçe		
Not No: 0000/0000	Hesap: Serdar Bey	

TEŞEKKÜR

Bu yazının hazırlanması sırasında doğrudan ve dolaylı olarak yardımlarını gördüğüm Doç. Dr. Sedef Şahin, Doç. Dr. Şefik Hoşal, Doç. Dr. Cumhuri Şener ve Doç. Dr. Nuri Kalyoncu'ya teşekkürü bir borç bilirim.

KAYNAKLAR

1. Abacıoğlu N. Farma List. Türkiye Tıbbi İlaç Rehberi. Farma Tıp Yayıncılık, Ankara, 1997.
2. Çelik S. Reçete ve Uygun İlaç Tedavisi In: Farmakoloji Ders Kitabı. Türk Farmakoloji Derneği Yayını, Bökesoy A, Çakıcı İ, Mellî M. (eds). Gazi Kitabevi, Ankara 2000:648 - 54.
3. Kayaalp SO. Reçete Yazma. In: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Kayaalp SO. (ed) Hacettepe - Taş Kitabevi, Ankara 2000: 165-171.
4. BNF/TK Türkiye İlaç Kılavuzu. 2001 Formüleri. İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası Yayını. Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş., İstanbul, 2001.

Şekil 20 : Bir adet "Kırmızı Reçete" örneği.

Akut bakteriyel menenjit

Dr. Ömrüm Uzun

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

Akut bakteriyel menenjit (ABM), dünya çapında önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Solunum yolu enfeksiyonları ve üriner sistem enfeksiyonları kadar sık rastlanmamakla birlikte günümüzde hala çocuklar ve erişkinler ABM nedeniyle ölmekte veya kalıcı nörolojik hasarlarla yaşamlarını sürdürmektedir. Günümüzde gram-pozitif ve gram-negatif bakterilerdeki direnç durumu, öte yandan bu hastalığın büyük ölçüde önlenabilir olması, patogenezin daha iyi aydınlatılması, farmakokinetik ve farmakodinamik arasındaki etkileşimin anlaşılması, ve kötü prognoz taşıyan hastaların belirlenmesi ABM tanısı ve tedavi pratiğini etkileyen önemli gelişmelerdir.

EPİDEMİYOLOJİ ve ETYOLOJİ:

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1978-1981 yılları arasında 27 eyalette yapılan bir araştırmada bakteriyel menenjitin yıllık atak hızının 100.000 kişide 3.0 olduğu saptanmıştır. Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis ve Streptococcus pneumoniae olguların %80'ini oluşturmuştur. Ancak son 15 yıl içinde bakteriyel menenjitin epidemiyolojisinde büyük değişiklikler meydana gelmiştir. 1995 yılında yapılan bir başka çalışmada bakteriyel menenjit insidansında dramatik bir düşüş olduğu izlenmiştir (Tablo 1). Bu düşüşün en önemli nedeni, Finlandiya, İzlanda, Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, İsveç, Danimarka, Norveç, Hollanda, İngiltere, Fransa, Almanya, Uruguay, Şili ve Gambia gibi ülkelerde konjugat Haemophilus influenzae tip b (Hib) aşısının rutin bebek aşılama programına girilmiş olmasıdır. Hib aşılamasından sonra bu ülkelerde bakteriyel menenjit insidansı yarı yarıya azalmıştır. Aşılanmanın bir diğer etkisi, olguların yaş dağılımında izlenmiştir. Hib aşılamasından önce olguların üçte-ikisi ilk 5 yaş içinde görülürken (tepe insidans 6.-8. aylar) artık çoğunluğu erişkin yaş grubunda gelişmektedir.

Sosyoekonomik koşulların menenjit insidansı üzerine etkisi iyi bilinmektedir. Yoksulluk, kalabalık

Tablo 1: Amerika Birleşik Devletleri'nde 1986 ve 1995 yıllarında bakteriyel menenjit insidansı.

Patojen	100.000'de olgu sayısı		
	1986	1995	% değişiklik
Haemophilus influenzae	2.9	0.2	-%94
-Streptococcus pneumoniae	1.1	1.1	+ %4
Neisseria meningitidis	0.9	0.6	-%33

(9 ve 11 no.lu kaynaklardan alınmıştır).

yaşam, sağlık hizmetlerine ulaşmadaki güçlük ve ebeveynlerin düşük eğitim düzeyi, menenjit insidansını arttıran faktörlerdir.

Son 15 yılda ABM epidemiyolojisindeki bir diğer önemli değişiklik adolesan ve genç erişkin yaş grubunda meningokokkal menenjit vakalarındaki kümeleşmedir. "Kümeleşme", zaman aralığı ve mesafe olarak, gözlem altındaki popülasyon veya grupta beklenenden daha yakın olan iki veya daha fazla olgunun bulunması (örneğin bir okulda aynı serogruptan birkaç olgu) şeklinde tanımlanabilir. "Epidemi" ise yakın kişisel temas veya ortak bir zeminde maruziyet gibi bir ilişki olmaksızın olgu sayısında artış olmasıdır. Kümeleşmelerin büyük kısmı lise düzeyinde ve çoğunlukla serogrup C ile gelişmiştir. Kümeleşmelerin saptandığı ülkelerde daha önceden predomınan olan serogrup B'dir. Yeni kazanılan bir serotip ile invaziv hastalık riskinin artması, bu suşa karşı bakterisidal antikorların bulunmaması ile açıklanabilir. Hastalık prevalansının adolesan ve genç erişkinlerde en yüksek olması ise bu yaş gruplarında meningokok taşıyıcılığının sıklığı ile ilişkilidir.

Son yıllarda yapılan olgu-kontrollü araştırmalarda sigara içilmesi ile menenjit riskinin 2-4 kat arttığı saptanmıştır. Sigara içenlerde pnömokok, meningokok ve Hib taşıyıcılığı daha sık, sonuçta yakın temaslılara bu bakterilerin bulaşma riski daha yüksektir. Ancak sigara içilmesinin bu bakterilerin bulaşma riskini arttırarak mı, yoksa mukoza hasarı

yoluyla doku invazyonunu kolaylaştırarak mı menenjit riskini arttırdığı açık değildir. En azından, sigaranın çocuklar üzerindeki etkisi konusunda ebeveynler uyarılırken bu noktaya da dikkat çekmek gerekir.

ABM'in etyolojisinde rol oynayan bakterilerin dağılımı coğrafik bölgeye, yaşa ve altta yatan hastalığa göre değişir (Tablo 2 ve 3).

Tablo 2: Çeşitli ÷lkelerde ABM etyolojisi.

Organizma	Toplam olguların yüzdesi (%)				
	Amerika Birleşik Devletleri (1962-1988)	İzlanda (1975-1994)	İngiltere (1980-1984)	Dekar. Senegal (1970-1979)	Salvador, Brezilya (1973-1982)
Haemophilus influenzae	4	5	29	20	23
Neisseria meningitidis	14	56	25	11	22
Streptococcus pneumoniae	38	20	20	29	17
Streptococcus agalactiae	—	—	7	4	—
Listeria monocytogenes	11	6	2	<0.5	—
Diğer	20	—	16	9	20
Bilinmeyen	13	8	—	26	18

(10 no.lu kaynaktan alınmıştır)

Tablo 3: Predispozan faktöre göre ABM etkenleri ve empirik tedavi

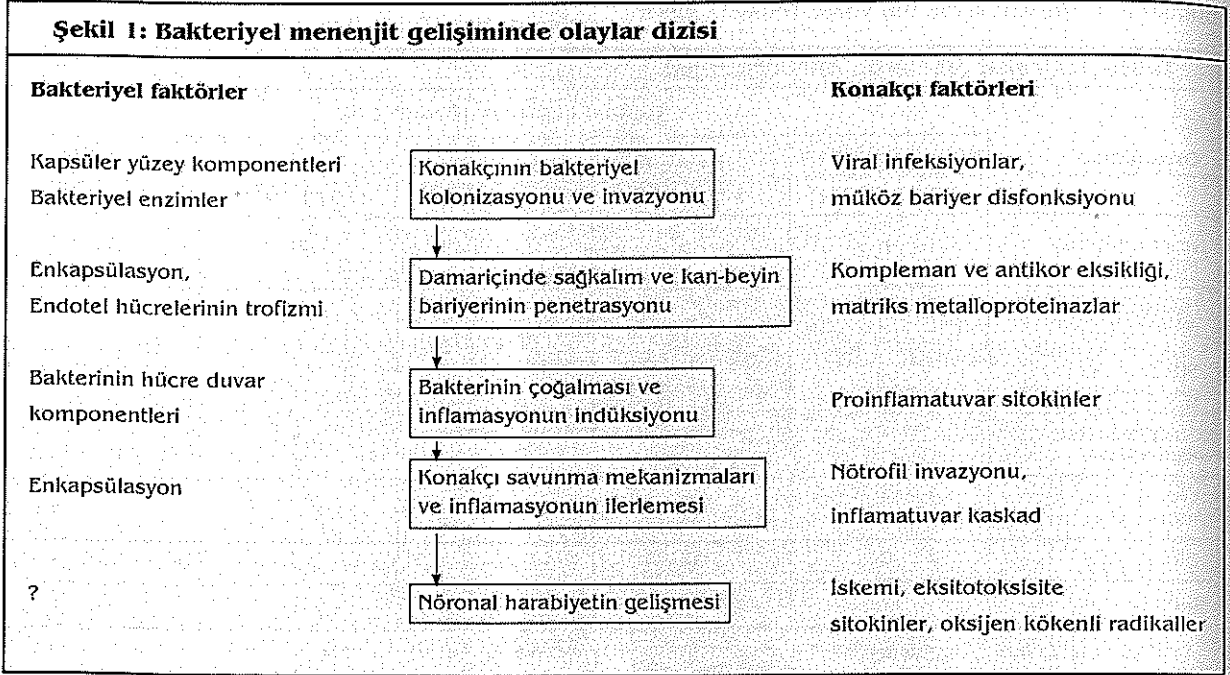
Predispozan faktör	Sık rastlanan patojenler	Empirik antibiyotikler
Yaş		
0 - 4 hafta	S. agalactiae, E. coli, L. monocytogenes, K. pneumoniae, Enterococcus sp. Salmonella sp.	Ampisilin + sefotaksim veya seftriakson
4 - 12 hafta	S. agalactiae, E. coli, L. monocytogenes, H. influenzae, S. pneumoniae, N. meningitidis	Ampisilin + sefotaksim veya seftriakson
3 ay - 18 yaş	H. influenzae, N. meningitidis, S. pneumoniae	Sefotaksim veya seftriakson
18 - 50 yaş	S. pneumoniae, N. meningitidis	Sefotaksim veya seftriakson
> 50 yaş	S. pneumoniae, N. meningitidis, L. monocytogenes, aerobik gram - negatif basiller	Ampisilin + sefotaksim veya seftriakson
İmmunkompromize konakçı	S. pneumoniae, N. meningitidis, L. monocytogenes, aerobik gram-negatif basiller (P. aeruginosa dahil)	Ampisilin + seftazidim (± aminoglikozid)
Kafa kaidesi kırığı	S. pneumoniae, H. influenzae, A grubu beta-hemolitik streptokoklar	Sefotaksim veya seftriakson
Kafa travması, nöroşirürji sonrası	S. aureus, S. epidermidis, aerobik gram-negatif basiller (P. aeruginosa dahil)	Nafsilin veya vankomisin + seftazidim (± aminoglikozid)
Serebrospinal şant	S. epidermidis, S. aureus, aerobik gram-negatif basiller (P. aeruginosa dahil), Propionibacterium acnes	Nafsilin veya vankomisin + (seftazidim (± aminoglikozid)

(10 no.lu kaynaktan alınmıştır)

PATOGENEZ:

ABM patogenezi son yıllarda oldukça iyi aydınlatılmıştır (Şekil 1). Menenjit etkenlerinin çoğu kişiden kişiye solunum yoluyla bulaşır. Bu mikroorganizmalar, polisakkarid yapısındaki kapsül,

hücreleri, perisit kökenli bazal membran, astrositik ve mikroglyal prosesler arasında sıkı bileşkeler söz konusudur. Menenjit etkeni bakteriler koroid pleksus ve serebral kapiller endotel hücreleri üzerindeki reseptörlere yapışır; daha sonra transsellüler,

Şekil 1: Bakteriyel menenjit gelişiminde olaylar dizisi

fimbria veya pili ve bakteriyel enzimlerin yardımıyla siliasız nazofarinks epiteline yapışır ve kolonizasyon meydana gelir. Konakçı mukoza bütünlüğünün viral infeksiyonlarla bozulması sonucu invaziv hastalık riski artar. ABM etkenleri olan *H. influenzae*, *S. pneumoniae* ve *N. meningitidis* IgA1'i menteşe bölgesinden parçalayan metalloproteinaz enzimleriyle bu önemli savunma elemanını ortadan kaldırır.

Mukozada kolonizasyon ve invazyonun ikinci adımı kan dolaşımıdır. Kan dolaşımına geçen bakteriyi dolaşımdaki antikorlara, kompleman ile gelişen öldürmeye ve nötrofil fagositozuna karşı koruyan temel mekanizma kapsüldür. Antikapsüler antikorlar, opsonizasyonla bakterinin ortadan kaldırılmasını sağlar. Spesifik antikapsüler antikor yokluğunda alternatif kompleman sistemi konakçı savunmasını üstlenir. Orak hücre anemili veya splenektomili bireylerde alternatif kompleman sistemi bozulacağından dolayı *N. meningitidis* ile invaziv infeksiyon riski yüksektir.

Üçüncü aşama mikroorganizmanın kan-beyin bariyerini aşmasıdır. Kan-beyin bariyeri, makromoleküllerin, hücrelerin ve patojenlerin girişini engelleyerek homeostaz görevini görür. Anatomik olarak koroid pleksus, araknoid membran ve serebral kapiller endotelinden meydana gelir. Endotel

parasellüler yolla veya lökositleri invaze ederek diapedez sırasında subaraknoid boşluğa ulaşır. Bir kez subaraknoid boşluğa ulaştıktan sonra bakterinin çoğalmasını engelleyen nötrofil, plazma hücresi, kompleman komponentleri ve immunoglobulinleri olmadığından dolayı kolaylıkla çoğalır, otoliz ile açığa çıkan lipopolisakkarid, teikoik asit ve peptidoglikanlar inflamatuvar sitokinlerin (tümör nekroz faktörü, interlökin-1, IL-6, IL-8, IL-10) salınmasını tetikler. Sitokin ve kemokinlere yanıt olarak nötrofillerin serebrospinal sıvıya geçişi başlar. Nötrofil göçü infeksiyonu sınırlandırma amacını gütsen de menenjitte beyin ödeminin artışı, serebral kan akımının bozulması nedeniyle istenmeyen sonuçları doğurur.

KLİNİK BELİRTİLER:

ABM'in belirti ve bulguları hastanın yaşına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Çocukların %75'inde üst solunum yolu infeksiyonunu düşündüren bir hikaye mevcuttur. Hastaların %85'inden çoğunda ateş saptanır. Ateş erişkinlerde çocuklara göre daha siktir. İştahsızlık, bulantı ve kusma yaştan bağımsız sık rastlanan yakınmalardır. Büyük çocuklar ve erişkinler, başağrısı, fotofobi, ense ve sırt ağrısı gibi santral sinir sistemiyle daha doğrudan ilişkili

belirtilerden yakınabilir. Buna karşılık, konvülsiyonlar çocuklarda erişkinlere göre daha sıktır (%20-30'a karşılık %0-12).

Fizik incelemede bilinç durumu değişkenlik gösterir. Çocuklarda letarji veya huzursuzluk saptanabilir. Ense sertliği çocuklarda %60-80, erişkinlerde ise %90'ın üzerinde mevcuttur. Kernig ve Brudzinski belirtileri meningeal irritasyonun göstergesidir, ama yokluğu menenjitte ekarte ettirmez. Bebekte fontanel bombeliği intrakranial basınç artışının yanısıra menenjit dışı ateşli hastalıklarda da izlenebilir. Meningokokkal menenjitli erişkinlerin yarısından çoğunda peteşi ve purpuralar saptanır, ancak meningokoklar dışında S. pneumoniae ve Hib ile de aynı bulgular gelişebilir.

Hastaneye başvuru sırasında saptanabilen fokal nörolojik belirti ve bulgular artan kafa içi basıncı veya kan akımı bozukluğuna bağlı infarktlarla açıklanabilir. Özellikle altıncı sinir paralizi kafa içi basınç artışının bir göstergesidir. Hemiparezi ise serebral vasküler dolaşımında tıkanıklık anlamına gelir. Görme alanı defektleri, oksipital loblarda kan akımının değişmesinin sonucudur. Papilödem venöz sinüs trombozu, beyin absesi, serebrospinal sıvı (BOS) akımında tıkanıklık veya subdural ampiyem gibi bir komplikasyon geliştiğinin habercisidir.

Ateş ve bilinç bozukluğu olan bir hastada diabetes mellitus, alkolizm, BOS sızıntısı (otore veya rinore) veya yakın zamanda bir nöroşürüj ameliyatı geçirmiş olma gibi bir faktör de varsa menenjit tanısı mutlaka akla getirilmelidir.

TANI VE PROGNOZ:

Genel kural olarak, bakteriyel menenjit şüphesi varsa hemen lomber ponksiyon yapılmalıdır. Özellikle intrakranial basınç artışı veya papilödem olan bir hastada herniasyon riski nedeniyle lomber ponksiyonun ne zaman yapılması gerektiği açık değildir. Intrakranial bir kitle lezyonu şüphesi veya

papilödem varsa lomber ponksiyon öncesi görüntüleme tetkikine başvurmak gerekir. Bu durumda antibiyotik tedavisini geciktirmemek için kan kültürleri alınmalı ve tetkik öncesi hasta menenjit kabul edilerek uygun antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.

Bilgisayarlı tomografi veya manyetik görüntüleme indikasyonları, fokal nörolojik bulgular, uygun tedaviye karşın BOS kültürlerinin pozitif devam etmesi, 10 günden uzun süreli uygun tedaviye karşın BOS'da polimorfonükleer lökosit yüzdesinin (%30-40) yüksek sebat etmesidir. Rekürren menenjitli hastalarda koronal ince kesitli bilgisayarlı tomografi ile anatomik defekt araştırılmalıdır.

ABM'in laboratuvar tanısı, BOS morfolojik ve kimyasal incelemesinin yanısıra kan ve serebrospinal sıvı kültürleriyle konur (Tablo 4). Hemen hemen bütün olgularda açılış basıncı yüksektir. Tedavi edilmemiş hastada lökosit sayısı 1000-5000/mm³ civarındadır ve çoğunluğunu polimorfonükleer hücreler oluşturur. Yenidoğan menenjitlerinde ve Listeria menenjitinde lenfosit hakimiyeti görülür. BOS'da bakteri sayısının yüksek olmasına karşın çok az sayıda lökosit saptanması kötü prognozun işaretidir. Bu nedenle BOS'da lökosit olmasa bile gram boyası rutin yapılmalıdır.

Hastaların %60'ında BOS glukoza 40 mg/dl'nin ve serum glukozuna oranı 0.31'in altındadır. Kan-beyin bariyerinin bozulmasından dolayı BOS proteini yüksektir. Ancak menenjitin başlangıç döneminde, yenidoğan menenjitinde ve ağır immunokompromize hastalarda BOS'da lökosit sayısı ve protein düzeyi normaldir. Retrospektif bir çalışmada, 34 mg/dl'nin altında BOS glukozu, 0.23'ün altında kan glukozuna oranı, 220 mg/dl'nin üzerinde protein düzeyi, 2000/mm³'den yüksek lökosit sayısı ve 1180/mm³'den yüksek polimorfonükleer lökosit sayısı parametrelerinin herbirinin ABM'i viral menenjitte %99 kesinlikle ayırt ettiren değişkenler olduğu gösterilmiştir.

Tablo 4: Bakteriyel menenjitli hastada tipik BOS bulguları

BOS parametresi	Tipik bulgular
Açılış basıncı	>180 mmHg
Lökosit sayısı	1000-5000/mm ³ (sınırlar <100 - > 10.000)
Nötrofil yüzdesi	≥ %80
Protein	100 - 500 mg/dl
Glukoz	≤ 40 mg/dl
Laktat	≥ 35 mg/dl
Gram boyası	%60 - 90 pozitif
Kültür	%70 - 85 pozitif
Limulus lizat	Gram - negatif menenjitte pozitif
Bakteriyel antijen saptanması	%50 - 100 pozitif
PCR	Umut verici

(10 no.lu kaynaktan alınmıştır)

Gram boyası, menenjitte şüphelenilen bir hastada ilk değerlendirmede yapılan hızlı ve çok yararlı bir incelemedir. Yayımda mikroorganizma görülme oranı bakterinin BOS konsantrasyonu ve bakterinin türüyle ilişkilidir. Gram boyası, ABM etkeni *S. pneumoniae* ise %90, *H. influenzae* ise %86, *N. meningitidis* ise %75, gram-negatif aerobik basiller ise sadece %50 oranında pozitifdir. Önceden antibiyotik tedavisinin gram boyasının pozitiflik oranını düşürüp düşürmediği tartışmalıdır. Alınan örneğin sitosantrifügasyonu yaymada mikroorganizma görülme oranını artırır. Öte yandan, kişinin yanlış yorumu ve boya malzemelerinin kontaminasyonu yalancı pozitif sonuçlar da almak mümkündür.

ABM'de kesin etyolojik tanı etkenin kültürde üretilmesiyle konur. Kan kültürleri mutlaka alınmalıdır, bazen BOS kültürü negatif olduğu halde bakteri kandan izole edilebilir. BOS kültürlerinin en uygun ekim yöntemleri uzun süre tartışılmıştır.

Standard yaklaşım %5'lik koyun kanlı agar, zenginleştirilmiş çukulata agar ve zenginleştirilmiş sıvı besiyerine ekimdir. Etkenin sadece sıvı besiyerinden izole edildiği ve agar plaklarında üreme olmadığı durumlarda izole edilen bu bakterinin gerçek patojen olma olasılığı düşüktür. Sıvı besiyerine ekim, yabancı cisim varlığında, anatomik bir defekt söz konusu ise ve anaeroblar gibi olağandışı organizmalardan şüpheleniliyorsa kullanılmalıdır.

Hib'e bağlı invaziv infeksiyonlarda gözlemlenen hızlı düşüş, BOS veya diğer vücut sıvılarında antijen saptanmasına yönelik tetkiklerin tekrar sorgulanmasına neden olmuştur. Pozitif bir sonuç tedaviyi nadiren değiştirmektedir. Ayrıca yalancı pozitif sonuçlar da elde edilmektedir. Bu testlerin gram yayması negatif olan ve ilk 48 saat içinde BOS kültürlerinde üreme olmayan hastalarda kullanılması önerilmektedir. Bu hastaların büyük bir kısmı tanı öncesi antibiyotik kullananlardır.

Tablo 5: Bakteriyel menenjitte prognozu etkileyen faktörler

Yazar	Yıl	Organizma	Yaş	Başvuruda veya hastanede saptanan faktör	Sonuç
Durand ve ark	1993	Hepsi	Erişkin	Yaş > 60 Mental küntlük İlk 24 saat içinde kovülziyonlar	↑ mortalite ↑ mortalite ↑ mortalite
Kaplan ve ark	1986	Hib	Çocuk	Başvuru öncesi hastalığın süresi	↑ sağrlık
Wald ve ark	1995	Hepsi	Çocuk	BOS glukozu ↓	↑ işitme kaybı
Kornelisse ve ark	1995	<i>S. pneumoniae</i>	Çocuk	Başvuruda şok BOS lökosit <1000/m ³ BOS glukoze <0.6 mmol/L Koma Solunum zorluğu Şok Periferik lökosit ≤5000/m ³ Serum sodyum <135 mEq/mm ³ BOS protein >250 mg/dl	↑ sekel ↑ sekel ↑ sekel ↑ mortalite ↑ mortalite ↑ mortalite ↑ mortalite ↑ mortalite
Arditti ve ark	1998	<i>S. pneumoniae</i>	Çocuk	Koma Şok Başvurudan en erken 72 saat sonra konvülziyon BOS glukoze <20 mg/dl	↑ mortalite ↑ mortalite ↑ nörolojik sekel ↑ işitme kaybı
Lebel ve ark	1998	Hepsi	Çocuk	Düşük BOS glukoze	↑ işitme kaybı
Richardson ve ark	1997	Hepsi	Çocuk	Başvurudan önce hastalığın süresi	↑ işitme kaybı eğilimi
Lebel ve ark	1989	Hepsi	Çocuk	BOS sterilizasyonunda gecikme	↑ nörolojik sekel ve işitme kaybı
Taylor ve ark	1997	Hib	Çocuk	Konvülziyonlar Fokal nöbetler Hemiparezi Koma	↓ algılama yeteneği ↓ zeka katsayısı, aritmetik Okumada zayıflık ↓ algılama yeteneği
Pomeroy ve ark	1990	Hepsi	Çocuk	Konvülziyonlar, ağır nörolojik bozukluklar BOS glukoze <20 mg/dl Bilinç kaybı Konvülziyon öyküsü Hemoglobin <11 g/dl Trombosit <100,000/mm ³ Kogagülasyon indeksi <0.5	Afebril nöbet ↑ mortalite

(5 no.lu kaynaktan alınmıştır)

Enfeksiyon tedavisinde orijinal bir çözüm...



Cefamezin®
IM/IV-IM sefazolin sodyum



ÜRÜN BİLGİSİ: Cefamezin 500 IM. ve 1000 IM. Enjektabl Flakon. **BİLEŞİMİ:** Her flakonda 500 veya 1000 mg sefazolin aktivitesine eşdeğer miktarda sefazolin sodyum. 2 veya 3 mL'lik her çözümü ampulde, enjeksiyonluk suda %0.5'lik hidroklorür ve sodyum hidroksit, (pH'ı 5.0-7.0'ye ayarlayacak miktarda) bulunur. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER:** Yan-sentetik bir sefalosporin C türevidir. **ENDİKASYONLARI:** Septemisi ve subakut bakteriyel endokardit, solunum enfeksiyonları, safra yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, kemik ve eklem enfeksiyonları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, kulak burun boğaz enfeksiyonları, ameliyat sonrası enfeksiyonlardan korunulması. **TRENDİKASYONLARI:** Sefalosporin C türelerine ve amid grubu lokal anesteziyelere aşırı duyarlı olan hastalarda kullanılmamalıdır. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Cefamezin, ilaçlara karşı alerjisi olan hastalarda hastalara dikkatle uygulanmalıdır. Cefamezin uygulandıktan sonra diyaire gelişen hastalarda psödomebranöz enterokolit olasılığı gözönünde bulundurulmalıdır. Sefazolin, başta kolit olmak üzere mide-barsak hastalığı öyküsü olan hastalarda diğer sefalosporin türevi ilaçlar gibi dikkatli kullanılmalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalara sefazolin çok yüksek dozlarda uygulanırsa konvülsiyonlar gelişebilir. Sefazolinin etkinliği ve güvenilirliği prematürler ve 1 ayıktan küçük bebeklerde saptanmamıştır. Cefamezin, gebelikte kullanılmamalıdır. Emziren annelerde kullanırken dikkatli olunmalıdır. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Aşırı duyarlılık: ilaca bağlı ateş, deri döküntüsü, kaşıntı, eozinofili ve anafilaksi. Steven-Johnson sendromu. **Patolojik:** Nötropeni, lökopeni, trombositopeni ve direkt ve indirekt Coombs testinde pozitif reaksiyon. Renal: BUN düzeyinde geçici yükselmeler nadiren interstiyel nefrit ve diğer böbrek hastalıkları. Hepatik: Nadiren, AST, ALT ve ALP düzeyinde geçici yükselmeler, hepatit ve kolestatik sarılık. Gastro-intestinal: Psödomebranöz kolit, bulantı, kusma, iştahsızlık, mide krampı, diyaire, oral kandidoz. Lokal reaksiyonlar: Enjeksiyon bölgesinde flebit bazen görülebilir. Diğer: Genital ve anal kaşıntı, genital moniliyaz, vajinit. **İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER:** Probenesid, sefalosporin kan konsantrasyonunun daha yüksek olmasına ve daha uzun zaman devam etmesine sebep olur. Glukoz testlerinde, Fehling ve Benedict reaktifleri ile yalancı pozitif reaksiyon verir. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Cefamezin 500 ve 1 g IM. sadece intramüsküler yoldan kullanılmaktadır. Cefamezin, erişkinlere genellikle günde 1 g bölünmüş dozlar halinde intramüsküler yoldan uygulanır. Nadir durumlarda günde 12 grama kadar uygulanabilir. Çocuklara günde üç veya dört eşit dozda toplam 25-50 mg/kg dozunda uygulanan sefazolin hafif ve orta şiddetli enfeksiyonların çoğunda etkili olur. Şiddetli enfeksiyonlarda toplam günlük doz 100 mg/kg'a arttırılabilir. Kreatinin klirensi 55 mL/dakika ya da daha yüksek olan erişkin hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ve doz aralığının ayarlanması gerekir. **SAKLAMA KOŞULLARI:** 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında ışıkta korunarak saklanmalıdır. Cefamezin, uygun şekilde sulandırıldıktan sonra oda sıcaklığında 24 saat, soğukta 10 gün süreyle stabildir. **TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI:** 500 mg veya 1 g sefazolin aktivitesine eşdeğer sefazolin sodyum içeren 1 flakon ile enjeksiyonluk suda %0.5 lidokain HCl içeren 2 veya 3 mL'lik 1 adet çözümü ampul bulunan ambalajlarda. **PIYASADA MEVCUT DİĞER FARMASÖTİK DOZAJ ŞEKİLLERİ:** Cefamezin 500 Flakon: 500 mg sefazolin aktivitesine eşdeğer miktarda sefazolin sodyum içeren 1 flakon ile enjeksiyonluk suda %0.5 lidokain HCl içeren 2 veya 3 mL'lik 1 adet çözümü ampul bulunan ambalajlarda. Cefamezin 1000 Flakon: 1 g sefazolin aktivitesine eşdeğer miktarda sefazolin sodyum içeren 1 flakon ile enjeksiyonluk suda %0.5 lidokain HCl içeren 2 veya 3 mL'lik 1 adet çözümü ampul bulunan ambalajlarda. **Netto ağırlık 4 mL'lik 1 adet çözümü ampul bulunan ambalajlarda. Cefamezin 500 mg.: 1.033.500.-TL, Cefamezin 500 mg. IM.: 1.118.000.-TL, Cefamezin 1000 mg.: 1.448.000.-TL, Cefamezin 1000 mg. IM.: 1.523.000.-TL (Ekim 1999 itibarıyla). Reçete ile satılır.**

Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.
Osaka, Japan
tarafından geliştirilmiştir.

İlaç sahibi ve üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

Büyükdere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

Eczacıbaşı

PCR ile ABM etkenlerinin büyük bir kısmı saptanabilmektedir. PCR'in bir diğer avantajı, penisilin bağlayan protein 2B geninin amplifikasyonu ile penisilin-duyarlı veya penisilin-dirençli pnömokokal menenjit tanısının hızla konulabilmesidir. Bu yöntemde sadece 15 mikrolitre BOS yeterli olmaktadır. PCR'nin bir başka önemli rolü de viral menenjitlerde etkenin belirlenebilmesi, böylelikle gereksiz antibiyotik uygulamasının kısıtlanmasıdır. Viral ve bakteriyel menenjit ayırımında C-reaktif protein (CRP) değerinin yeri ise çok tartışmalıdır.

Çeşitli klinik çalışmalarda ABM'de prognozu etkileyen faktörler incelenmiştir (Tablo 5). Genel olarak, bilinç durumundaki değişikliklerin derecesi, 60 yaş üzeri, konvülsiyonlar ve BOS bulguları sonucu etkilemektedir.

TEDAVİ:

BOS'na Antibiyotik Geçişi:

Antibiyotiklerin etkili olabilmesi için infeksiyon bölgesinde etkili konsantrasyona erişmesi ve bu düzeyin devam ettirilmesi gereklidir. Antibiyotiklerin BOS'a geçişini etkileyen çeşitli faktörler vardır (1). İlaç penetrasyonunun temel belirleyicisi lipide eriyebilirliktir. Bu nedenle kinolonlar, metronidazol ve rifampinin geçişi iyidir (2). Bir diğer önemli faktör antibiyotığın büyüklüğü veya molekül ağırlığıdır. Vankomisin gibi molekül ağırlığı büyük olan glikopeptidlerin BOS'a geçebilmesi için kan-beyin bariyerindeki sıkı bileşkelerin ciddi boyutta tahrip olması gerekir (3). Antibiyotığın proteine bağlanma derecesi de rol oynar. Proteine yüksek oranda bağlanan moleküller proteinlerin hidrofob olmalarından ve molekül ağırlığının artmasından dolayı BOS'a iyi geçiş göstermez (4). Koroid pleksusda molekülleri BOS dışına pompalayan enerji-bağımlı bir pompa vardır. Bu efluks pompası penisilin

eliminasyonunun %70'inden sorumludur ve probenesid ile inhibe edilir (5). Meninks inflamasyonu antibiyotik kinetiğini etkileyen önemli bir parametredir. İnflamatuvar sitokinlerin salınımıyla serebral kapiller endotel hücreleri arasındaki sıkı bileşkeler tahrip olur ve kan-beyin bariyerinin birçok ilaca geçirgenliği artar. Bu sitokinler koroid pleksusdaki efluks pompasının çalışmasını da inhibe eder. Hayvan modellerinde menenjitli hayvanlarda vankomisin BOS düzeyi sağlıklı hayvanlardakinin dört katına ulaşır. Zamanla meningeal inflamasyonun azaldığı unutulmamalıdır, sonuçta BOS'a geçen antibiyotik miktarı tedavinin her geçen günü azalır. Bir diğer önemli nokta, kortikosteroid kullanımı ile inflamatuvar sitokinlerin azaltılması klinik olarak istenen bir etki olmasına karşın antibiyotiklerin BOS'na geçişini büyük oranda ve hızla azaltır. Bu durum özellikle büyük molekülü ve hidrofobik (vankomisin vb.) antibiyotikler için geçerlidir.

Genel olarak penisilinler bir çok gram-pozitif bakteri ile oluşan menenjitte başarılı tedavi için gereken %90 minimal bakterisidal konsantrasyonun 10 katına ulaşır. Birinci ve ikinci kuşak sefalosporinler sefuroksim dışında BOS'da yeterli düzeye erişmez. Üçüncü kuşak sefalosporinlerden sefotaksim, seftriakson ve sefepim ile duyarlı *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *E. coli* için yeterli terapötik düzeyler sağlanır. Karbapenemler BOS'da serum düzeylerinin %10-40'ı oranında bulunur ve bu *P. aeruginosa* dışında sık rastlanan bakteriler için yeterlidir. Aminoglikozidler ise meninks inflamasyonunda bile BOS'a yeterli geçiş göstermez ve intratekal uygulama gerekir. Fluorokinolonların BOS'a geçişi en iyidir, ancak diğer antibiyotiklerde olduğu gibi, *P. aeruginosa* menenjitinde monoterapide siprofloksasin düzeyleri yeterli değildir.

Tablo 6: Bakteriyel menenjitte etkene yönelik spesifik tedavi

Bakteri	İlk seçenek	Alternatifler
<i>N. meningitidis</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i>	Penisilin veya ampicilin Sefotaksim veya seftriakson	Sefotaksim veya seftriakson Ampisilin, kloramfenikol
Penisilin duyarlı (MIC ≤ 0.1 µg/ml) Penisilin orta - dirençli (MIC = 0.1-1 µg/ml) Penisilin dirençli (MIC ≥ 1.0 µg/ml) Sefalosporin dirençli (MIC ≥ 0.5 µg/ml)	Penisilin G Sefotaksim veya seftriakson Sefotaksim veya seftriakson* Sefotaksim veya seftriakson + vankomisin	Sefotaksim veya seftriakson Sefepim veya meropenem Sefepim veya meropenem Meropenem?
<i>L. monocytogenes</i> <i>S. agalactiae</i> Enterobacteriaceae <i>P. aeruginosa</i>	Ampisilin + gentamisin Penisilin G + gentamisin Sefotaksim veya seftriakson Seftazidim + aminoglikozid	Vankomisin + gentamisin Ampisilin + gentamisin Sefepim, meropenem Sefepim, meropenem

(8 no.lu kaynaktan alınmıştır)

Antimikrobiyal Tedavi:

Meningeal bulguları olan hastalarda lomber ponksiyonun geciktirilmesi ya da gram-boyasının negatif olduğu durumlarda empirik tedavinin hastanın yaşına ve alta yatan sağlık durumuna göre belirlenmesi gerekir (Tablo 3). Birçok hastada sefotaksim veya seftriakson ile tedaviye başlamak uygun bir seçimdir. Ancak yenidoğanda ve yaşlılarda *S. agalactiae*, enterokoklar ve *L. monocytogenes* sık rastlandığından dolayı ampisilin tedaviye eklenmelidir. Pnömonokollarda yüksek penisilin direncinin gözlemlendiği bölgelerde ilk şemaya vankomisin eklenmesi akılcı bir yaklaşımdır. Etken bakteri izole edildikten sonra ya da gram boyasında saptanırsa etkene yönelik spesifik tedavi verilmelidir (Tablo 6).

Antibiyotik tedavisinin süresi empirik olarak belirlenir. Meningokokkal menenjitte 5-7 gün, Hib'de 7-10 gün, pnömonokokkal menenjitte 10 gün, grup B streptokoklar ve *Listeria* menenjitinde 14-21 gün, gram-negatif basillere bağlı menenjitte ise en az 21 gün tedavi klasik uygulamadır. Ancak bu genel kural olarak alınmalı ve her hasta kendi içinde değerlendirilmelidir.

Antiinflatuvar Tedavi:

Meningeal inflamasyonun azaltılması, intrakraniyal basıncın düşürülmesi ve serebral ödemin azaltılmasında deksametazonun yeri hayvan modellerinde kanıtlanmıştır. Bu yarar, erken uygulama ile elde edilmektedir. Pedyatrik olgularda kontrollü, çift-kör ve prospektif çalışmalarda deksametazon uygulamasıyla meningeal inflamatuvar

indekslerde ve klinik seyirde düzelme sağlanmış, nörolojik ve işitme sekelleri plasebo grubuna göre daha az gelişmiştir. Bu çalışmaların büyük çoğunluğunda etken mikroorganizma Hib'dir. *S. pneumoniae* ile sadece 3 çalışma bildirilmiştir. Son zamanlarda yapılan bir meta-analizde penisiline duyarlı pnömonokollarla gelişen menenjitte antibiyotik ilk dozundan önce deksametazon başlanmasıyla daha iyi bir prognoz sağlandığı saptanmıştır. Ancak deksametazonun rutin uygulanmasıyla kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinin hızla azalması tedavi sonucunu olumsuz şekilde etkileyebileceği endişesini doğurmuştur. Klinik çalışmalarda çocuklarda bunun bir sorun yaratmadığı belirlenmiştir. Eldeki verilerin ışığında, bebeklerde ve çocuklarda etkeni ne olursa olsun menenjit tedavisinde parenteral antibiyotikten önce deksametazon verilmesi uygun görünmektedir. Deksametazon antibiyotikten 1 saat sonra başlanırsa yararının olup olmayacağı şüphelidir. Günde 4 kez 0.4 mg/kg dozunda toplam 2 gün süreyle deksametazon yeterlidir. Erişkinde ise deksametazon ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

KORUNMA:

Kemoprofilaksi:

Meningokok ve pnömonokollarda nazofarinkste geçici taşıyıcılık karakteristiktir. Bu gerçekten yola çıkarak, hedef kişinin yakın temaslılarına kemoprofilaksi uygulanması sözkonusudur. Aşılama ile elde edilecek yanıt geç olacağından dolayı aşılama kemoprofilaksinin yerini alamaz (Tablo 7). Hangi

Tablo 7: Meningokokkal ve Hib menenjitinde kemoprofilaksi

KİME?	Hastalar ve yakın temaslılara* aynı anda	
SEÇENEKLER	Rifampin (po)	Erişkinde : 600 mg günde 2 kez, 2 gün süreyle Çocukta : meningokok : 10 mg/kg günde 2 kez, 2 gün süreyle Hib: 20 mg/kg günde 1 kez 4 gün süreyle
	Seftriakson (IM)	Erişkinde : 250 mg tek doz Çocukta : 125 mg tek doz
	Ofloksasin (po)	Erişkinde : 400 mg tek doz
	Siprofloksasin (po)	Erişkinde : 500 mg tek doz
	Azitromisin (po)	Erişkinde : meningokokkal hastalıkta 500 mg tek doz
	Sülfonamid** (po)	Erişkinde : 1000 mg günde 2 kez 2 gün süreyle Çocukta : 500 mg günde 2 kez 2 gün süreyle
	BOĞAZ KÜLTÜRÜ	Önerilmez

(7 no.lu kaynaktan alınmıştır)

* İndeks olgu ile aynı yerde uyuyan ve yemek yiyenler (aile, yuva veya kreş, kız veya erkek arkadaş)

** Bakterinin duyarlı olduğu biliniyorsa

DE-NOL®

Kolloidal bizmut subsitrat



FORMÜLÜ: Her tablette, Kolloidal bizmut subsitrat 300 mg (120 mg Bi₂O₃ eşdeğeridir). Literatürde etken madde, çoğunlukla koordinasyon bileşiği olarak triptasyum disitrat-bizmutat (TDB) adıyla geçmektedir. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** De-Nol tabletin yutulmasından sonra midede gastrik asidin etkisiyle bizmut çeren bir çökeltilinin oluştuğu gösterilmiştir. Bu çökeltili özellikle ülser bölgesinin üzerine sıkıca bağlanmaktadır. Mide ve duodenum ülseri olan hastaların tedavisinde De-Nol'ün yüksek orandaki iyileştirici etkinliği klinik araştırmalarla kanıtlanmıştır. De-nol'un antibakteriyel etkisi, mide mukozasındaki enfeksiyonların iyileşmesini sağlar. **ENDİKASYONLARI:** Mide ve duodenum ülserleri, gastrit ve mide mukozasındaki bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. **KONTRENDİKASYONLARI:** Ağır böbrek yetmezliği. **Gebelikte ve Çocuklarda Kullanım:** Gebelikte, süt veren annelerde ve çocuklarda kullanımı tavsiye edilmez. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** De-Nol alımından yarım saat önce ve yarım saat sonra antasit ilaçlar ve süt alınmamalıdır. Çünkü ülser üzerindeki koruyucu tabakanın oluşumu için gastrik asit gereklidir. Tedavi sırasında alkol alınmamalıdır. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Bizmut sülfid oluşumu nedeniyle dışkı siyah renkte olabilir. Dilde esmerleşme, bulantı ve kusma görülebilir. Bu yan etkiler, tehlikeli değildir ve tedavinin bitiminden sonra kaybolur. **BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ. İLAÇ ETKİLEŞMELERİ VE DİĞER ETKİLEŞMELER:** Tedavi sırasında diğer bizmutlu bileşiklerin kullanımı ya da alkol alınması tavsiye edilmez. Birlikte kullanıldığında tetrasiklinlerin etkisini inhibe eder. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Aç karnına günde iki defa 2 tablet sabah kahvaltısından yarım saat önce ve 2 tablet akşam yemeğinden yarım saat önce veya aç karnına günde 4 kez birer tablet alınmalıdır. Bu durumda, tabletler 3 ana öğünden yarım saat önce veya yarım saat sonra ve yatmadan önce alınmalıdır. Tabletler su ile yutulmalıdır. Tedavi 4-8 hafta sürer. Bu süreden sonra, 8 hafta boyunca De-Nol ya da diğer bizmut bileşikleri kullanılmamalıdır. Daha sonra eğer gerekirse 4-8 haftalık ikinci bir tedavi uygulanabilir. Hasta belirli bir öğünde yemek yemese bile De-Nol tableti almıyaldır. Ağrılar azalsa dahi, doktorun önerdiği miktar ve süre değiştirilmemelidir. **DOZ AŞIMI HALİNDE ALINACAK TEDBİRLER:** Doktor tarafından belirlenen. Doz aşımı halinde spesifik bir antidotu yoktur. Bu durumda destekleyici tedavi uygulanır. **SAKLAMA KOŞULLARI:** De-Nol oda ısısında, kuru bir yerde saklanmalıdır. Doktora danışmadan kullanılmamalıdır. Çocukların ulaşamayacakları yerlerde ve ambalajında saklayınız. **TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI:** De-Nol Yutma Tableti: 60 tabletlük ambalajlarda. Gist-Brocades, Hollanda lisansı ile üretilmektedir. PERAKENDE SATIŞ FİYATI(PSF) KDV'li: 5.828.000 TL. Reçete ile satılır. © Tescil edilmiş marka

Gist Brocades, Hollanda
lisansı ile
Ruhsat sahibi ve üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç

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

Eczacıbaşı

ilaç seçilirse seçilsin, akılda tutulması gereken önemli noktalar vardır: Kemoprofilaksi, inkübasyon dönemindeki invaziv hastalığı önlemez. Bu nedenle, kemoprofilaksi asla yalancı bir güven duygusu yaratmamalı ve yakın sürveyansın yerini almamalıdır.

Karar vermede en zor konu profilaksinin kimde indike olduğu sorusudur. Bu, genel olarak, indeks kişi ile aynı yerde uyuyan ve yiyip içen kişi olarak tanımlanabilir. Buna göre, aynı sınıfta olsa bile, yakın temaslı olmayan öğrencilere kemoprofilaksi gerekli değildir. Hastane personeli de ağızdan ağıza solunum yapmadıkça ve hastanın sekresyonlarıyla teması olmadıkça risk altında değildir. Boğaz kültürünün profilaksi indikasyonu olup olmadığını belirlemede hiç bir rolü yoktur. Aynı suşu taşıyan bir kişinin risk altında olup olmadığı bile kesin değildir. Öte yandan, taşıyıcılık bazen aylarca devam edebilmektedir. Taşıyıcılarda doğal bağışıklığın gelişmesi de söz konusu olabilir.

Aşılama:

Meningokok: Meningokokkal menenjit olgularının %90'ından fazlasında serogrup A, B ve C rol oynamaktadır. Avrupa ve Latin Amerika'da serogrup B, A.B.D. ve Kanada'da serogrup C ve Y hakimdir. Monovalan aşıların insanda immunojenik olduğu gösterilmiştir, ancak serogrup C'nin immunojenitesi

2 yaşın altında düşüktür. Serogrup B'ye karşı etkili bir polisakkarid aşı ne yazık ki yoktur. Tek doz aşılama sonrası etkinlik ilk 3 yılın sonunda hızla düşmektedir, ancak koruyuculuk süresi bilinmemektedir, çünkü koruyucu antikor düzeylerinin ne olduğu henüz saptanmamıştır. Benzer şekilde, aşılama indikasyonları da kesin olarak belirlenmemiştir, ancak genel kabul gören bazı ilkeler sözkonusudur (Tablo 8)

Pnömonokok: Pnömonokokkal menenjitin önlenmesinde aşının yeri konusunda veri çok kısıtlıdır. Aşılamanın hedefi sık rastlanan pnömoni ve otitis medianın önlenmesidir. Çocuklarda yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda aşı ile menenjit dahil invaziv pnömonokokkal hastalığın etkili bir şekilde önlenemediği gösterilmiştir, ancak menenjite yönelik olarak aşılama konusunda kabul gören bir yaklaşım henüz yoktur.

Hib: Hib aşılmasının etkinliği konusunda fazla söze gerek yoktur. Hib aşısı ile çocuklarda en sık menenjit etkeni olan Hib insidansı %90'ın üzerinde bir düşüş göstermiştir. Amerikan Pediatri Akademisinin önerisi 2, 4 ve 6. aylarda olmak üzere üç doz aşılama şeklindedir. Bu aşı difteri-tetanoz-boğmaca ile kombine edilerek uygulanabilmektedir.

Tablo 8: Meningokok aşısının indikasyonları.

1. SALGIN - DIŞI DURUMLAR : (A+C veya A+C+W₁₃₅ + Y polisakkaridleri veya MenC yada MenA konjugatı)
MenC yada MenA konjugatı
 - ❖ Rutin aşılama indikasyonu yoktur.
 - ❖ Risk grupları:
 - Askerler
 - İndeks vakanın yakın temaslıları
 - Güney Arabistan'a göç edenler (Hac uygulaması)
 - Allta yatan hastalık (terminal kompleman eksikliği, aspleni, alkolikler)
 - Risk bölgelerine seyahat
2. SALGIN ("OUTBREAK") DURUMU : (polisakkarid veya konjugat aşılar)
 - ❖ Kemoprofilaksi alan yakın temaslılar
 - ❖ Atak hızı 3 ayda 10 olgu/100.000 üzerine ise*
 - ❖ Kapalı gruplarda atak hızı $\geq 1/1000$ ve son 4 haftada en az 3 olgu ise
3. EPİDEMİK DURUMLAR: (polisakkarid veya konjugat aşı ya da protein bazlı MenB aşısı)
 - ❖ Ardarda 2 hafta için 1 haftada 15 olgu/100.000 üzerinde ise
 - ❖ Giderek artan bir insidans
 - ❖ Daha büyük yaş gruplarına kayma

(7 no.lu kaynaktan alınmıştır)

KAYNAKLAR

1. Begg N, Cartwright KAV, Cohen J et al. Consensus statement on diagnosis, investigation and prevention of acute bacterial meningitis in immunocompetent adults. *J Infection* 1999;39:1-15.
2. Gold R. Epidemiology of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:515-25.
3. Gray LD, Fedorko DP. Laboratory diagnosis of bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 1992;5:130-45.
4. Hall LMC, Duke B, Urwin G. An approach to the identification of pathogens of bacterial meningitis by polymerase chain reaction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:1090-4.
5. Kaplan SL. Clinical presentations, diagnosis and prognostic factors of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:579-94.
6. Leib SL, Tauber MG. Pathogenesis of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:527-48.
7. Peltola H. Prophylaxis of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:685-710.
8. Saez-Llorens X, McCracken GH. Antimicrobial and antiinflammatory treatment of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:5619-36.
9. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1995. *N Engl J Med* 1997;337:970-6.
10. Tunkel AR, Scheld WM. Acute meningitis. In Mandell GL, Bennett JE ve Dolin R eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed. Churchill Livingstone, Phi, Penn. , 2000:959-97.
11. Wenger JD, Hightower AW, Facklam RR et al. Bacterial meningitis in the United States, 1986: Report of a multistate surveillance study. *J Infect Dis* 1990;162:1316-23.

İdrar yolu enfeksiyonlarında
akılda kalıcı **E**tki...

Enoksetin



- Gram pozitif ve Gram negatif patojenlere karşı geniş spektrumludur.
- Pseudomonas aeruginosa'ya etkilidir.
- Penisilin, sefalosporin ve diğer antibiyotiklere dirençli patojenlerin çoğuna etkilidir.
- Vücutun doğal savunma sistemiyle sinerjik etki gösterir.
- Plazmid yoluyla direnç gelişmez.
- Vücut doku ve sıvılarına dağılımı çok iyidir.
- Hastalar tarafından iyi tolere edilir.

Enoksetin[®]
Enoksasin

DAIIPPON PHARMACEUTICAL CO. LTD.
İsansi ile
Ruhsat sahibi ve Üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç

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

İİEczacıbaşı

Erişkinde akut bronşit tedavisinde akılcı antibiyotik kullanımının ilkeleri

Dr. Pınar Zarakolu

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi Öğretim Görevlisi

Akut bronşit solunum yollarında trakeobronşial bölgede, çoğunlukla infeksiyona bağlı olarak meydana gelen akut bir klinik tablodur. Öksürük şikayeti ön plandadır. Bazı hastaların balgam çıkarma şikayeti de vardır. Akut solunum yolu infeksiyonlarının sık olduğu kişilerde daha çok görülür. Amerika Birleşik Devletleri'nde erişkinlerin %5'inin her yıl akut bronşit atağı geçirmekte olduğu ve bunların %90'ının tıbbi tedaviye ihtiyaç gösterdiği bildirilmektedir.

Olguların büyük kısmı sağlıklı insanlar olduğu için komplike olmamış akut bronşit olarak da adlandırılmakta olan bu tabloda kronik veya persistan öksürüğün aksine 3 haftadan daha kısa süreli öksürük şikayeti söz konusudur. Öksürüğün değerlendirilmesinde klinisyenler arasında bazı uyumsuzluklar yaşanmaktadır. Bazı hekimler prodüktif öksürük, bazıları pürülan balgam varlığında akut bronşit tanısını düşünmektedir.

Etiyoloji

Komplike olmamış akut bronşit olgularının %90'dan fazlasında etken bakteriyel değildir. Toplumda kazanılmış pnömonilerde olduğu gibi kronik bronşit tanısını alan olgularda az bir kısmında (%16-40) bir patojen tanımlanabilmektedir. Verilmekte olan bu orandaki farklılığın nedeni patojen etkenlerin gösterdiği farklı epidemiyolojik özellikler ve kullanılmış olan tanı tekniklerinin yetersizliğine bağlanmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar incelendiğinde kullanılan kültür, antikor serolojisi ve polimeraz zincir reaksiyonu gibi yöntemlerle influenza başta olmak üzere respiratuvar virüslerin etken olarak saptandığı gözlenmektedir. Bu virüsler içinde primer olarak alt solunum yolu infeksiyonlarına sebep olan influenza A ve B, parainfluenza 3, respiratory syncytial virus ve daha çok üst solunum yolu infeksiyonu etkeni olan coronavirus, adenovirus ve rhinovirus sayılabilir.

Bugüne dek erişkinlerde görülen komplike olmamış akut bronşitlerin viral olmayan etkenleri arasında *Bordetella pertussis*, *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) tanımlanmıştır. Bu etkenler olguların %5-10'unda saptanmışlardır. Kronik ya da persistan öksürüğü olan olgularda daha sık (%10-20) görülmektedirler. Bu verilerin elde edildiği çalışmalarda tanı serolojik konversiyona bağlı olup aslında asemptomatik kişilerde de görülebilen bir durum olduğu düşünülmüşse de polimeraz zincir reaksiyonu ile yapılan yeni çalışmalarda da benzer oranlar elde edilmiştir. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* gibi bakterilerin altta yatan akciğer hastalığı olmaksızın akut bronşit oluşturabileceğini gösteren bir kanıt elde edilmemiştir. Ayrıca yapılan çalışmalarda bu bakterilerin kolonizan ya da infeksiyon etkeni bakteri olduğunun gösterilmesinde yetersizlikler yaşanmaktadır. Ayrıca *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae* ve *B.pertussis* gibi bakterileri üretmek ve tanımlamakta kültür ve Gram boyama yöntemleri güvenilir olmadığından hastaların değerlendirilmesinde kullanılması önerilmemektedir.

Patogenez

Virüslerin akut bronşit patogenezinde oynadıkları rol yeterince tanımlanabilmiş değildir. Influenza alt solunum yollarında invazyona neden olurken rhinovirus infeksiyonunda bu durum görülmekte ve çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Influenza'nın etken olduğu durumlarda epitelde ileri derecede deskuamasyon söz konusu iken rhinovirus'un etken olduğu durumlarda bu etkinin minimal olduğu gözlenmiştir. Akut infeksiyon durumunda trakeobronşial bölgede mukoz membranlar ödemli ve hiperemik hal alıp, bronşial sekresyon artış göstermektedir. *M.pneumoniae* ve *B.pertussis* infeksiyonlarında organizma epitel hücrelerinin siliolarına tutunmaktadır.

Sigara dumanı ve hava kirliliği gibi faktörler de akut bronşit ataklarının şiddetini arttıran etkenler arasındadır. Tekrarlayan bronşial infeksiyonlar bölgede kalıcı hasara neden olabilmekte ve kronik obstrüktif akciğer hastalıklarının gelişimine neden olmaktadır. Akut bronşiti olan erişkinlerde akciğer fonksiyonları ile ilgili yapılan çalışmalar hava yollarının direnci ve reaktivitesi ile ilgili bozuklukların varlığını ortaya koymuştur. Sık akut bronşit atakları geçiren kişilerde bronş astmasının daha sık görüldüğü saptanmıştır. Akut bronşiti olan kişilerin öykülerinde astım ya da atopik hastalık öyküsü sıklıkla mevcuttur. Bu nedenle akut solunum yolu infeksiyonları sırasında gözlenen uzun süreli öksürükte bronkospazmın rol oynadığı düşünülmektedir.

Klinik

Öksürüğe neden olan birçok infeksiyon ve inflamatuvar hastalık söz konusudur. Klinik tabloda öksürüğün (3 haftadan kısa süreli) ön planda oluşu ve eşlik eden boğaz ağrısı, rinore gibi diğer klinik bulgular bronşiti diğer üst solunum yolu infeksiyonlarından ayırt etmede önem taşımaktadır. Akut öksürükte daha önce tanısı konmamış astım akla gelmelidir ancak 2-3 haftadan kısa süreli öksürükte astımın ayırıcı tanısı zordur, çünkü akut bronşiti olan birçok hastanın da geçici bronşial hiperreaktivite durumu ve spirometride normalden farklı sonuçları söz konusudur. Geçici ve kronik bronşial hiperreaktivitenin ayırımını yapan tanı kriterleri belirlenmiş değildir. Uzun dönem takip çalışmalarında komplike olmamış akut bronşiti olan hastalarda solunum fonksiyon testlerinin 2-3 haftada düzeldiği bazen 2 aya dek bozukluğun sürdüğü gözlenmiştir. Öksürükle seyreden astımın tanısı 2-3 haftadan uzun süreli öksürüğü olan, 'wheezing' tanımlanmayan ve genellikle solunum fonksiyon testleri normal olan hastalarda konmaktadır. Bu hastalarda öksürük geceleri, soğuğa maruz kalma ya da egzersiz sonrası artış göstermekte ve semptomlar bronkodilatör tedavisi ile azalmaktadır.

Komplike olmamış akut bronşiti olan sağlıklı erişkinlerde tanıda öncelikle pnömoni ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Sağlıklı ve yaşlı olmayan kişilerde vital bulgularda bozulma (kalp atım sayısı ≥ 100 /dk, solunum sayısı ≥ 24 /dk, oral ısı $\geq 38^\circ\text{C}$) ve göğüs muayenesinde bulgu olmadığı durumlarda bir başka testin de (göğüs grafisi dahil) yapılmasına gerek duyulmaksızın pnömoni tanısından uzaklaşabileceği ifade edilmektedir.

Pürulan balgam inflamatuvar hücrelerin veya dökülmüş mukozal epitelyal hücrelerin varlığında oluştuğu için viral ya da bakteriyel infeksiyonlar sonucu meydana gelebilmektedir.

Ateşin klinik tabloya eşlik etmesi hastanın yaşı ve etken patojene bağlıdır. Rhinovirus ve coronavirus infeksiyonlarında ateş beklenmez ancak influenza,

adenovirus ve *M.pneumoniae* infeksiyonlarında sıklıkla ateş saptanmaktadır.

Tedavi

Komplike olmamış akut bronşitin tedavisinde öksürüğün süresinden bağımsız olarak antibiyotik kullanımı önerilmemektedir. 1990'ların ortalarından itibaren yapılmakta olan randomize, plasebo kontrollü çalışmalar ile akut bronşitin tedavisinde antibiyotik kullanımının hastalığın süresi, ciddiyeti veya pnömoni gibi komplikasyonların gelişimi üzerinde etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır.

Bakteriyel ya da mikoplazma bronşiti olan olguların tanımlanması antimikrobiyal tedaviden faydalanmak açısından önem taşımaktadır ancak şimdiye dek yapılan çalışmalarla klinik özelliklerine göre bakteriyel ve viral bronşitleri ayırmanın mümkün olmadığı gösterilmiştir. *M.pneumoniae* infeksiyonlarında eritromisin ya da tetrasiklin, *C.pneumoniae* infeksiyonunda tetrasiklin, eritromisin ya da yeni makrolid veya azalid antibiyotiklerden birinin kullanımı önerilmektedir.

Antibiyotik tedavisinden fayda göreceği ispatlanmış bir diğer durum nadir görülen bir hastalık olan boğmacadır. 2-3 haftadan uzun süren öksürüğü olan hastaların %10-20'sinde boğmaca saptanmıştır. Ancak boğmaca şüphesi örneğin ancak dokümanite edilebilmiş salgınlar gibi kişinin mikroorganizma ile karşılaşma olasılığının yüksek olduğu durumlarda söz konusu olmalıdır. Bağışıklığı olan erişkinlerde primer infeksiyona sahip çocuklarda olduğu gibi klasik klinik bulgular gözlenmemektedir. Erişkinlerde boğmaca şüphesi olan durumlarda antimikrobiyal tedavi verilmesi patojenin bölünmesini ve yayılmasını önlemek için önerilmektedir, ancak hastalık belirti ve bulgularının başlamasından 7-10 gün sonra tedaviye başlamanın semptomların iyileşmesini hızlandırmadığı gözlenmiştir. Boğmacanın halk sağlığı açısından önemi nedeniyle tedavinin yanı sıra tanı testlerinin kullanılması önem taşımaktadır. Boğmacada kullanılması önerilen antibiyotik eritromisindir.

İnfluenza komplike olmamış akut bronşiti olan hastalarda en sık izole edilen etkindir. Nörominidaz inhibitörlerinin inhale (zanamivir) ve oral (oseltamivir) formlarının doğal olarak influenza A ve B geçiren hastalarda semptomların başladığı ilk 48 saat içinde kullanımı hastalığın süresinin kısaltılmasında etkili bulunmuştur. Nörominidaz inhibitörlerinin avantajı influenza A ve B'ye etkili olmalarıdır. Amantadin ve rimantidin sadece influenza A'ya karşı etkilidirler. İnfluenza olgularının oranı yıldan yıla değişiklik göstermektedir. ABD'de 1999-2000 yılı influenza mevsiminde görülen influenza olgularının %99'u influenza A ile meydana gelmiştir. Kullanılmakta olan tüm ilaçların etkisi benzer bulunmuştur, buna göre hastalığın süresi 1 gün kısalması, normal

aktivitelere başlama süresi ise yarım gün daha hızlı olabilmektedir. Rimantadinin yan etkilerinin (hastaların %32'sinde ve santral sinir sistemi ile ilgili) nörominidaz inhibitörlerinin yan etkilerinden (hastaların %24'ünde ve gastrointestinal sistemle ilgili) daha sık olduğu gözlenmiştir. Nörominidaz inhibitörleri rimantadine göre daha pahalıdır. Dökümanite edilmiş influenza salgınlarında hekimlerin klinik bulgulara dayalı koydukları tanının pozitif prediktif değeri, kullanılmakta olan hızlı tanı testleri kadar iyi ve uygulanabilir bulunmuştur. Bu testlerin duyarlılıkları %63-81 arasında değişmektedir. Yıllık salgın dönemlerinin dışında influenzanın klinik tanısını kesin olarak koyabilmek oldukça güçtür. Bu durumda salgın dönemlerinin dışında tanı testlerinin kullanımı epidemiyolojik amaçlara hizmet etmektedir.

Tedavi planlanırken hastayı en çok rahatsız eden semptomun ne olduğu saptanmalıdır. Birçok olguda öksürük hastaların en sık şikayet ettikleri semptomdur. Komplike olmamış akut bronşiti olan hastalarda randomize ve kontrollü yapılan çalışmalarda albuterol ve plasebo (bir çalışmada eritromisin plasebo olarak kullanılmıştır) karşılaştırıldığında hastaların oldukça fayda gördüğü saptanmıştır. Hemen hemen hastaların %50'den azı 7 günlük tedaviden sonra öksürüğün devam ettiğini ifade etmişlerdir. Bu grup hastalarda sıklıkla bronşial hiperreaktivite varlığı söz konusu olduğu için bronkodilatatörlerin kullanımı etkili olmaktadır. Albuterol için randomize ve plasebo kontrollü yapılan çalışmalarda tedaviden fayda gören hasta grubunun tanımlanmasında karışıklıklar olduğu için 'wheezing' ya da rahatsız edecek derecede öksürük varlığı gibi bronşial hiperreaktiviteye işaret eden durumu olmayan hastalarda tedavi hastanın durumuna göre planlanmalıdır.

Hastaların antitusiv tedaviden fayda görmesi ise öksürüğe neden olan hastalığa bağlı olarak değişmektedir. Dekstrometorfan veya kodein soğuk algınlığı veya viral üst solunum yolu infeksiyonlarına bağlı akut öksürükte faydalı olmaz iken, 3 haftadan uzun süren altta yatan bir akciğer hastalığının olduğu kronik öksürükte veya deneysel olarak indüklenebilen öksürükte bu ajanlara cevap iyi olmaktadır. Komplike olmamış akut bronşiti olan hastalarda dekstrometorfan veya kodein içeren preparatlar öksürüğün süresi ve şiddetini orta derecede azaltmışlardır. Ancak randomize ve plasebo kontrollü yapılan çalışmalarda yeterli delil mevcut değildir.

Plasebo kontrollü çalışmalar non-steroid antiinflamatuvar ilaçların öksürüğün supresyonunda etkili olduğunu göstermiştir. Yapılan iki çalışmada naproksenin (250-500 mg, 3x1) rhinovirus infeksiyonlarında öksürüğün şiddetini azalttığı saptanmıştır. İbuprofenin de (400 mg, 2x1) klinik olarak öksürüğü baskı altına aldığı gözlenmiştir.

Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda birinci jenerasyon antihistamin bronkofeniraminin (12 mg, 2x1) rhinovirus infeksiyonlarında öksürüğün şiddetini azalttığı saptanmıştır.

Hekimlerin komplike olmamış akut bronşiti olan hastalarla iletişimleri tedavinin bir parçası olarak son derece önem taşımaktadır. Hastalar sıklıkla kendilerine antibiyotik verilmesini bekledikleri için onlara antibiyotik tedavisinin ek bir faydasının olmadığı anlatılmalıdır. Hasta tarafından hastalığın ve kendisine uygulanacak tedavinin anlaşılması antibiyotik tedavisinden çok daha faydalıdır. Hastaya öksürüğünün 10-14 gün içinde sonlanacağı söylenmelidir. Bronşit deyiminden ziyade 'göğüsde üşütme' olarak hastalığın tanımlanması daha uygundur. Bu durumda hasta antibiyotiğe ihtiyacının olmadığına daha kolay inanmaktadır. Hastalara gereksiz antibiyotik kullanımının riskleri ve yan etkileri anlatılmalıdır. Antibiyotik kullanımının dirençli bakterilerle infeksiyon riskini artırdığı, yan etkilerinin olduğu (gastrointestinal semptomlar vb), bunların arasında nadir olarak anafaksi gibi ciddi yan etkilerinde yer aldığı açıklanmalıdır. Ayrıca hastalar antibiyotik kullanımı konusunda son derece seçici olmanın günümüzde ne kadar önemli bir kavram olduğu hususunda da bilgilendirilmelidirler. Kendilerine antibiyotiklerin sadece klinik yararlanımlarının ispatlanmış olduğu durumlarda kullanımlarının ne kadar önemli olduğu açıklanmalıdır. Günümüzde toplumda kazanılmış infeksiyonlarda etken olan bakterilerin antibiyotik direncinin bir epidemi halini aldığı ve önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu anlatılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Snow W, Mottur-Pilson C, Gonzales R. Principles of Appropriate Antibiotic Use for Treatment of Acute Bronchitis in Adults. *Ann Int Med* 2001; 134 (6): 518-20.
2. Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE et al. Principles of Appropriate Antibiotic Use for Treatment of Uncomplicated Acute Bronchitis: Background. *Ann Int Med* 2001; 134 (6): 521-9.
3. MacKay DN. Treatment of Acute Bronchitis in Adults without Underlying Lung Disease. *J Gen Intern med* 1996; 11 (9): 557-62.
4. Hueston WJ, Mainous AG. Acute Bronchitis. *Am Fam Physician* 1998; 57 (6): 1270-6.
5. Gwaltney JM. Acute Bronchitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fourth ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 703-6.

Plevral fissürlerin radyolojisi

Dr. Meltem Gülsün¹, Dr. Macit Arıyürek²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Radyoloji Anabilim Dalı Uzmanı¹ ve Profesörü²

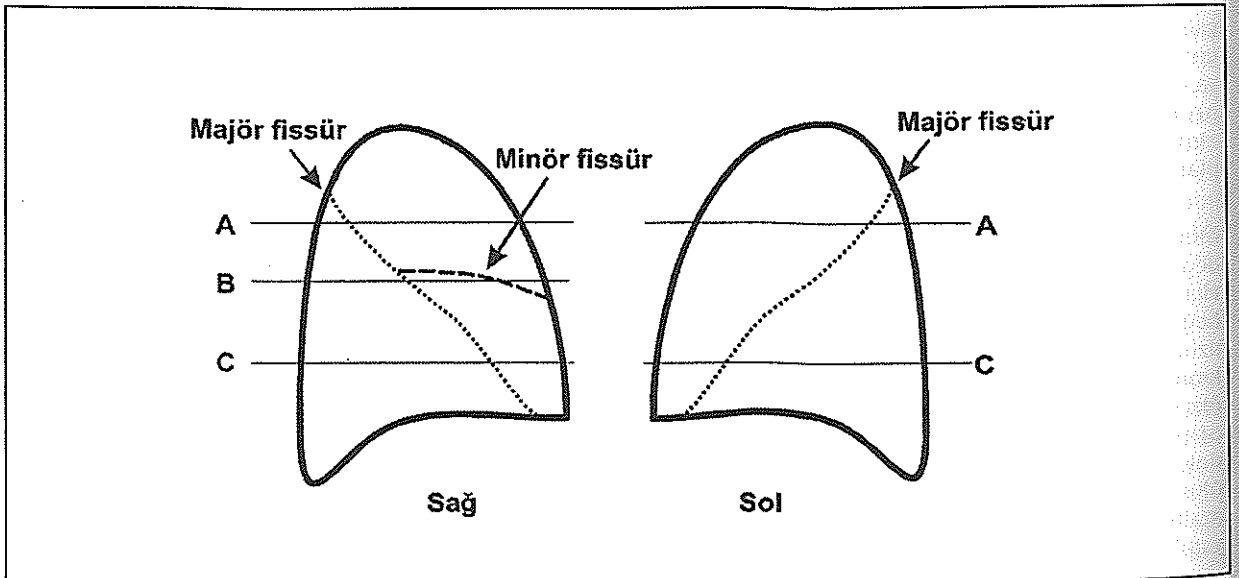
Çift katlı visseral plevradan oluşan fissürler, akciğerin dış yüzeyinden loblar arasında doğru uzanan yarıklardır. Genellikle inkomplet olup hilusa ya da mediastene tam olarak uzanmazlar. Bu bölgelerde loblar arasında parenkimal füzyon söz konusudur. İnkomplet fissür kollateral hava akımına imkan vererek hastalığın fissürleri geçmesine neden olur ve tam büyük hava yolu obstrüksiyonunda bile atelektazi gelişmemesini sağlayabilir. Ayrıca plevral sıvının plevral kavitenin interlober kısımlarında birikmesine sebep olur (1).

Plevral fissürler akciğerleri sağda üç, solda iki loba ayıran interlober (normal) fissürler ve lobların içinde bulunan aksesuar fissürler olmak üzere iki grupta incelenirler.

İnterlober fissürler:

Sağ üst ve orta lobun arasındaki minör (horizontal) fissür, sağ üst ve orta lob ile alt lob arasında bulunan sağ majör (oblik) fissür ve sol üst ve alt lobu ayıran sol majör (oblik) fissür normal fissürleri oluştururlar (Şekil 1).

Majör fissürler yaklaşık 5. torasik vertebra



Şekil 1. Her iki akciğerin lateralden görünümünde minör ve majör fissürlerin yerleşimleri oklarla işaretlenmiştir. Akciğerin üst seviyesinden geçen kesitte (A) sadece majör fissür izlenirken, orta seviyeden geçen kesitte (B) sağ akciğerde hem majör hem de minör fissür görülebilmektedir. Alt düzeyden geçen kesitte (C) ise majör fissür sağda orta lobu, solda ise lingulayı alt lobdan ayırmaktadır.

düzeyinden aşağıya ve öne doğru oblik olarak 6. kostaya paralel şekilde anterior kostofrenik açının birkaç santimetre gerisine, diyaframa doğru uzanırlar (1,2). Her iki majör fissür pervaneye benzer şekilde orta hatta hafif bükülmüştür. Bükülme, fissürün üst yarısında genellikle öne doğru konkav ve dışa alt yarısında ise öne doğru konveks ve mediale bakacak şekildedir. Direkt grafide en iyi lateral projeksiyonda görülürler (Resim 1). Proto ve Speckman'ın lateral



Resim 1. Lateral akciğer grafisinde her iki majör fissür (oklar) ve minör fissür (okbaşı) ince çizgi halinde izlenmektedir.

direkt grafilerle yaptığı bir çalışmada olguların %22'sinde sağ majör fissürün bir parçası, %14'ünde sol majör fissürün bir parçası ve %62'sinde hangi taraf olduğu belirlenemeyen majör fissürün bir parçası görülürken; komplet majör fissür olguların sadece %2'sinde tespit edilmiştir (3). Majör fissür inkomplet olarak görüldüğünde grafide izlenen kısım hemen her zaman fissürün alt parçasıdır.

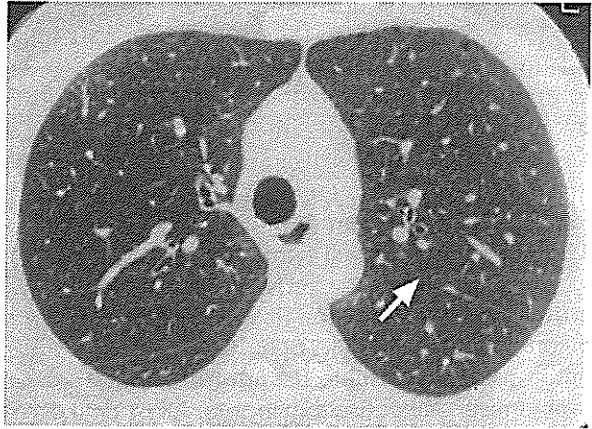
Lateral akciğer grafisinde sol majör fissürü sağdan ayırt etmede sağ majör fissürün daha oblik olması, inferiorda daha anteriorda sonlanması, sağ hemidiyaframa katılması ve minör fissürle birleşmesi göz önüne alınır.

Majör fissür 10mm kalınlığındaki standart bilgisayarlı tomografi (BT) kesitlerinde hastaların %80 ile %100'ünde tespit edilebilir ve üç değişik şekilde görülür (2,4). Bunlar azalan sıklık sırasına göre lüsent bantlar, çizgiler ve dens bantlardır. Fissürlerin değişken görünimleri kesit kalınlığına (kolimasyon) ve fissürlerin kesitsel görüntüdeki

düzlemine bağlıdır. Bu nedenle, üst hemitorakstaki gibi dik olan bir fissür daha çok lineer bir konfigürasyon oluştururken daha oblik bir oryantasyon, iyi sınırlı dens bir bant (buzlu cam) meydana getirir. Eğer majör fissürün üst parçası kesitsel görüntü düzlemine çok fazla dik değilse, lobların periferinde fissürün her iki tarafındaki pulmoner damarların nispeten az sayıda olması, fissürün avasküler bir bant şeklinde görülmesine yol açar. BT ile 100 hastada yapılan bir çalışmada, tarama düzeyine göre (üst, orta veya alt toraks), lüsent bant konfigürasyonu sağda olguların %60 ile 73'ünde, solda ise %58 ile 74'ünde görülmüştür (4). Lineer konfigürasyon üç seviyede, sağda %1-10, solda ise %1-20 olguda tespit edilmiştir. En az rastlanan form dens bantlar olup sağda %4, solda %6 olguda görülmüştür.

Majör fissür yüksek çözünürlüklü BT (YÇBT)'de tek bir çizgi, birbirine paralel iki çizgi ya da daha nadiren dens bant şeklinde görülebilir. Paralel bantlar hareket artefaktına bağlı olup fissürler ince ve nispeten uzun olduğu için meydana gelirler (5). Sonuç olarak X-ışını atenuasyonu, sadece fissür X-ışınlarına tanjansiyel olduğu zaman meydana geldiğinden ve X-ışınlarının tanjansiyel olmadığı zamanlardaki hareketler görülmediğinden fissür konvansiyonel BT'deki gibi harekete bağlı bulanıklık ya da sprej artefaktından çok fissür iki paralel çizgi şeklinde görülür. Bu artefakt genellikle kardiyak harekete bağlı olduğu için en sık lingula ve alt lobda izlenir.

İnterlobar fissürün çizgi şeklinde görülmesi, inkomplet fissürlerin tespit edilmesine olanak tanır (Resim 2). Inkomplet fissürler bir çalışmada sağda %64, solda %52 olguda saptanmıştır (6). Bu



Resim 2. Arkus aorta düzeyinden geçen yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi kesiti (Çizim 1'deki A seviyesi). Bu olguda sağ majör fissür bu düzeyde komplet olup konkav şekildedir ve açıklığı dışa doğru bakmaktadır. Sol majör fissür ise inkomplet olup medial kısmı (beyaz ok) izlenmemektedir.

bölgelerde bazen bronş ve damarların birbiriyle birleşmiş iki lobun arasından geçtiği görülmüştür. YÇBT ile 154 hastada yapılan prospektif bir çalışmada inkomplet interlober fissürler 154 sağ akciğerin 128'inde (%83) ve 154 sol akciğerin 77'sinde (%50) saptanmıştır (7). Bronş ve damarların en sık üst ve alt lobların arasından ve nadiren orta lob veya lingula ile alt lobların arasından uzandığı görülmüştür.

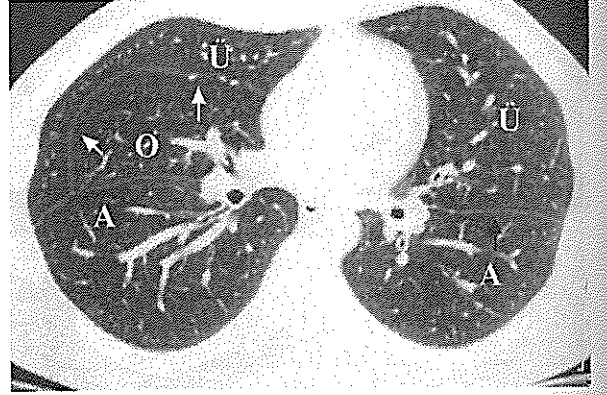
Minör fissür sağ üst ve orta lobu birbirinden ayırır ve genellikle 4. interkostal aralığın anterior kesimi seviyesinde horizontal bir seyir gösterir. Frontal grafilerde %56 ve lateral grafilerde %44 oranında izlenir (8). Hastada pnömotoraks varsa ve minör fissürün içine hava uzanyorsa, direkt grafide üst ve orta lobların visseral plevral yüzeyleri görülebilir (9).

Minör fissürün oryantasyonu değişken olmakla birlikte genel olarak anterior kesimi posteriora göre ve lateral tarafı mediale göre daha aşağıdadır. Sağ orta lobun superior yüzeyi konveks veya düzdür. Oryantasyonu transvers kesit düzlemine paralel olan minör fissür 10mm kolimasyon ile yapılan rutin incelemelerde çizgi şeklinde görülebilir, ancak genellikle tepesi hilusta bulunan üçgen şekilli avasküler bir alan olarak izlenir. Bu tip kesitlerde fissürün anteriorunda kalan akciğer sağ üst lobun anterior segmenti; posteriorundaki akciğer ise sağ alt lobun superior segmentidir. Minör fissürün BT görünümü ilk olarak Goodman tarafından 'sağ orta akciğer penceresi' adı verilerek, bronkus intermediusun lateralinde ve bu bronşun başlangıcının 3-4cm aşağısındaki bir seviyede görülen fokal azalmış vaskülarite alanı olarak tariflenmiştir (10). Damarların sayıca az olması, orta lobu besleyen desendan interlober arterden majör dalların gelmemesine bağlıdır. Minör fissürün rutin BT incelemelerinde saptanma oranı %50 ile %100 arasında değişmektedir (2,4). Berkmen ve arkadaşları ince kesit BT kullanarak 40 olgunun 32'sinde (%80) minör fissürü tespit etmiştir (11). Bu çalışmada minör fissürün BT görünümü, orta lobun superior kesiminin en yukardaki parçasının medialde (Tip 1) ya da lateralde (Tip 2) yerleşmesine göre iki ana gruba ayrılmıştır. Minör fissürün yokluğu ya da inkomplet olması 31 (%78) hastada görülmüştür ve inkompletlik genellikle fissürün medial tarafında saptanmıştır. Minör fissürün ince kesitli BT'deki diğer varyasyonları da tarif edilmiştir; bunlar sınırları net ayırdedilemeyen büyük radyoopasite ve santral lüsent yuvarlak radyoopasitedir.

Bazen ağır parenkimal ya da plevral patolojiler nedeniyle minör fissür distorsiyona uğrayabilir veya görünmeyebilir. Bunun gibi durumlarda BT'de

bronkopulmoner segmental anatomiye dikkat edilerek sağ üst ve orta loblar ayrılabilir. Üst lobaaki arterler bronşların medialinde; orta lobaaki arterler ise bronşların lateralinde bulunurlar (12). Bu ilişki ateletazi varlığında bile değişmez.

Minör fissürün tipik yukarı doğru konveks konfigürasyonu YÇBT ile görülebilir ve genellikle bir dairenin çeyreğini ya da yarısını oluşturan yüksek dansiteli kurvilineer bir opasite olarak izlenir (Resim 3). Minör fissür karakteristik olarak bir ya da birkaç milimetre kalınlığındadır ancak kesit kalınlığı ve transaksiyel düzleme göre fissür açısının azalmasıyla



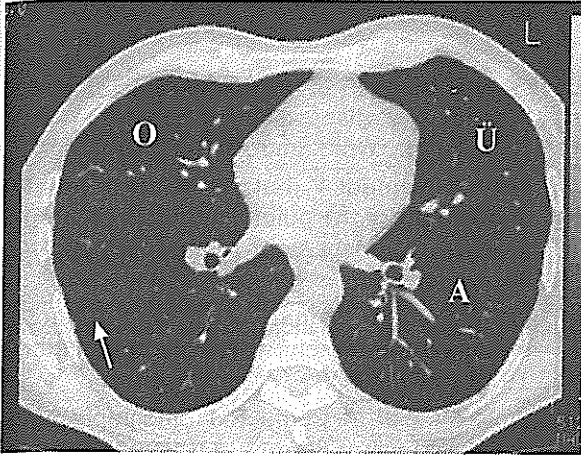
Resim 3. Minör fissür (beyaz oklar) düzeyinden geçen kesitte (Çizim 1'deki B seviyesi) interlober fissürlerin komplet olduğu görülmektedir. Minör fissürle majör fissür arasında kalan parenkim orta loba, minör fissürün anterior ve lateralinde yer alan parenkim ise üst loba aittir. Her iki majör fissürün sağda daha belirgin olmak üzere öne doğru konveks olduğu ve komplet oldukları görülmektedir. Ü: Üst lob, O: orta lob, A: alt lob.

birlikte 15 milimetreye kadar kalınlaşır ve kesit kubbe şeklindeki fissürün apeksinden geçerse oval bir opasite ortaya çıkabilir.

Aksesuar fissürler

Aksesuar fissürler genellikle bronkopulmoner segmentler arasında bulunan, visseral plevra ile kaplı değişik derinlikteki yarıklardır. Anatomiik çalışmalarda daha sık saptansalar da direkt grafi ya da BT ile de gösterilebilirler (13). En sık rastlanılanlar superior ve inferior aksesuar fissür, azigos ve sol minör fissürdür. Bunun dışında herhangi iki segment arasında intersegmental hatta intersubsegmental aksesuar fissürler de bulunabilir.

Superior aksesuar fissür alt lobun superior segmenti ile diğer bazal segmentlerin arasında bulunur (Resim 4). Sağda daha sıktr ve otopsi olgularının %5-30'unda görülür (13). Horizontal olduğu için minör fissüre benzer, ancak frontal grafide daha inferiora bulunur. Lateral grafide majör fissürden posteriora doğru uzanır. Proto tarafından



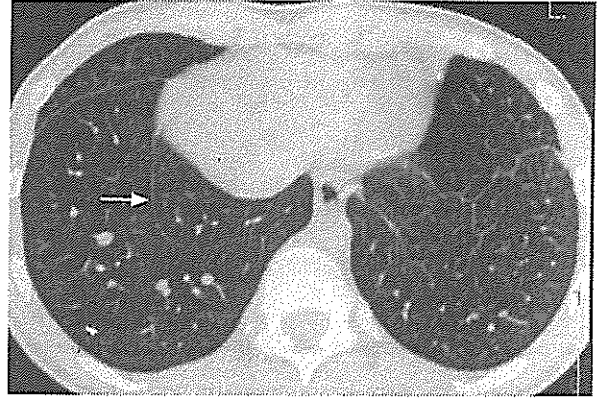
Resim 4. Superior aksesuar fissür. Inferior pulmoner venler düzeyinden geçen kesitte her iki majör fissür öne doğru konveks görünümündedir ve komplet yapıdadır. Sağda alt lobda inkomplet superior aksesuar fissür (beyaz ok) görülmektedir. Ü: Üst lob, O: orta lob, A: alt lob.

lateral grafilerin %6'sında tespit edilmiştir (3). Superior aksesuar fissür BT'de minör fissüre göre daha kaudalde ve posteriordadır. Bu görünüm alt lob atelektazisi nedeniyle majör fissürün horizontal düzleme doğru yer değiştirmesinden ayırt edilmelidir. Superior aksesuar fissür hafif oblik olduğu zaman da majör fissüre benzeyebilir.

inferior aksesuar fissür medial bazal segmenti geri kalan alt lobdan ayırır ve sağda daha sık görülür. Bu fissür otopsi olgularının %30-50'sinde görüldüğü de radyolojik olarak hastaların sadece %5-10'unda gösterilebilir (13). Inferior aksesuar fissür frontal ve lateral grafilerde diyaframın medial kesiminden başlayan vertikal seyirli ince lineer bir opasite olarak görülür. Majör fissürün posteriorunda bulunur ve hilusa doğru superior ve oblik olarak seyrederek BT görünümünü standart ya da ince kesitlerde elde edilmesine bağlıdır. YÇBT kesitlerinde inferior pulmoner ligamentten majör fissüre doğru uzanan ince bir çizgi şeklinde görülür (Resim 5).

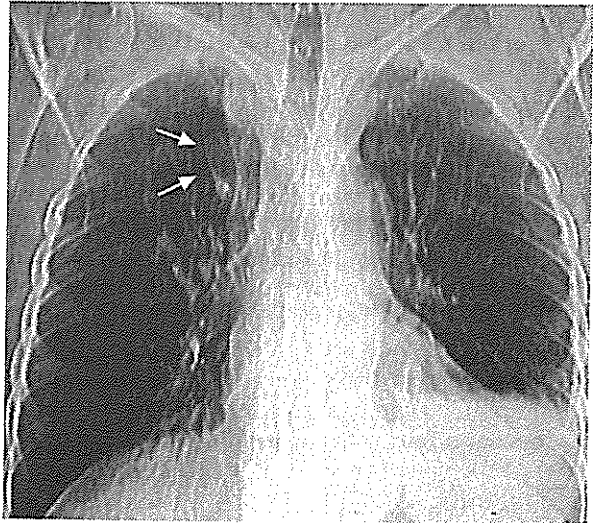
Anatomik spesimenlerin %8-18'inde izlenen sol minör fissür lingulayı geri kalan sol üst lobdan ayırır. Direkt grafilerde hastaların %2'sinden azında görülür (14). BT görünümü sağ minör fissürün analogudur ancak sol minör fissür daha kranialde bulunabilir.

Azigos fissürü diğer fissürler gibi iki kat değil dört kat plevradan oluştuğu için bütün diğer fissürlerden farklıdır. Apeksine invajine olan bu fissür laterale doğru yer değiştiren azigos veninin etrafını çevreler. Anatomik spesimenlerin %1'inde bulunur ve radyolojik olarak hastaların %0.5'inde gösterilebilir



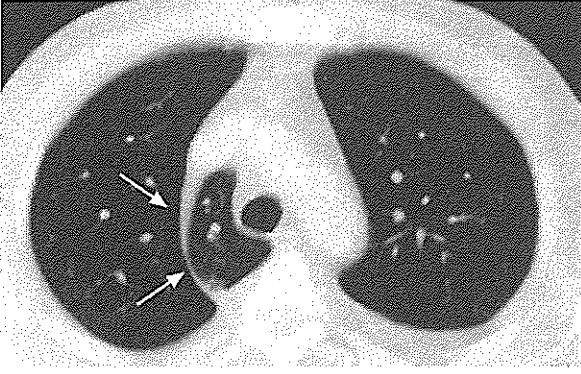
Resim 5. Alt loblar düzeyinden geçen YÇBT kesitinde sağda alt lobun mediobazal segmentini diğer segmentlerinden ayıran inferior aksesuar fissür görülmektedir (beyaz ok).

(15). Olguların hemen hepsi sağda görülür ancak sol superior interkostal venle birleşen birkaç azigos fissürü bildirilmiştir. Azigos fissürü vertikal seyirli olmasından dolayı genellikle BT'de üst torakal vertebra korpuslarından birinin posterolateral kesiminden superior vena kava veya sağ brakioyosefalik vene uzanan kavisli lineer bir opasite olarak görülür (Resim 6a ve b). Azigos veninin intraparenkimal olması nedeniyle azigos fissürünün posterior kesimi nodüler görülebilir.



Resim 6a. PA akciğer grafisinde azigos fissür (beyaz oklar) görülmektedir.

Normal bir anatomik varyant olan vertikal (sagittal anterior) minör fissür, sağ üst ve orta lob hastalıklarının görünümü ile ilgili karışıklıklara yol



Resim 6b. Aynı hastanın arkus aorta düzeyinden geçen BT kesitinde sağ akciğer üst lobda azigos fissürü (beyaz oklar) izlenmektedir.

açabilir. Sağ akciğerin inferomedial kesiminde vertikal ve az çok oblik lineer bir opasite olarak ortaya çıkması, sağ üst lobun inferomediale uzanmasına olanak tanır. Sonuç olarak üst lobun anterior segmenti parakardiyak alanı doldurur ve diyaframa ulaşabilir. Bu nedenle sağ üst lob hastalığı kalpte silüet belirtisi oluşturabilir ancak sağ orta lob medial segmentteki patolojik hadiseler genellikle kalbin kenarlarını etkilemezler. Hastalık her iki durumda da hatalı olarak lokalize edilebilir.

Plevral fissürlerin ince kesitli BT ile daha iyi gösterilmesinin klinik olarak önemli olduğu birkaç alan vardır. Majör ve minör fissürlerin tanınması akciğer loblarının ve bu loblar içindeki lezyonların daha doğru lokalize edilmesine olanak tanır, plevral ve parenkimal hastalıkların ayırımını sağlar. Fissürlere komşu olan nodüllerin ve diğer hastalıkların kesin anatomik lokalizasyonlarının belirlenmesi bronkoskopi, transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi ya da cerrahi gibi invazif torasik işlemler planlanan durumlarda çok yardımcıdır. Hastalığın fissürün diğer tarafına yayıldığına gösterilmesi yapılacak cerrahi işlemi değiştirebilir. Örneğin lobektomiden çok pnömonektomiye zorunlu kılabilen transfissürel tümör yayılımı ince kesit BT ile değerlendirilebilir.

Fissürlerin anatomisinin anlaşılması, sıvıların inkomplet majör fissüre uzanması ya da çeşitli hastalıkların bazı yollarla yayılması gibi başlangıçta karışıklık yaratan direkt grafi bulgularının açıklanmasında yardımcıdır. Bunun yanında fissürlerin normal varyasyonlardan kaynaklanan akciğer grafisindeki belirsizlikler de BT ile kolayca açıklanabilir. Pulmoner rezeksiyonu takiben yer değiştiren fissürlerin ya da başka bir deyişle 'neofissürlerin' olağan BT görünümüne aşına olmak ise postoperatif hastaların optimum şekilde değerlendirilmesi için zorunludur.

KAYNAKLAR

1. Fraser RS, Müller NL, Colman N, Pare PD. Diagnosis of diseases of the chest. 4th ed. Philadelphia, WB Saunders 1999;153-65.
2. Frija J, Schmidt P, Katz M et al. Computed tomography of the pulmonary fissures: normal anatomy. J Comput Assist Tomogr 1982; 6:1069-74.
3. Proto AV, Speckman JM. The left lateral radiograph of the chest. Med Radiogr Photogr 1979; 55:30-74.
4. Proto AV, Ball JB. Computed tomography of the major and minor fissures. AJR 1983; 140:439-48.
5. Mayo JR, Müller NL, Henkelman RM. The double-fissure sign: A motion artifact on thin-section CT scans. Radiology 1987; 165:580-1.
6. Glazer HS, Anderson DJ, DiCroce JJ, et al. Anatomy of the major fissure: Evaluation with standard thin section CT. Radiology 1991; 180:839-44.
7. Otsuji H, Uchida H, Maeda M, et al. Incomplete interlobar fissures: Bronchovascular analysis with CT. Radiology 1993; 187:541-6.
8. Felson B. Chest Roentgenology. Philadelphia, WB Saunders 1973:74-81,379.
9. Spizarny DL, Goodman LR. Air in the minor fissure: A sign of right-sided pneumothorax. Radiology 1986; 160:329-31.
10. Goodman LR, Golkow RS, Steiner RM. The right mid-lung window: A potential source of error in computed tomography of the lung. Radiology 1982;143:135-8.
11. Berkmen YM, Auh YH, Davis SD, et al. Anatomy of the minor fissure: Evaluation with thin section CT. Radiology 1989; 170:647-51.
12. Otsuji H, Hatakeyama M, Kitamura I. Right upper lobe versus right middle lobe. Differentiation with thin-section high-resolution CT. Radiology 1989; 172:653-6.
13. Godwin JD, Tarver RD. Accessory fissures of the lung. AJR 1985; 144:39-47.
14. Austin JH. The left minor fissure. Radiology 1986; 161:433-6.
15. Speckman JM, Gamsu G, WebbWR. Alterations in CT mediastinal anatomy produced by anazygous lobe. AJR 1981; 137:47-50.

Beta-laktam antibiyotiklerin klinik kullanımı ve beta laktamazlara bağlı direnç gelişimi

Dr. Murat Akova

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

Beta-laktam antibiyotikler günümüzde gerek hastane içinde gerekse hastane dışında en sık kullanılan antibiyotik türlerinin başında gelmektedir. Ancak bu denli yaygın kullanımın kaçınılmaz sonucu olarak beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç de giderek artmaktadır.

Klinikte beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç gelişmesinden sorumlu mekanizmalar içinde en önemlisi, bakterilerin ürettiği beta-laktamaz enzimleridir (1 - 3). Doğadaki pek çok bakteri beta-laktamaz enzimi üretmektedir. Ancak bunlar arasında stafilokoklar ve enterobakteriyal beta-laktamazlar, klinikte önemli direnç sorunu yarattıklarından en çok üzerinde durulan enzimlerdir (5). Bu yazıda Gram-negatif enterik bakterilerin beta-laktamazları örnek alınarak, klinikte beta-laktam kullanımı ve direnç gelişimi arasındaki ilişki incelenecektir.

Klinikte beta-laktam antibiyotik kullanımı ile direnç gelişmesi arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (4 - 6). Bu ilişki, özellikle altta yatan ciddi hastalığı olan, konakçı savunma mekanizmaları bozuk hastalarda beta-laktam antibiyotiklerle tedavi sonrasında belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Chow ve arkadaşları (4) tarafından yapılmış bir çalışmada enterobakter cinsi ile gelişen bakteremilerde izole edilen bakterinin antibiyotik direnci ile, aynı hastalarda daha önceden antibiyotik kullanımı arasındaki doğrusal bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bakteremi gelişmeden önceki iki hafta içinde her hangi bir antibiyotik kullanan 103 hastadan 26'sında (% 35) çoklu direnç (tikarsilin, mezlosilin ve piperasilin gibi geniş spektrumlu penisilinler ve 3. kuşak sefalosporinlere karşı dirençli) gösteren enterobakter cinsi bakteri izole edilirken, daha önceden antibiyotik kullanmamış 26 hastanın ancak birinde (% 4) dirençli enterobakter ile bakteremi gözlenmiştir (P=0.002). Bakteremi öncesinde her hangi bir 3. kuşak sefalosporin kullanmış hastalarda dirençli enterobakter bakteremisi görülme sıklığı ise çok daha anlamlı bulunmuştur (kullananlarda %

69, kullanmayanlarda % 20, P=0.001). Önceden sefalosporin kullanan ve takiben dirençli enterobakter bakteremisi geliştiren hastaların hepsinde bakterinin yüksek miktarda kromozomal beta-laktamaz sentezlediği gösterilmiştir. Ayrıca uni- ve multivariate analizde çoklu dirençli enterobakter bakteremisi ile enfeksiyon halinde hastalarda mortalitenin de anlamlı şekilde yükseldiği saptanmıştır.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapılan çalışmalarda yukarıda özetlenen araştırmaya benzer sonuçlar alınmıştır. Beta-laktam antibiyotikler Hacettepe'de en sık kullanılan antibiyotiklerin başında gelmektedir. 1992-1994 yılları arasında elde edilen verilere göre hastaneye yatarak antibiyotik tedavisi uygulanan hastaların yaklaşık % 55'ine bir beta-laktam türü verilmektedir. Beta-laktam türleri içinde en sık kullanılanlar ise bir 3 kuşak antipsödomonal sefalosporin olan seftazidim (% 14 hastada) ve bir beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonu olan sulbaktam/ampisilin'dir (% 26). Aynı yıllar içinde elde edilen verilere göre Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde izole edilen Escherichia coli'lerin % 22'si, enterobakter'lerin ise % 44'ü sulbaktam/ampisilin'e dirençlidir. Seftazidim'e ise direnç oranları sırasıyla E. coli için % 13, enterobakter için % 13 ve Pseudomonas aeruginosa içinse % 29 olarak bulunmuştur. Ancak dirençli bakteri enfeksiyonu ile daha önceden antibiyotik kullanımı arasındaki ilişki araştırıldığında, son bir ay içinde antibiyotik kullanan hastalarda üretilen bakterilerin belirgin derecede daha yüksek beta-laktam direnci gösterdiği saptanmıştır.

Beta-Laktamazlar Aracılığıyla Gelişen Antibiyotik Direncinin Mekanizmaları

Beta-laktamaz etkisiyle beta-laktam halkası hidrolize uğrayarak açılır ve sonuçta antibiyotik etkisiz hale geçer. Her Gram-negatif bakteri, türe özgül ve genellikle az miktarda kromozomal beta-laktamaz sentezler (3). Ayrıca pek çok türde plazmid

aracılığıyla sentezlenen beta-laktamazlar da bulunur. Kromozomal ve plazmid aracılığıyla sentezlenen enzimlerin özellikleri birbirinden oldukça farklıdır. Son yıllarda çok sayıda yeni enzimin beta-laktamaz ailesine katılması bu enzimlerin yeniden sınıflandırılmalarını gerekli kılmıştır. Bush (7) tarafından yapılan oldukça geniş kapsamlı bir sınıflamaya göre Grup 1'de *P.aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens* gibi klinikte sık karşılaşılan Gram-negatif bakterilerdeki indüklenebilir kromozomal enzimler yer almaktadır. Grup 2 tüm önemli plazmid aracılığıyla sentezlenen enzimleri ve bunlar arasında son yıllarda tanımlanan 3. kuşak sefalosporinleri ve aztreonam'ı hidrolize eden "geniş spektrumlu" beta-laktamazları içermektedir.

İndüklenebilir kromozomal beta-laktamaz taşıyan Gram-negatif bakteriler klinikte karşılaşılan dirençli infeksiyonların önemli bir kısmında etken olarak ortaya çıkarlar (2-6). Beta-laktamaz indüksiyonu sırasında normalde bakteri tarafında az (bazal) miktarda sentezlenen enzim ortamda bulunan bir indükleyicinin etkisiyle fazla miktarda sentezlenmeye başlar. Farklı beta-laktam antibiyotikler değişik oranlarda olmak üzere Grup 1 beta-laktamazları indükleyebilirler. Ancak normalde indüksiyon geçici ve geri dönüşebilir bir olay olup, indükleyicinin (yani beta-laktamın) ortadan kalkmasıyla bakteri tekrar eski bazal beta-laktamaz sentezine geri döner. Dolayısıyla bu mekanizmanın klinikte kalıcı bir dirence yol açması söz konusu değildir (2). Asıl sorun bu enzimleri doğal olarak fazla miktarda sentezleyen mutant ("dereprese") suşlar nedeniyedir (3 - 6). Bu mutantlar yukarıda sayılan bakteri topluluklarında normalde 10-5 ile 10-8 arasında bir sıklıkta bulunurlar (2 - 6). Öte yandan, çoğu 2. kuşak ve tüm 3. kuşak sefalosporinler, üreidopenisilinler ve aztreonam Grup 1 beta-laktamazlar için zayıf birer indükleyici olmalarına karşın, ortamda her hangi bir nedenle fazla miktarda bulunan enzim etkisine karşı son derece duyarlıdırlar (2). Dolayısıyla indüklenebilir beta-laktamaz taşıyan bakterilerle oluşan bir infeksiyonun tedavisinde tek başına kullanılmaları halinde, duyarlı olan bakterilerin ortadan kalkmasını takiben, antibiyotikğin etkisine dirençli doğal mutantların çoğalarak tedavinin başarısız kalmasına yol açmaları söz konusu olabilir (6).

Gram-negatif bakterilerdeki kromozomal beta-laktamazların indüksiyon mekanizması yakın zamanda ayrıntılı bir biçimde açıklanmıştır (8 - 9). Buna göre bu enzimler ampC adı verilen bir gen tarafından kodlanmaktadır. Bu gen ampR adı verilen komşu bir gen lokusunun ürünü olan AmpR adlı protein molekülü tarafından normalde baskılanmaktadır. İndükleyici beta-laktam antibiyotikğin bakteri sitoplazmik membranı üzerindeki penisilin bağlayan proteinlere (PBP) bağlanmasını

takiben peptidoglikan (PG) sentezi bozulur. Ortaya çıkan PG yıkım ürünlerinin periplazmik boşlukta artan yoğunluğu sitoplazmik membran üzerinde bulunan AmpG adlı protein tarafından hissedilir. Bu etkileşim sonucu AmpG duyarlı hale geçerek AmpR'de protein modifikasyonuna neden olarak baskılayıcı formdan aktive edici hale dönüştürür. Aktive olan AmpR, ampC'nin ekspresyonunu ve dolayısıyla da beta-laktamaz sentezinin artışı sağlar.

İndüksiyonun olmadığı bazal koşullarda AmpD proteini AmpE adı verilen bir başka proteinle birleşerek AmpR'yi baskılayıcı formda tutar. Ortamda bir indükleyici olması halinde AmpG ve AmpD arasındaki denge AmpG lehine bozulur ve beta-laktamaz indüksiyonu başlar. Eğer bakteri hücrelerinde oluşacak bir mutasyonla AmpD ortadan kalkacak olursa AmpG'nin etkisi sürekli hale gelir ve ampC sürekli olarak eksprese edilerek yüksek miktarda beta-laktamaz sentezlenir. Bu durumda yukarıda bahsedilen "dereprese" mutant suşların ortaya çıkması söz konusudur (8).

Klinik açıdan son yıllarda önem kazanan bir diğer beta-laktamaz grubu plazmid aracılığıyla sentezlenen, dolayısıyla türler arasında kolayca yayılabilen ve substrat olarak yeni, geniş spektrumlu penisilin ve sefalosporinleri kullanan "geniş spektrumlu" beta-laktamazlardır (10). Bu grup enzimler genetik olarak eskiden beri bilinen TEM-1 veya SHV-1 beta-laktamazlarının amino asit dizilerinde meydana gelen ufak değişiklikler sonucunda ortaya çıkmışlardır. Önceleri sadece *E.coli* ve *K.pneumoniae*'de tanımlanan bu enzimler giderek diğer enterobakterilere de hızla yayılmaktadırlar (3 - 10). Plazmid aracılığıyla sentezlenen beta-laktamazlar, kromozomal olanların aksine beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonu ilaçlara karşı son derecede duyarlıdırlar. Dolayısıyla klinikte bu tip beta-laktamazları taşıyan bakterilerin neden oldukları infeksiyonlar adı geçen antibiyotik kombinasyonları ile etkin bir biçimde tedavi edilebilirler (11 - 12). Ancak yakın zamanda plazmid aracılığıyla sentezlenen beta-laktamazlara ilişkin saptanan iki özellik bu tip beta-laktamaz taşıyan bakterilerle klinikte daha da ciddi tedavi sorunlarının ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Bunlardan ilki *K.pneumoniae*'de bulunan ve plazmid aracılığıyla sentezlenmekle birlikte kromozomal beta-laktamazlara ait (beta-laktamaz inhibitörlerinden etkilenmemesi ve sefoksitin ve diğer sefamisin türevlerini hidrolize uğratma gibi) özellikleri taşıyan bir beta-laktamaz (MIR-1) dir (13). Diğer sorun normalde beta-laktamaz inhibitörlerine yüksek oranda duyarlı olan TEM veya SHV türevi beta-laktamazları yüksek miktarda sentezleyen ("hyperproducer") bakterilerin giderek artan oranda

enfeksiyon etkeni olarak ortaya çıkmasıdır (14,15,16). Beta-laktamaz inhibitörleri bu tür enzimleri kompetitif yolla inhibe ettiklerinden (17), fazla miktarda enzim sentezleyen bakterilerde enzimin bir kısmı inhibitörün etkisinden kurtularak ortamdaki antibiyotiği hidrolize edebilmektedir (11, 14, 17, 18).

Sonuç

Beta-laktam antibiyotikler yaygın kullanımları ölçüsünde klinikte sık olarak direnç sorunu yaratan antibiyotiklerin başında gelmektedir. Ortaya çıkan direnç büyük miktarda ekonomik kaybın yanısıra hastalarda yüksek mortalitenin ortaya çıkmasından da sorumludur. Bu sorunun çözümü için gerekenlerden en önemlisi diğer antibiyotikleri olduğu gibi beta-laktam türevlerini de uygun indikasyonlarda, uygun dozda ve yeterli sürede kullanmaktır. Özellikle altta yatan ciddi hastalığı olan, konakçı savunma mekanizmaları bozulmuş ve enfeksiyona karşı koymada çoğu kere antibiyotikler dışında savunması olmayan hastalarda direncin çok daha kolayca ortaya çıkabileceği düşünülerek, yukarıda sayılan kurallara uymaya daha fazla özen gösterilmelidir. Günümüzde beta-laktamaz direncini yenmek için araştırmacılar ve farmasötik endüstriden beklentilerin başında ise etkili kromozomal beta-laktamaz inhibitörlerinin bulunması gelmektedir.

KAYNAKLAR

- 1) Jacoby GA, Archer GL. New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. *N Engl J Med* 1991; 324: 601.
- 2) Livermore DM. Clinical significance of beta-lactamase induction and stable derepression in gram-negative rods. *Eur J Clin Microbiol* 1987; 6: 439.
- 3) Moellering RC, Jr. Meeting the challenges of beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31(suppl A): 1.
- 4) Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, Quinn JP, Hooper DC, Johnson MP, Ramphal R, Wagener MM, Miyashiro DK, Yu VL. Enterobacter bacteremia: Clinical features of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med* 1991; 115: 585.
- 5) Dworzack DL, Pugsley MP, Sanders CC, Horowitz EA. Emergence of resistance in gram-negative bacteria during therapy with expanded-spectrum cephalosporins. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1987; 6: 456.
- 6) Sanders CC, Sanders WE Jr. Clinical importance of inducible beta-lactamases in gram-negative bacteria. *Eur J Clin Microbiol* 1987; 6: 435.
- 7) Bush K. Characterization of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 259, 264.
- 8) Bennett PM, Chopra I. Molecular basis of beta-lactamase induction in bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:153.
- 9) Lindberg F, Lindquist S, Normark S. Genetic basis of induction and overproduction of chromosomal Class I beta-lactamases in nonfastidious gram-negative bacilli. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 782.
- 10) Philippon A, Labia R, Jacoby G. Extended spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33:1131.
- 11) Livermore DM. Determinants of the activity of beta-lactamase inhibitor combinations. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31 (supplA):9.
- 12) Williams RJ. Beta-lactamase resistance. *Current Opinion Infect Dis* 1990; 3: 751.
- 13) Papnicolaou GA, Medeiros AA, Jacoby GA. Novel plasmid-mediated beta-lactamase (MIR-1) conferring resistance to oxyimino- and alpha-methoxy beta-lactams in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34:2200.
- 14) Sanders CC, Iaconis JP, Bodey GP, Samonis G. Resistance to ticarcillin-potassium clavulanate among clinical isolates of the family Enterobacteriaceae: role of PSE-I beta-lactamase and high levels of TEM-1 and SHV-1 and problems with false susceptibility in disk diffusion tests. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 1365.
- 15) Thomson KS, Weber DA, Sanders CC, Sander WE Jr. Beta-lactamase production and resistance to beta-lactam-enzyme inhibitor combinations. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 622.
- 16) Wu PJ, Shannon K, Phillips I. Effect of hyperproduction of TEM-1 beta-lactamase on in vitro susceptibility of *Escherichia coli* to beta-lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 494.
- 17) Akova M, Yang Y, Livermore DM. Interactions of tazobactam and clavulanate with inducibly- and constitutively-expressed Class I beta-lactamases. *J Antimicrobial Chemother* 1990; 25: 199.
- 18) Livermore DM. Mechanisms of resistance to cephalosporin antibiotics. *Drugs* 1987; 34 (suppl2):64.

Konfokal mikroskop

Dr. Mürvet Tuncel

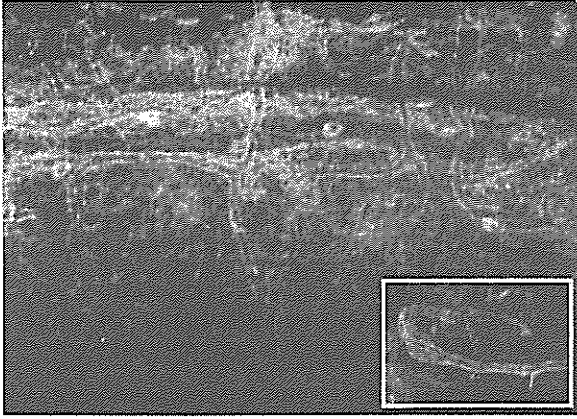
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anatomi Anabilim Dalı Doçenti

Konfokal mikroskop son on yılda biyomedikal araştırmaların pek çok alanında kullanıma girmiş olan, floresan mikroskop esaslarına benzer şekilde çalışan bir optik mikroskop sistemidir. 1990'lı yıllarda kullanılmaya başlamış olan konfokal mikroskop dünyada giderek yaygınlaşmış ve 2500'ü aşan sayılara ulaşmıştır. Türkiyede ise halen kullanımda olan 2 konfokal mikroskop bulunmaktadır.

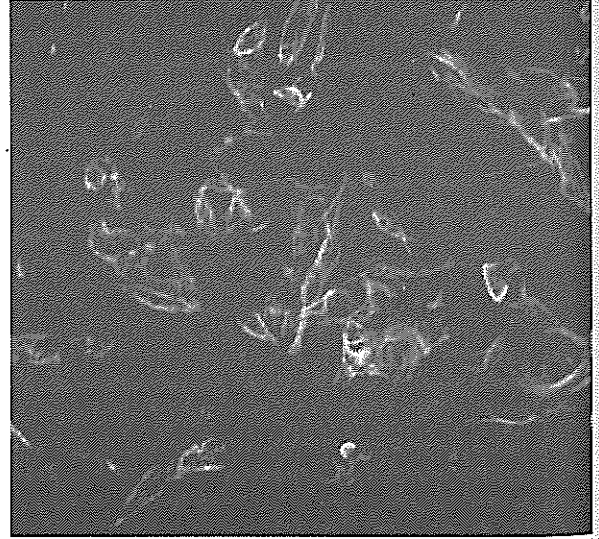
Tam adıyla lazer taramalı konfokal mikroskop (The Laser Scanning Confocal Microscope-LSCM) aydınlatma kaynağı olarak polikromatik ışık kaynağı yerine monokromatik olan lazer kullanır. Lazer (light amplification by stimulated emission of radiation) monokromatik olmasının yanısıra; yüksek parlaklığı, uzaysal düzenliliği, minimum ışın sapma özelliği, düşük gürültü (noise) ve minimum dalgalanma özellikleri nedeniyle de yüksek çözünürlük

sağlamakta ve elde edilen görüntü konvansiyonel ışık mikroskoplarına (floresan) kıyasla çok daha net olmaktadır (Şekil 1-2).

Konfokal mikroskopta incelenecek yapılar floresans verecek şekilde (immün veya non-immün) işaretlenerek hazırlanırlar. Bu sistemde lazer ışını örnek üzerinde bilgisayar kontrolündeki tarayıcı aynalar kullanılarak yüksek hızla gezdirilir (tarama). Bu işlem sırasında lazerin taradığı her noktadan yansıyan (floresans sonucu oluşan ışımaya) ve ayarlanabilir çok küçük bir delikten (pin-hole) geçirilen ışın, duyarlı fotodedektörler (sensitive photomultiplier tube detectors-PMTs) tarafından ölçülerek digital ortamda kaydedilir. Toplanan veriler piksellerden oluşan görüntüyü ortaya çıkarır. Bu işlemler, sistemin kendisinde var olan ileri bilgisayar yazılımları sayesinde gerçekleşir.



Şekil 1: Florescein phalloidin ile işaretlenmiş örnekte, membrana tympanica'nın annulus'a yakın kısımdan alınan optik kesitinde vaskülarizasyonu görülmüyor.



Şekil 2: FITC-konjuge antikor ile boyanmış insan embriyosu fibroblast mikrotübülüsleri.

Lazer ışınları, incelenecek örneğin derinliği boyunca seçilen farklı düzlemlerde odaklanarak seri optik kesitler alır. İncelenen örneğin x,y ve z eksenlerinde taranmış olması sayesinde, bu seri kesitler birleştirildiğinde üç boyutlu görüntüler elde edilir. Bu görüntüler döndürülerek farklı açılardan incelenebilir. İstendiğinde, özel gözlükle bakılınca derinlik kazanan gerçek üç boyutlu görüntü sağlanabilir.

Konfokal mikroskop hücrelerin bütünlüğü bozulmadan seri kesitler alabilme özelliği sayesinde canlı hücrelerle çalışırken de büyük olanaklar sağlamaktadır. Ayrıca canlılık olayları zamana karşı da incelenebilmektedir. Zamana karşı inceleme dördüncü boyut olarak adlandırılmaktadır (4D mikroskobu).

Son yıllarda geliştirilme aşamasında olan bir konfokal mikroskop sisteminde (optiscan endoscope/microscope), kullanılan ek bir parça sayesinde canlı deney hayvanlarında doğrudan çalışma olanağı sağlanmaktadır. Özel floresan maddelerin incelenecek bölgeye enjeksiyonundan sonra deney hayvanı anestezi altında açılıp, mikroskobik görüntüler kaydedildikten sonra kapatılmaktadır. Bu sayede aynı deney hayvanında daha sonraki gelişmeleri incelemek mümkün olmaktadır. Endoskobik mikroskopi insanda kullanılabilir hale geldiğinde bazı hastalıkların

teşhisinde önemli katkılar sağlayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Can A. Konfokal mikroskopü kursu notları, Şubat, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara, 2000.
2. Dailey M, Marrs G, Satz J, Waite M. Concepts in imaging and microscopy. Exploring biological structure and function with confocal microscopy. (Review) Biological Bulletin, 1999;197 (2):115-22.
3. Nickel J, Olschewski F, Quentin I. The imaging of three dimensional structures in confocal microscopy. Leica Microsystems Heidelberg GmbH, 2000.
4. Paddock SW. Confocal laser scanning microscopy. Biotechniques. 1999; 27 (5):992-6.
5. Paddock SW. Confocal laser scanning microscopy. Biotechniques. 1999; 27 (5):998-1004.
6. Paddock SW. Methods in Molecular Biology. Volume:122. Confocal microscopy. Methods and protocols. Humana Press,Totowa, New Jersey,1999.

**HACETTEPE TIP DERGİSİNE
AŞAĞIDAKİ ADRESTEN
ULAŞABİLİRSİNİZ.**

y e n i a d r e s i m i z

www.tip.hacettepe.edu.tr

www.tip.hacettepe.edu.tr / www.tip.hacettepe.edu.tr / www.tip.hacettepe.edu.tr / www.tip.hacettepe.edu.tr

OKUYUCU ANKETİ

Dergimiz içeriği konusunda siz okurlarımızın değerli görüşlerini almak, ayrıca sizlere gönderdiğimiz dergilerin elinize ulaştığından emin olmak ve adres listemizi güncelleştirmek istiyoruz.

Bu nedenle aşağıdaki formu eksiksiz doldurarak,
faks,posta veya size dergiye ulaştıran arkadaş aracılığı ile bize gönderiniz.

Katkılarınız için teşekkür ederiz. Saygı ve sevgilerimizle

Yayın Kurulu

1. Dergi elinize nasıl ulaşıyor?

- a. Adresime posta ile gönderildi
 b. İlaç firması aracılığı ile elden
 c. Diğer (açıklayınız)

2. Dergide en çok ilginizi çeken bölümler hangileridir?

- a. Derleme yazılar
 b. Panel
 c. Nasıl tedavi edelim
 d. Birinci basamak
 e. Bir konu iki görüş
 f. Sorun vaka
 g. Temel tıptan kliniğe
 h. Radyoloji
 i. İlaç derlemesi
 j. Tıp ve mizah
 k. Tıbbi istatistik
 l. Haberler

3. Dergide yer almasını istediğiniz konular nelerdir?

4. Dergi hakkında iletmek istediğiniz düşünce ve görüşleriniz nelerdir?

ADI SOYADI:

ÜNVANI:

MEZUNİYET YILI:

MEZUN OLDUĞU OKUL:

VARSA UZMANLIK ALANI:

UZMANLIK ALDIĞI YER:

ÇALIŞTIĞI KURUM:

.....

.....

İŞ TEL:.....

EV TEL:.....

FAKS:

E-MAIL:

POSTA ADRESİ:

.....

.....

.....

Adres:

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekanlığı

Hacettepe Tıp Dergisi Editörlüğü

06100 Ankara

Faks: 0(312) 310 0580

e-mail: tip.dekanlik@hacettepe.edu.tr

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Mezun ve Uzmanlarına

Tıp Fakültemizden mezun olan ve/veya uzmanlık almış olanlarla sosyal ve bilimsel ilişkileri geliştirmek ve sürdürmek üzere kurulan Mezunlar Derneği ve Fakültemiz Dekanlığınca oluşturulan çalışma grubunun aktiviteleri için aşağıdaki adrese faks veya posta ile en kısa zamanda gönderilmesi rica olunur.

Adres : Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı
Mezunlar Derneği Sekreteryası 06100 Ankara
Tel : (0.312) 305 11 88 - 305 18 91 • Fax : (0.312) 311 21 45

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ MEZUNLAR DERNEĞİ ÜYELİK FORMU

ADI, SOYADI :
OKULDAKİ SOYADI :
MEZUNİYET YILI :
İŞ ADRESİ :
İŞ TELEFONU : FAX :
EV ADRESİ :
EV TELEFONU : FAX :
E-MAIL ADRESİ :
UZMANLIK DALI :
UZMANLIK EĞİTİMİ ALDIĞI YER VE TARİH :
Baba Adı :
Ana Adı :
Doğum Yeri :
Doğum Tarihi :
Nüfusa Kayıtlı Olduğu İl :
İlçesi :
Mahalle / Köy :
Cilt No : Sayfa No : SıraNo :
Nüfus Cüzdanı No :
Verildiği Nüfus İdaresi :
Veriliş Tarihi :

Suprax®

Sefiksım

GÜNDE
TEK
DOZ

3. Kuşak Oral Sefalosporin

2. Kuşak parenteral bir sefalosporin ile başlanan tedaviye oral yoldan **Suprax®** ile devam edilebilir...

Sefiksım, sefotaksim ve seftriaksona benzer antibakteriyel spektruma sahiptir¹⁻³

beta-laktamaz enzimlerine dayanıklıdır.

Günde tek doz uygulama kolaylığıyla hastaların tedaviye uyumunu artırır.

Herhangi bir ilaç etkileşimi bildirilmemiştir.

Diğer ilaçlerden etkilenmez.

Çocuklar için tatlı tadındaki süspansiyon formu çocuklar tarafından tercih edilmektedir.³

ÖZET: 1) F. Vogel and the Multicenter trial group. "Efficacy and Tolerance of Cefotaxime followed by oral Cefixime versus Cefotaxime in patients with lower respiratory tract infections", Current Therapeutic Research, 55. (suppl A), 1994. 2) J. Ramirez, L. Spinath, A. Albee and K. Raff, "Switch Therapy with oral Cefixime after administration of intravenous broad-spectrum cephalosporins for the treatment of community-acquired pneumonia", Prog. 18 th Congr. Chemother. (Recent Advances Chemother) 42, 1993. 3) D. E. Low, M. Scriver, "Evaluation of the in vitro activity of Cefixime for the use in Switch Therapy", Current Therapeutic Research; 55 (suppl. 1), 1994. 4) Ruff M.E., "Antimicrobial drug suspensions: a blind comparasion of taste of fourteen common pediatric drugs", Pediatr. Dis. J., 1991, 10.: 30-33. **KISA ÜRÜN BİLGİSİ:** Suprax® pediyatrik oral süspansiyon ve tablet. Bileşimi: 5 mL'lik bir ölçekte 100mg sefiksım içerir. **Farmakolojik Özellikleri:** Geniş spektrumlu, bakterisit etkili, beta-laktamaz enzimlerine dirençli bir sefalosporindir. **Endikasyonları:** Üst solunum yolları enfeksiyonları, alt solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları. **Kullanım Şekli ve Dozu:** Yetişkinler ve 12 yaşından büyük çocuklarda, günde 400 mg tek doz ya da iki eşit dozda uygulanabilir. Çocuklarda günde 8 mg/kg toplam doz, bir veya iki defada verilir. **Yan Etkiler/Advers Etkiler:** Mide barsak bozuklukları, baş ağrısı, baş dönmesi, diare, döküntüleri, kaşıntı, eklem ağrıları görülebilir. **İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler:** Bugüne kadar diğer ilaçlar arasında herhangi bir etkileşime bildirilmemiştir. Benedict ya da Febling solüsyonları ile yapılan idrar glikoz testlerinde yalancı pozitif reaksiyon görülebilir. **Kontrendikasyonları:** Sefalosporinlere aşırı duyarlı olan hastalarda kullanılmamalıdır. **Uyarılar/Önlemler:** Özellikle gebelikte kullanılmamalıdır. **Takdim Şekli:** 5 mL'sinde (bir ölçek) 100 mg sefiksım içeren 50 mL'lik şişelerde ve her tablette 400 mg sefiksım içeren 5 tabletlik blister ambalajlarda. Reçete ile satılır.



Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

Büyükdere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

Eczacıbaşı

solunum yolu enfeksiyonlarında

Bakteri direncini, hasta uyumsuzluğunu,
etkinlik sorununu, yüksek tedavi maliyetini

aşmak için!



Suprax® GÜNDE
TEK
DOZ
sefiksım

“aşmak için”

Kısa Ürün Bilgisi: Suprax® pediyatrik oral süspansiyon ve tablet. Bileşimi 5ml'lik bir ölçekte 100 mg ve her tablette 400 mg sefiksım. **Farmakolojik Özellikleri:** Geniş spektrumlu, bakterisit etkili, beta-laktamaz enzimlerine dirençli bir sefalosporindir. **Endikasyonları:** Üst solunum yolları enfeksiyonları, alt solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları. **Kullanım Şekli ve Dozu:** Yetişkinler ve 12 yaşından büyük çocuklarda, günde 400 mg tek doz ya da iki eşit dozda uygulanabilir. Çocuklarda günde 8 mg/kg toplam doz, bir veya iki defada verilir. **Yan Etkiler/Advers Etkiler:** Mide barsak bozuklukları, baş ağrısı, baş dönmesi, deri döküntüleri, kaşıntı, eklem ağrıları görülebilir. **İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler:** Bu güne kadar diğer ilaçlar arasında belirgin bir etkileşme bildirilmemiştir. Benedict ya da Fehling solüsyonları ile yapılan idrar glikoz testlerinde yalancı pozitif reaksiyon görülebilir. **Kontrendikasyonları:** Sefalosporinlere aşırı duyarlı olan hastalarda kullanılmamalıdır. **Uyarılar/Önlemler:** Özellikle penisilin başta olmak üzere başka ilaçlara duyarlılığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Zorunlu olmadıkça gebelerde kullanılmamalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda gereken önlemler ve doz ayarlaması yapılmalıdır. **Takdim Şekli:** 5 ml'sine (bir ölçek) 100 mg sefiksım içeren 50 ml'lik şişelerde ve her tablette 400 mg sefiksım içeren 5 tabletlik blister ambalajlarda. Reçete ile satılır. Perakende Satış Fiyatı: Suprax® 400 Tablet: 8,548, 100.-TL, Suprax® Süspansiyon: 5,995, 100.-TL, (21.04.2000 tarihi itibarıyla) Ruhsat no'su ve tarihi: Suprax 400 Tablet: 153/87 23.11.1990 Suprax Süspansiyon: 153/88 23.11.1990



Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.
Osaka, Japonya
tarafından geliştirilmiştir.
Ruhsat Sahibi ve Üretim Yeri
Eczacıbaşı İlaç

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

İİEczacıbaşı

ISSN 1300-8404

cilt 32 • sayı 4 • 2001

Hacettepe

Tıp Dergisi

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı

Cinsel yolla bulaşan hastalıklar

Adolesansda klinik değerlendirme

Gut

İmmünonütrisyon

Hekim-Endüstri ilişkileri

Antibiyotik kullanımı ve hasta uyumu

Duktal karsinoma insitu

DNA mikroçipleri ve moleküler tanıda kullanımı

Antinötrofil sitoplazmik antikorlar

Meta-analizinde istatistiksel yöntemler

Sorun vaka

Hacettepe
Üniversitesi
Tıp
Fakültesi



Solunum yolu enfeksiyonlarında

Bakteri direncini, hasta uyumsuzluğunu,
etkinlik sorununu, yüksek tedavi maliyetini

aşmak için!



Suprax® GÜNDE
SEFİKSİM TEK
DOZ

Kısa Ürün Bilgisi: Suprax® pediatrik oral süspansiyon ve tablet. Bileşimi 5ml'lik bir ölçekte 100 mg ve her tablette 400 mg sefiksim. **Farmakolojik Özellikleri:** Geniş spektrumlu, bakterisit etkili, beta-laktamaz enzimlerine dirençli bir sefalosporindir. **Endikasyonları:** Üst solunum yolları enfeksiyonları, alt solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları. **Kullanım Şekli ve Dozu:** Yetişkinler ve 12 yaşından büyük çocuklarda, günde 400 mg tek doz ya da iki eşit dozda uygulanabilir. Çocuklarda günde 8 mg/kg toplam doz, bir veya iki defada verilir. **Yan Etkiler/Advers Etkiler:** Mide barsak bozuklukları, baş ağrısı, baş dönmesi, deri döküntüleri, kaşıntı, eklem ağrıları görülebilir. **İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler:** Bu güne kadar diğer ilaçlar arasında belirgin bir etkileşme bildirilmemiştir. Benedict ya da Fehling solüsyonları ile yapılan idrar glikoz testlerinde yalancı pozitif reaksiyon görülebilir. **Kontrendikasyonları:** Sefalosporinlere aşırı duyarlı olan hastalarda kullanılmamalıdır. **Uyarılar/Önlemler:** Özellikle penisilin başta olmak üzere başka ilaçlara duyarlılığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Zorunlu olmadıkça gebelerde kullanılmamalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda gereken önlemler ve doz ayarlaması yapılmalıdır. **Takdim Şekli:** 5 ml'sine (bir ölçek) 100 mg sefiksim içeren 50 ml'lik şişelerde ve her tablette 400 mg sefiksim içeren 5 tabletlik blister ambalajlarda. Reçete ile satılır. Perakende Satış Fiyatı: Suprax® 400 Tablet: 8,548,100.-TL, Suprax® Süspansiyon: 5,995,100.-TL, (21.04.2000 tarihi itibarıyla) Ruhsat no'su ve tarihi: Suprax 400 Tablet: 153/87 23.11.1990 Suprax Süspansiyon: 153/88 23.11.1990

“aşmak için”



Fujisava Pharmaceutical Co., Ltd.
Osaka, Japan
tarafından geliştirilmiştir.
Ruhsat Sahibi ve üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç

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

İlaç Eczacıbaşı

HACETTEPE TIP DERGİSİ
2001; 32(4)

Editör
İskender Sayek

Editör Yardımcısı
Reyhan Çeliker

Yayın Kurulu
Osman Abbasoğlu (2003)
Murat Akova (2004)
Macit Anyürek (2004)
Ali Ergen (2003)
M. Oğuz Güç (2002)
İbrahim Güllü (2003)
Sedat Kiraz (2003)
Tezer Kutluk (2004)
Haluk Özen (2003)
Asuman Özkara (2004)
Selçuk Palaoğlu (2002)
Ayşegül Tokatlı (2003)
Mürvet Tuncel (2003)
Ergül Tunçbilek (2003)
Serhat Ünal (2002)
Murat Yurdakök (2002)
Hakan Yaralı (2003)

*Hacettepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı
tarafından yayımlanmaktadır.*

Yazışma Adresi
Hacettepe Tıp Dergisi
Hacettepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı
06100 Ankara
Tel : (0.312) 324 3286
Fax : (0.312) 310 0580

Hazırlık ve Baskı
Alp Ofset Matbaacılık
Ltd. Şti. Ankara
Tel : (0.312) 230 0997
Fax : (0.312) 230 7629

ISSN: 1300-8404

İÇİNDEKİLER

- **Editör'den**291
İskender Sayek
- **Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında yeni tedaviler**292
Mustafa Cankurtaran, Serap Arslan
- **Cinsel yolla bulaşan hastalıklar: Human papillomavirus enfeksiyonu**298
Z. Selçuk Tuncer
- **Adolesansda klinik değerlendirmenin temel prensipleri**302
Orhan Derman, Nuray Öksüz Kanbur
- **Gut**309
Zeynep Özbalkan, İhsan Ertenli
- **İmmünonütrisyon**313
Turgay Coşkun
- PANEL**
- **Hekim-Endüstri ilişkileri**331
Bülent Eczacıbaşı, Haluk Özen, Ergül Tunçbilek
- BİRİNCİ BASAMAK**
- **Antibiyotik kullanımı ve hasta uyumu**342
Yeşim Çetinkaya Şardan
- RADYOLOJİ**
- **Duktal karsinoma insitu: Radyolojik yaklaşım**347
Meltem Gülsün, Macit Anyürek
- TEMEL TIPTAN KLİNİĞE**
- **DNA mikroçipleri ve moleküler tanıda kullanımı**352
İncilay Sinici, Asuman Özkara
- **Antinötrofil sitoplazmik antikorlar: Güncel yaklaşım**357
Mustafa Cankurtaran, Sedat Kiraz
- BİYOİSTATİSTİK**
- **Meta-analizinde istatistiksel yöntemler**362
Mehtap Akçil Temel, Ergun Karaağaoğlu
- SORUN VAKA**
- **Bir olgu nedeniyle inflamatuvar bel ağrısına yaklaşım**372
Sule Apraş Bilgen
- **HACETTEPE DEN HABERLER**378
- **YENİ KİTAPLAR**379
- **DUYURU**379
- **YAZAR İNDEKSİ**381
- **KONU İNDEKSİ**382
- **OKUYUCU ANKETİ**383
- **MEZUNLAR DERNEĞİ ÜYE FORMU**384

*Hacettepe Tıp Dergisi
Eczacıbaşı İlaç Pazarlama Şirketi tarafından desteklenmektedir.*

Yazarlara açıklama

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

Yazışma adresi

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

Yazının hazırlanması

Yazar, davet edildiği konudaki yazısını Hacettepe Tıp Dergisi'nin yayın kurallarına uygun şekilde, orjinal ve kopyası olmak üzere iki kopya halinde, A4 ebatındaki kağıdın tek yüzüne, iki aralıklı olarak kaynaklar dahil olmak üzere 15 sayfayı aşmayacak şekilde hazırlamalıdır. Ayrıca yazılar kullanımda olan bir yazılım programı ile diskette gönderilmelidir. Yazılar yazarlarının görüşlerini yansıtır, Editör ve yayıncılar yayınlanan bilgilerden sorumlu değildirler. Her yazı bir kapak yazısı ile birlikte gönderilmeli, bu sayfa yazarın adı soyadı, ünvanı, çalıştığı kurum, adresi, telefon ve faks numaralarını içermelidir.

Kaynaklar

Kaynakların doğruluğundan yazar sorumludur. Kaynaklar metin içinde geçtiği sıraya göre sıralanmalı ve kısaltmaları Index Medicus'a göre hazırlanmalıdır. Kaynakların gösteriminde 'Uluslararası Tıp Dergileri Editörler Komitesi'nce hazırlanan 'Uniform requirements for manuscripts submitted to Biomedical Journals' başlığı ile The New England Journal of Medicine 1991; 324: 424-28'de yayınlanan kurallar

kullanılmalıdır. Yazar sayısı altıdan fazla ise üçüncü yazardan sonra 'et al.' sözcükleri kullanılmalıdır.

Örnekler

Dergi

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

Kitap

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

Kitap Bölümü

Morrow CS, Cowan KH. Mechanisms of antineoplastic drug resistance. In: Cancer, Principles and Practise of Oncology. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, (eds). Philadelphia, JB Lippincott 1993:340-48.

Tablo, şekil ve resimler

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

İzin alınması

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

Merhaba,

Bir önceki sayıda sözüne ettiğim yeniliği 2001 yılının son sayısında da yinelemek istiyorum. Geçen sayı ile birlikte çağın gereklerine ayak uydurarak dergimizi internet ortamında da yayınlamaya başladık. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi web sayfasından (www.tip.hacettepe.edu.tr) dergimizde yayınlanan makalelere tam metin olarak erişebilirsiniz.

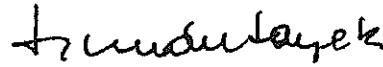
2001 yılı dördüncü sayısında farklı alanlarda ilginizi çekeceğini umduğumuz konular gündeme getirdik. Obesitenin yaygınlaşması ile giderek artan ve önemli gelişmeler gözlenen bir sağlık sorunu olması göz önüne alınarak "Nonalkonik karaciğer hastalığında yeni tedaviler" ele alındı. Çocukluktan erişkinliğe geçiş dönemi olan adolesan dönemindeki hastaya yaklaşım konusunda yaşanan zorluklar "Adolesansda klinik değerlendirmenin temel ilkeleri" kapsamında sunuldu. Sık görülmeleri ve uzun süreli komplikasyonlara yol açmaları nedeniyle her zaman önemini koruyan "Kadınlarda cinsel yolla bulaşan hastalıklar" incelendi. "Gut hastalığı" tanısı ve tedavi yöntemleri açısından sunuldu. Primer hastalığı ne olursa olsun hastalara yeterli beslenme desteği verilmesi gerekliliği, malnutrisyonun yol açabileceği olumsuz etkilerin ortadan kaldırılabilmesi için önerilen "İmmünonütrisyon" başlığı altında irdelendi.

Panel bölümünde dünyanın bir çok ülkesinde olduğu gibi ülkemizde de gündemde olan "Hekim-endüstri ilişkileri" her iki yönü ve farklı boyutları ile değerlendirildi. Birinci basamak kısmında en çok tüketilen, gereksiz ve uygun olmayan kullanımı en yaygın olan ilaçlardan "Antibiyotik kullanımı ve hasta uyumu" ele alındı ve temel ilkeler vurgulandı. Radyoloji bölümünde mamografik taramanın yaygınlaşmasının bir sonucu saptanma oranı belirgin olarak artan "Duktal karsinoma in situ: radyolojik yaklaşım" açısından değerlendirildi ve sunuldu.

Temel tıptan kliniğe bölümünde son yıllarda büyük gelişmelerin gerçekleştiği ve mikroçipe dayalı sistemlerin kurulduğu genetik analiz alanına yer verildi ve "DNA mikroçipleri ve moleküler tanıda kullanımı" başlığı altında bu heyecan verici gelişmelerden söz edildi. Ayrıca son yıllarda otoimmün hastalıklar ile ilgili çalışmalarda önemli rol oynadığı gösterilen "Antinötrofil sitoplazmik antikörler" incelendi. İstatistik kısmında ise daha önceki sayılarda genel kavramların verildiği "Meta analizinde istatistiksel yöntemler" konusu ele alındı. Sorun vaka bölümünde ise "Bir olgu nedeni ile inflamatuvar bel ağrısına yaklaşım" gözden geçirildi. Yeni yılda her şeyin gönlünüzce olması dileği ile dergimizin içeriği konusundaki görüş, öneri ve desteklerinizi bekliyoruz.

Bir sonraki sayıda görüşmek dileğiyle.

Saygı ve Dostlukla,



Prof. Dr. İskender Sayek
Dekan

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında yeni tedaviler

Mustafa Cankurtaran¹, Serap Arslan²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi¹, Gastroenteroloji Ünitesi Profesörü²

Genel Yaklaşım

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı(NAYKH), obesitenin yaygınlaşması ile giderek artan, tanısı ve tedavisinde yeni gelişmeler içeren önemli bir sağlık sorunudur. Hastalık obesite, tip2 Diabet Mellitus (DM), hiperlipidemi, sendrom-X ile ilişkilidir. Halkın hastalık konusunda bilgilendirilmesi, insanların beslenme alışkanlıklarının değiştirilmesi yönünde eğitime önem verilmesi, obesitenin kontrolü, hastalıkta erken tanı genel yaklaşımda önceliklidir. Hastalığın yalnız steatoz, veya steatohepatit gibi progresyon gösteren farklı formlarla seyri sebebi ile kliniği belirleyebilecek prognostik faktörlerin ve risk faktörlerinin saptanarak, tedavisinin planlanması gerekli ve önemli görülmektedir. NAYKH seyrindeki prognostik faktörler Tablo-1'de gösterilmiştir.

Özellikle ayıncı tanıda alkol ile ilişkili karaciğer hastalığı kişisel ve aile görüşmeleri ile ayırtedilmeli ve alkol kullanımı mutlaka yasaklanmalıdır. Diğer kronik karaciğer hastalıkları, özellikle seyrinde steatozda saptanılan HCV enfeksiyonu mutlaka ayırtedilmeli, ilaç ve benzeri hepatotoksik ajanlar sorgulanmalı ve durdurulmalıdır.

NAYKH hastalarında obesite ve diyabetin birlikteliği sık görüldüğü için tedavide diyet ve egzersiz önemli görülmektedir (1,2). Egzersiz ile hastalarda obesitenin kontrolü, yağ oksidasyonunun artması ve kas ve adipoz dokularda lipolizin artması hedeflenmektedir (3). Haftada en az üç gün 30-45 dakikalık tempolu yürüyüş veya yüzme önerilen egzersizlerdir.

Nonalkolik steatohepatit(NASH) olgularından siroza giden, prognozu ciddi olanlarda karaciğer transplantasyonu düşünülebilecek tedavi seçeneğidir. Ancak özellikle jejunioileal bypass sonrası oluşan NASH olmak üzere, transplantasyon sonrası rekürrens bildirilen olgular vardır (4,5). NASH'de lipid metabolizmasında sistemik bir bozuklukla açıklanabilen bu sonuçlar nedeniyle transplantasyon NASH tedavisinde uygun görülmemektedir.

Bu makalede NAYKH tedavisindeki görüşler konusunda literatür gözden geçirilerek özetlenmiştir.

Diyet, Egzersiz ve Metabolik Faktörlerin Düzeltilmesi

Bugün için NAYKH ile ilişkili en sık görülen metabolik hastalıklar DM ve obesitedir. Bu sebeple hastalığın tedavisinde obesitenin kontrolü ve hipergliseminin önlenmesi önemli yer tutar (6).

Tablo 1: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı prognostik kriterleri

Bağımsız kriterler	Diğer kriterler
Obesite	Vücut kitle indeksi
DM	Hipertansiyon
AST/ALT oranı	İnsülin rezistansı
Yaş	Ferritin
Hipertrigliseridemi	Açlık c-peptid düzeyi
Bel-kalça oranı	Ko-morbid karaciğer hastalığı

Kilo verilmesi ile NAYKH'nın bulgular düzelebilir. Ancak hızlı kilo kaybının hastalık progresyonunu olumsuz etkileyebileceği de gösterilmiştir (7). Bu nedenle hastada kilonun azalmasında uygun bir program yapılmalı ve haftada ortalama 1 kilo kaybı önerilmelidir. 39 obez NAYKH ile yapılan bir çalışmada (8) hastaların vücut kilolarının 10%'unu kaybettiklerinde belirgin biyokimyasal iyileşme sağlandığı gösterilmişse de bu olgularda histolojik değerlendirme yapılmamıştır. 41 hasta ile yapılan bir başka çalışmada (9) hastalar 400 kalori/gün gibi bir diyetle takibe alınmış, ortalama haftada 3-4 kg kilo kaybı ve USG'de yağlanmada azalma saptanmış, fakat yalnız 5 hastanın histopatolojik değerlendirilmesinde portal inflamasyon ve fibrozis geliştiği görülmüştür, çalışmada haftada 1.6 kilonun altında kilo veren hiçbir hastada fibrozis gelişmediği ve tüm hastalarda histolojik iyileşmeden bağımsız olarak belirgin bir biyokimyasal düzelme olduğu bildirilmiştir. Bu bilgilerden varılan sonuçta NAYKH tedavisinde yavaş ve uzun dönemde sağlanan kilo kaybı ideal görünmektedir. Özellikle şiddetli karaciğer yağlanması olduğu bilinen hastalarda kilo kaybının fibroziste artışla sonuçlanması, uzun süreli aç kalan hastalarda da fibrozisin ilerlediğinin bilinmesi, diyet ve egzersiz tedavisinin detayları ile ilgili sonuçlarda belirsizliklere sebep olmaktadır.

Bugün için önerilen hastaların diyet ve egzersiz tedavilerinin her hasta için bireyselleştirilmesidir. Obesite yanında DM, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi sorunları olan hastalarda diyet ve egzersiz tedavisi ayrı düşünülmesi, hastalarda diğer metabolik hastahklarnın regülasyonu bozulmayacak şekilde klasik lipid ve kolesterolden fakir bir diyet veya diyabetik bir diyet uygulanmalı ve hastalarda haftada 1 kilo kaybı hedeflenmelidir (10). Morbid obesite sorunu varsa hastalar bir endokrinolog ile konsülte edilmelidir, hastalar bu ilaçların yapabileceği yan etkiler açısından düzenli takip edilmelidir. Özellikle DM olan hastalarda hipergliseminin kontrolü ile karaciğer fonksiyon testlerinin düzeleceği bilinmelidir (11).

Obesite cerrahisinde uygulanan bazı cerrahi yaklaşımlar, (gastrik veya intestinal bypass) sonucunda NAYKH geliştiği için bugün önerilmemektedir (2). Başka nedenlerle yapılan bu tip bir cerrahi sonrası NAYKH gelişen hastalarda, enteral ve parenteral aminoasit solüsyonları ve bakteriyel aşırı gelişimi önleyebilecek metranidazol gibi antibiyotiklerin kullanımı önerilmektedir (13).

Total parenteral nutrisyon uygulanan hastalarda gelişen NAYKH tedavisinde kolün eksikliğinin giderilmesi, polimiksinB ve metranidazol gibi antibiyotikler ile lipopolisakkaridler ve endotoksinlere bağlı hasarın önlenmesi mümkündür.

Medikal Tedavi

Kontrolsüz kilo verilmesi ile hastalarda fibrozis artışının görülmesi medikal tedaviye olan ilgiyi arttırmıştır. Ancak son birkaç yıldır NAYKH ile ilgili yapılan tedavi çalışmalarının çoğu açık uçlu, kontrol grupsuz ve sonuçları kesin olmayan çalışmalardır. Bugüne kadar NAYKH tedavisinde üzerinde çalışılan ilaçlar Tablo-2'de gösterilmiştir.

Hangi hastaların medikal tedaviye alınması gerektiği tam olarak tanımlanmamış olsa bile bugün için kabul edilen görüş tüm hastaların düzenli bir diyet tedavisi ve egzersiz programına alınması, kilo hedeflerinin bireyselleştirilmesi ve klinik ve biyokimyasal parametreleri açısından düzenli takibinin yapılması gerekliliğidir. Karaciğer yağlanması şiddetli olan, diyet tedavisi ile 3-6 ayda karaciğer fonksiyon testleri düzelmeyen, karaciğer biyopsilerinde şiddetli steatoz ve steatohepatit bulguları olan hastalar medikal tedaviye alınmalıdır. Medikal tedavide, eşlik eden metabolik hastalıklarının tedavisi esas alınmalıdır. NAYKH tıbbi tedavisinde ursadeoksikolik asit(UDKA), vitamin-E ve insülin sensitivitesini düzenleyen ilaçlar ile ilgili çalışmalar vardır. Glutamin infüzyonu ve glukagon ile birkaç vakada tedavi denenmiş (14) ancak yeterli sonuç alınamamıştır. Bugün için hiçbir ilaçla yapılmış kontrollü, biyopsi takipli, yeterli hasta sayısı içeren sonuçlanmış bir çalışma yoktur. Çalışmalarda kullanılan ilaçlar ve etkileri kısaca gözden geçirilecektir.

Tablo 2: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı tedavisinde üzerinde çalışılan ilaçlar

Ursadeoksikolik asit	Betain
Klofibrat	Troglitazon
Gemfibrozil	Metformin
Statinler	Pentoksifilin
Vitamin-E	Metranidazol
N-asetil sistein	Glutamin
AntiTNF antikörleri	PolimiksinB
Silymarin	Flebetomi

Ursadeoksikolik asit

Ursadeoksikolik asit(UDKA) bir kenodeoksikolik asit epimeridir. Hepatotoksik safra asitlerinin yerini alarak etki gösterir. NASH tedavisinde günümüze kadar en sık kullanılmış ve üzerinde çalışma yapılmış ilaçtır. Bugün için NASH'deki etki mekanizması bilinmemektedir. UDKA'in membran stabilize edici ya da sitoprotektif özelliklerinin NASH'de karaciğer enzimlerinde, yağlanmanın derecesinde ve histolojik iyileşmede rol oynadığı düşünülmektedir (15). Uygulamada kullanılan doz 15mg/kg/gündür. Tedavinin süresi konusunda kabul gören bir görüş yoktur. 2 yıllık çalışmalar halen devam etmektedir. Bu dozda hastalarda herhangi bir yan etki bildirilmemiştir.

Guma (16) ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada NAYKH tanısı olan hastalardan bir gruba az yağlı diyet verilmiş, diğer gruba az yağlı diyet ek olarak 10mg/kg/gün UDKA verilmiştir. Hastaların 6 aylık takip sonunda ALT, GGT ve pseudokolinesteraz düzeylerinde her iki grupta da düzelme olmuş ancak UDKA alan grupta sonuçların istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı çıktığı bildirilmiştir.

Laurin(17) ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise NAYKH tanısı olan, 12 ay takip edilen 40 hastadan klofibrat alan grupta hiçbir klinik ve biyokimyasal düzelme görülmezken, 15mg/kg gün UDKA alan grupta ALP-ALT-GGT-karaciğer yağlanmasında istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler saptanmıştır.

Bektaş(18) ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 6ay 10mg/kg/gün dozunda NAYKH olan 16 hastada biyokimyasal iyileşme gözlenirken, 6 ay sonunda histolojik iyileşme olmadığı bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada tedavi süresine yönelik eleştiriler yoruma açıktır.

Antioksidan Tedaviler

NASH etyopatogenezinde özellikle iki vuruş hipotezinde ikinci vuruş olarak lipid peroksidasyonları, diyet kaynaklı, genetik yatkınlıkla da ilgili ve sitokin etkileri sonucu oluşan oksidatif hasar ve glutatyon-sülfat tüketimine bağlı antioksidan kapasitenin azalması üzerinde durulmaktadır. Vitamin-E ve C, Selenyum, N-asetil sistein, Slymarin gibi antioksidatif etkinlikleri bilinen maddelerin NASH tedavisinde kullanımı ile ilgili çalışmalar dikkat çekmektedir.

Son yıllarda NASH tedavisinde ve profilaksisinde vitamin-E etkinliğini araştıran çalışmalar oldukça fazladır. Vitamin-E diğer vitaminler ve antioksidan maddelere göre yan etkisi az olduğu bilinen bir maddedir. Yağda çözünür, kolay bulunan bir ilaçtır. Serum düzeyi normal dahi olsa NAYKH'larında verilmesi önerilmektedir, vitamin-E'nin karaciğerde saptanan lokal etkileri bu değerlendirmede esas

alınmaktadır. Vitamin-E'nin karaciğer yıldız hücrelerinde mRNA prokollajen-I ekspresyonunu ve fibrogenezde temel rol oynayan TGF- üretimini azalttığı bildirilmiştir (19). Vitamin-E ayrıca TNF supresyonu yaptığı ve IL-1-6-8 ekspresyonunu azaltır(20). Strauss ve arkadaşları obez çocukların normal kilolu çocuklara göre belirgin olarak düşük vitamin-E ve karoten düzeyleri olduğunu göstermişlerdir(21). Vitamin-E ile ilgili çalışmalar arttıkça vitaminin gerçek tedavi değerinin ve belki de profilaksi değerinin anlaşılacağı ortadadır. Lavine(22) ve arkadaşlarının 16 obez, serum vitamin-E seviyeleri normal, NASH'li çocukta yaptıkları bir çalışmada 400-1200IU/gün vitamin-E tedavisi ile 4-9 ay takip sonunda karaciğer enzimlerinde anlamlı bir düşüş sağlamışlar ancak karaciğer yağlanmasının şiddetinde azalma olmadığını bildirmişler ve bunu da çocukların hiç kilo vermemesine bağlamışlardır. Çocukların vitamin-E tedavisi kesildikten sonraki takiplerinde karaciğer enzimlerinin yeniden yükseldiğini gözlemişlerdir. Zayıflama diyeti ve egzersiz ile beraber vitamin-E replasmanının da tüm NASH'li hastalara önerilmesi tavsiye edilmektedir.

Selenyum antioksidan bir enzim olan glutatyon peroksidaz için kofaktördür. Özellikle beyin, karaciğer ve endokrin dokularda önemli antioksidan görevleri vardır. Her zaman vitamin-E ile sinerjistik olarak, hem intraselüler hemde interselüler etkileri olduğu gösterilmiştir. Dokulardaki vitamin-E ve selenyum düzeyleri poliansature yağ asidi konsantrasyonuna bağlıdır (23). Yılmaz (24) ve arkadaşları intraperitoneal selenyum ve vitamin-E uyguladıklarında karaciğer ve kas dokusundaki sature yağ miktarının azaldığını göstermişlerdir. E-vitamin ile selenyumun birlikte kullanıldığı insan çalışmaları yoktur.

N-asetil sistein karaciğerde glutatyon düzeylerini arttırarak karaciğeri oksidatif hasardan koruyan bir proilaçtır. Gülbahar (25) ve arkadaşları 11 NASH hastasına 1gr/gün 3 ay N-asetilsistein vermişler ve karaciğer fonksiyonlarında belirgin bir düzelme olduğunu bildirmişlerdir. Pamuk ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada ise N-asetil sistein grubu ile kontrol grubu arasında karaciğer fonksiyon testleri ve yağlanma açısından fark bulunmadığı bildirilmiştir.

Slymarin süttozundan elde edilen bir flavanoiddir. Antioksidan, antifibrotik ve membran stabilize edici etkileri vardır. NAYKH tedavisinde kullanılabileceği görüşünde olan yayınlar vardır, ancak çalışmalar yetersizdir (26).

Antihiperlipidemikler

NASH etyopatogenezinde karaciğerde yağların, özellikle trigliseridlerin birikimi ve yağların

peroksidasyonu sonucu oluşan toksik maddeler üzerinde durulmaktadır. Son yıllarda NASH tedavisinde hastalarda hiperlipidemi olmasa da antihiperlipidemik ilaçların kullanımının etkisini araştıran az sayıda çalışma yapılmıştır.

Klofibratin teorik olarak hayvan deneylerinde karaciğer trigliserid içeriğini azalttığı ve bu etkisiyle karaciğer yağlanması ve hasarında etkili olduğu düşünülmektedir. Ancak yapılan birkaç çalışmada klofibrat ile NASH hastalarında biyokimyasal veya histolojik bir düzelme olmadığı bildirilmiştir (17).

Knobler (27) ve arkadaşlarının 48 NAYKH ile yaptığı bir çalışmada %86 hastada hiperlipidemi bulunmuş, 8 hastaya (5 hasta statin-3 hasta fibrin asit derivesi olmak üzere) antihiperlipidemik tedavi verilmiş ve bu 8 hastada trigliserid ve kolesterol değerlerinde belirgin azalma ve iki hasta dışında karaciğer fonksiyon testlerinde düzelme sağlandığı bildirilmiştir. Ancak vaka sayısı sınırlı ve kontrol grup içermediği için çalışma sonucu yeterli değildir. Bugün için lipid düşürücü ilaçlar ile NASH tedavisinin sağlandığını bildiren yayın yoktur.

Başaranoğlu(28) ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 46 NASH'li hastanın yarısı 600mg/gün gemfibrozil ile tedaviye alınmış, diğer yarısı tedavisisiz izlenmiştir, tedavisiz gruba göre gemfibrozil alan hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinde belirgin bir düzelme saptanmıştır. Çalışmada ileri analizler, sonuçların trigliserid değerlerinden bağımsız olduğunu göstermiştir.

Antibiyotikler

Lipopolisakaridler yani endotoksinler ve bunlar vasıtası ile artan sitokinler NASH etyopatogenezinde yer alır. Özellikle TPN ve gastrik bypass sonrası gelişen NASH tedavisinde polimiksine B ve metranidazol kullanımını ile başarılı sonuçlar rapor edilmiştir.(12).

Pentoksifilin

Tuncer(29) ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada NASH tedavisinde UDKA ve pentoksifilin mukayese edilmiştir. Her ikisinde de karaciğer fonksiyon testlerinde düzelme ve yağlanmada azalma saptanmış ve anti-TNF özellikleri olan Pentoksifilin ile daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılması önerilmiştir.

Metformin

Biguanid grubu bir oral antidiyabetik olan metformin insülin sensitivitesini artırması, hastaların kilo vermesine yardımcı olması, kan şekeri kontrolünü sağlaması gibi etkileri ile diyabetli olguların NASH tedavisinde önerilebilen ilaçlardandır. Ancak bu konuda literatürde kontrollü bir çalışma mevcut değildir.

Betain

Betain methionin siklüsünün bir üyesidir ve S-adenozil methionin seviyelerini artırır. S-adenozil methionin karaciğerde etanole bağlı trigliserid depolanmasını önler. 20gr/gün dozunda verilen betain 8 hastalık bir çalışmada bir yıl sonunda karaciğer hasarında, steatozda, karaciğer fonksiyon testlerinde ve fibroziste belirgin düzelme saptandığı bildirilmiştir (30).

Troglitazon

İnsülin rezistansı etyopatogenezde temel rol oynadığından son yıllarda insülin sensitivitesini arttıran antidiyabetik ilaçlar NASH tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Ancak insülinin yağ ve glukoz metabolizmalarındaki etkin serum düzeyleri farklı olduğundan bu ilaçların hangi dozda faydalı olacağı konusu tartışmalıdır.

Thiazolidinedionlar lipid ve glukoz metabolizmasını düzenleyen steroid reseptör transkripsiyon faktörleri süperailisindendir. Troglitazon, rosiglitazon, piaglitazon bu gruba girerler. Temel etkileri karaciğerde, adipositte, kas dokusunda insülin sensitivitesini artırılması yoluyla olur(31). Adipositlerin proliferasyonu, differensiasyonunda da rol oynayarak yağ asitlerinin ve trigliseridlerin miktarını azaltırlar(32). Bunun yanında lipid peroksidasyonunu azaltırlar, hücre kültürlerinde mitokondrial kitleyi arttırlar, yağasidine bağlı apoptozisi inhibe ederler, antiTNF özellikleri vardır, leptini azaltırlar, unkuoupling protein-2 ekspresyonunu artırırlar. Tüm bu etkileri ile aslında NASH tedavisinde ideal ilaç gibi görünmektedir ancak yeterli sayıda kontrollü çalışma yapılmamıştır ve ilacın hepatotoksik etkileri nedeni ile toplatılması sonucu birçok çalışma yarım bırakılmıştır. Caldwell ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 10 hastanın 7'sinde karaciğer enzimlerinde düzelme saptanmış ve bu düzelmenin tip2 DM varlığı ile ilgili olmadığı gösterilmiştir(32). Aynı çalışmada hastalarda histolojik düzelme biyokimyasal düzelme ile korelasyon göstermemiştir. Hastalarda AST/ALT oranında düzelme görüldüğü bildirilmiştir.

Yapılan çalışmalarda Troglitazon Zuckerin diyabetik ratlarında karaciğer ve iskelet kası trigliserid birikimini önleyememiş, KRP-297 isimli başka bir insülin sensitivitesini arttıran molekül ile bunlar baskılanmıştır (33). Troglitazon verilen hastalarda nekroinflamatuvar aktivite gerilememekle birlikte tam bir düzelme sağlanamamıştır. Troglitazon tedavisi ile karaciğer yağ birikiminde bir azalma ve steatozda gerileme olması teorik olarak beklenir ancak bu konuda kontrollü geniş hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır. Mevcut çalışmalarda troglitazon ile fibroziste istatistiksel olarak anlamlı bir gerileme

sağlanamamıştır. Ancak biyopsi takipli çok sayıda hasta ile yapılan yeni çalışmalar sürmektedir. Troglitazon ile ilgili bir başka sorunda ilacın hepatotoksik olduğunu bildiren yayınların varlığı nedeni ile ilacın toplatılmış olmasıdır(34). Daha yeni bir ilaç olan piaglitazonun karaciğer toksisitesi olmadığı kabul edilmekte ancak bu ilaçla NASH'de yapılmış çalışma mevcut değildir.

Gelecekteki tedaviler

Endotoksin hasarını açıklamaya çalışan hayvan modellerinde Interferon gamma mRNA ekspresyonunun arttığı ve IL-10 mRNA ekspresyonunun azaldığı bildirilmiştir. Böylelikle gelecekte intestinal dekontaminasyon üzerinde daha çok durulacak, soluble sitokin reseptörleri, nötralizan antisitokin antikörler ve antiTNF özellikleri olan ilaçlar NASH tedavisinde kullanılacaktır.

Steatozlu hastalarda hepatosit ATP depoları azalmıştır(35). Bu sebeple ileride bu ATP depolannın korunması üzerinde tedaviler geliştirilmeye çalışılacaktır. Yine bazı diyet modifikasyonları ile cyp2E1 aktivitesinin azaltılacağı, tedavi hedefleri üzerinde durulmaktadır (36).

Aşırı demir depolanması olan NASH hastalarında flebotomilerle karaciğer fonksiyon testlerinde düzeltilmeler olduğu bildirilmiştir(37).

KAYNAKLAR

1. Saksena S, Elias E. Diet and exercise in Nash. *Hepatology* Nov 1999;30(5):abstracts of AASLD meeting.
2. Takoto Ueno. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatology* 1997;27:103-7.
3. Sutedja D, Saksena S, Jackson J. NASH and exercise. *Falk symposium 121:Steatohepatitis. 2000;60.*
4. Requarth JA, Buchard KW, Colacchio TA, et al. Long term morbidity following jejunoileal bypass. *Arch Surg* 1995;130:318-25.
5. Kim WR, Poterucha JJ, Porayka MK. Recurrence of nonalcoholic steatohepatitis following liver transplantation. *Transplantation* 1996;62:1802-5.
6. Angulo P, Keach JC. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-62.
7. Rozenhal P, Biava C, Spencer H, et al. Liver morphology and function tests in obesity and during total starvation. *Acta Med Scand* 1986;220:83-8.
8. Palmer M, Schaffner F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology* 1990;99:1408-13.
9. Andersen T, Gluud C. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese patients. *J Hepatology* 1991;12:224-9.
10. Kanders BS, Blackburn GL. Obesity: pathophysiology and treatment. *Obesity* 1994: 197-215.
11. Lin HZ. Metformin reverses fatty liver disease in obese leptin deficient mouse. *Nat Med* 2000;6:998-1003.
12. Dewind LT, Payne JH. Intestinal bypass surgery for morbid obesity. Long term results. *JAMA* 1976;236:2298-301.
13. Drenick EJ, Fisler J, Lohanson D. Hepatic steatosis after intestinal bypass. Prevention and reversal by metranidazole, irrespective of protein-calorie malnutrition. *Gastroenterology* 1982;82:535-48.
14. Wolfe RR, O'Donnell TF. Investigation of factors determining the optimal glucose infusion rates in total parenteral nutrition. *Metabolism* 1980;29:892-7.
15. Angulo P, Keith D. Treatment of nonalcoholic fatty liver. *Semin Liver Disease* 2001;21:81-8.
16. Guma C, Viola M, Thame M. Ursadeoxycholic acid in treatment of NASH. *Hepatology* 1997;20:387.
17. Laurin J, Lindor K, Crippin J, et al. Ursadeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of nonalcohol induced steatohepatitis. *Hepatology* 1996; 23:1464-67.
18. Bektaş A, Beyler A. Nonalkolik steatohepatite ursadeoksikolik asit tedavisi. *AÜTF Mecmua* 1998; 51:197-201.
19. Dufuoar J. -Tocopherol and antioxidants in the treatment of NASH. *Falk symposium 121: Steatohepatitis. 2000;59.*
20. Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, et al. Long and short-term d-Tocopherol supplementation inhibits liver collagen-1 expression. *Hepatology* 1997;26:250.
21. Strauss R. Comparison of serum concentrations of -Tocopherol and -carotene in a cross-sectional sample of obese and non-obese children. *J Pediatr* 1999;134:160-5.
22. Lavine JE. Vitamin-E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatrics* 2000;136:734-8.
23. Çelik S, Yılmaz Ö, Aşan T, et al. Influence of dietary selenium and Vitamin-E on the levels of fatty acids in brain and liver tissues of lambs. *Cell Biochemistry Function* 1999;17:115-21.

24. Yılmaz Ö, Celik S, Çay M. Protective role of intraperitoneally administered vitamin-E and selenium on the level of total lipid, total cholesterol and fatty acid composition of muscle and liver tissues in rats. *J Cell Biochem* 1997;64:233-41.
25. Gülbahar O, Karasu ZA, Ersöz G, et al. Treatment of nonalcoholic fatty acids with N-acetylcystein. *Gastroenterology* 2000;118:A1444
26. Schuppan D, Jia JD, Brinkhaus B. Herbal products for liver disease. *Hepatology* 1999; 30:1099-104.
27. Jaurin J. Clofibrate and other lipid lowering drugs for treatment of NASH. *Falk symposium* 121: Steatohepatitis 2000;57.
28. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrosil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1997;26:387A.
29. Tuncer I, Uygan İ, Dülger H, et al. Nonalkolik hepatosteatozda ursadeoksikolik asit ve pentoksifillinin biyokimyasal parametreler üzerine karşılaştırmalı etkileri. 4. Ulusal Hepatoloji Kongre Kitabı s64.
30. Abdelmalek M, Angulo P, Jorgensen RA, et al. Betain for patients with NASH; a promising new agent. *Gastroenterology* 2000;118:A973.
31. Maggs DG, Buchanan TA, Burant CF, et al. Metabolic effects of troglitazone monotherapy in type-2 diabetes. *Ann Int Med* 1998;128:176-85.
32. Stephen H, Caldwell MD, Elisabeth E, et al. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in NASH. *Am J Gastroenterol* 2001;96:519-25.
33. Sreenan S, Keck S, Fuller T, et al. Effects of troglitazone on substrate storage and utilisation in insulin resistant rats. *Am J Physiol* 1999;276:1119-29.
34. Forman LM, Simmons DA, Diamond RH. Hepatic failure in a patient taking rosiglitazone. *Ann Int Med* 2000;132:118-21.
35. Cortez H, Chatham J. Alterations in liver ATP homeostasis in human NASH. A pilot study. *JAMA* 1999;282:1659-64.
36. Weltman MD, Farrel GC. Hepatic cytochrome-p-450 2E1 is increased in patients with NASH. *Hepatology* 1998;27:128-33.
37. Mendler MH, Turlin B, Moirand R. Insulin rezistance associated hepatic iron overload. *Gastroenterology* 1999;117:1155-63.

Cinsel yolla bulaşan hastalıklar: human papillomavirus infeksiyonu

Dr. Z. Selçuk Tuncer

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Doçenti

Kadınlarda genital sistem infeksiyonları cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve vajinal ekosistemin bozulması ile indüklenen endojen ajanlarla oluşan hastalıklar olmak üzere başlıca iki başlık altında incelenirler. Kadınlarda cinsel yolla bulaşan hastalıklar kapsamında öncelikle Chlamydia Trachomatis, Neisseria Gonorrhoeae, Trichomonas Vaginalis, Candidiasis, Treponema Pallidum (Syphilis), Genital Herpes ve Human Papillomavirus ön sıralarda yer almaktadır. Human Immunodeficiency virus (HIV) ve hepatit infeksiyonları diğer konu başlıklarında incelenmiştir.

Cinsel yolla bulaşan hastalıklar sık görülmeleri ve önemli bir maliyet ve morbidite nedenleri olmaları yanı sıra uzun süreli sağlık sorunlarına da yol açabilirler. Bunlar infertilite, ektopik gebelik, kronik pelvik ağrı, gebelik kaybı, neonatal morbidite ve mortalite ve nihayet jinekolojik kanser gelişimidir. Cinsel yolla bulaşan infeksiyonların içinde en ciddi komplikasyonlara yol açabilmesi açısından Human Papillomavirus (HPV) infeksiyonları öne çıkmaktadır. HPV infeksiyonları akut dönemde kondilom (sigil) adı verilen proliferatif lezyonlara yol açabilirler ve uzun sürede ise serviks kanseri patogeneğinde yer alırlar.

Kadın genital bölgesinde sigillerin varlığı çok eski yıllardan beri bilinmesine karşın bunun ayrı bir cinsel yolla bulaşan hastalık olarak tanınması 20. yüzyılda olmuştur. Papillomaviruslar Papovaviridae ailesine mensup papillomavirus genus üyeleridir (1).

Bu virüsler yaklaşık olarak 55 nm çapında zarfsız küçük DNA virüsleridir. Kapsid ikosaedral yapıdadır ve 72 kapsomer içerir. Genom yaklaşık olarak 8.000 bp içeren sirküler çift sarmal DNA'dır. Genom başlıca 3 bölgeye ayrılmıştır, bunlar geç (L), erken (E), ve kodlama yapmayan (NC) bölgelerdir.

Günümüzde DNA sekanslaması ile tarif edilmiş yüzü aşkın HPV tipi belirlenmiştir. Bunların ancak

35 tanesi kadınlarda anogenital mukozayı tutmaktadır. Serviks kanserinin infeksiyöz bir etyolojiye sahip olabileceği ilk olarak 1842 yılında ortaya atılmıştır (2). Bu ilişkinin HPV ile olduğu ise ilk olarak 1974 yılında zur Hausen tarafından bildirilmiştir (3). Günümüze kadar yayınlanan birçok epidemiyolojik ve laboratuvar çalışmalarından elde edilen bilgiler serviks kanseri ve öncü lezyonlarının gelişiminde HPV infeksiyonunun en önemli basamaklardan biri olduğunu ortaya koymuştur (2,4-8).

Kadınlarda anogenital mukozayı tutan ve malign veya premalign lezyonlarla görülen HPV tipleri düşük-riskli ve yüksek-riskli olarak iki ana kategoriye ayrılır (9). Bunların içerisinde HPV 16 en sık gözlenen tiptir ve invazif serviks kanserlerinin en az %50'sinde gözlenir (10). 18, 31, 33, 35 nisbeten sık gözlenen diğer yüksek riskli (onkojenik potansiyeli yüksek) tiplerdir. Günümüzde bu grup 12 tipten oluşmaktadır (Tip 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68). Düşük riskli grup ise 5 HPV tipinden oluşmaktadır (6,11, 42, 43, 44).

Serviks kanserinde iyi tarif edilebilmiş uzun bir preinvazif sürecin (SIL) varlığı hastalığın bu aşamada tespit edilerek nisbeten basit ve ucuz yöntemlerle tedavi edilmesini olanaklı hale getirmektedir. Sitolojik tarama programları (Pap smear) preinvazif lezyonların yakalanması için en önemli metod olarak uzun yıllardır yerini korumuştur. Sitolojik tarama programının başarılı olması iyi yetişmiş sitoteknoloj ve patoloğlara, kalite kontrolü yapabilen gelişmiş altyapıya sahip laboratuvarlara, sitolojik materyalinin transportu için uygun sisteme ihtiyaç gösterir. Böylece sitolojik tarama programının son yıllarda kısıtlılıklarının ortaya çıkması üzerine etkinliğinin daha da artırılması için servikal kanserinin etyolojisine yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Epidemiyolojik ve laboratuvar çalışmalardan elde edilen bilgiler serviks

kanseri ve öncü lezyonlarının gelişiminde HPV enfeksiyonunun en önemli basamaklardan biri olduğunu ortaya koymuştur (4). İnvazif serviks kanserinde ve bunun öncü skuamöz lezyonları olan düşük grade'li ve yüksek grade'li skuamöz intraepitelyal lezyonlarda (LSIL ve HSIL) yüksek oranda HPV varlığı tespit edilmiştir (5). Yine HPV DNA'sı pozitif olan ancak henüz servikal preinvazif lezyon tespit edilmemiş kişilerde de takipte preinvazif servikal lezyon geliştirme oranı çok yüksektir (6-8). Yine preinvazif lezyonların hangilerinin invazif aşamaya ilerleyeceğini önceden kestirmek virusların lezyonda tespiti ile mümkün olabilmektedir. HPV aşılı ile özellikle preinvazif servikal lezyonların tedavisi ve önlenmesi gündemdedir (11). HPV ile serviks kanseri arasında bu ilişki ortaya konmuşken HPV DNA'sını araştıran yöntemlerin serviks kanseri taraması kapsamına alınması çalışmaları yapılmaktadır. HPV DNA'sının güvenilir ve kolay uygulanabilir laboratuvar metodları ile tespiti ile birlikte servikal smear materyalinde HPV araştırılması sitolojik tarama programlarından daha da başarılı sonuçlar vermiştir.

HPV enfeksiyonunun tespiti için geleneksel yöntem smear veya histolojik materyallerde koilositozun

tespitidir. Ancak bu yöntem yeteri kadar hassas olmadığından günümüzde moleküler tespit yöntemlerine başvurulmaktadır. Bunlar filtre hibridizasyon, in situ hibridizasyon, polimeraz zincir reaksiyonu, southern blot gibi yöntemlerdir. En çok kullanılan yöntem ise hybrid capture II sistemidir. Hybrid capture II yöntemi nükleik asit sinyal amplifikasyonu temeline dayanan bir testdir. Kemoluminasyon yolu ile tespit esasına dayanır ve temel olarak 5 basamakta çalışır.

1. Nükleik asitin denatüre olması ve salınması
2. Hedef DNA ile RNA probunun hibridize olması
3. RNA:DNA hibridlerinin solid faza geçirilmesi
4. Yakalanan hibridlerin multiple antikor konjugatları ile reaksiyonu
5. Kemoluminasyon sinyallerinin tespiti

Bu test bir çok çalışma ile HPV tespiti açısından başarılı bulunmuş, kolay uygulanabilmesi, güvenilir sonuç vermesi, birçok HPV tipinin birarada çalışılabilmesi hızlı sonuç vermesi ile diğer yöntemlere üstünlük sağlamıştır (12-18).

HPV'nin doku üzerindeki etkileri başlıca 3 değişik enfeksiyon türü olarak görülmektedir. Bunlar latent enfeksiyon, prodüktif ve nonprodüktif enfeksiyonlardır.

Tablo 1: Genital sigiller için tedavi seçenekleri

İndikasyon	Primer tedavi	Alternatif tedavi
Dış genital/perianal kondilom	Podofilox %0.5 solüsyonu İmiquimod %5 krem Krioterapi Podofilin tentürü %10-25 Triklorasetik asit %80-90 Cerrahi ekzizyon	Intralezyonal interferon Lazer cerrahi
Servikal kondilom	Displazi ekarte edildikten sonra tedavi	
Vajinal kondilom	Krioterapi Triklorasetik asit %80-90 Podofilin tentürü %10-25	
Üretral kondilom	Krioterapi Podofilin tentürü %10-25	
Anal kondilom	Krioterapi Cerrahi ekzizyon	
Oral kondilom	Triklorasetik asit %80-90 Krioterapi Cerrahi ekzizyon	

Notlar: İmiquimod, podiflox ve podofilin gebelikte kontrendikedir. Tedavi sonucu hipo veya hiperpigmentasyon oluşabilir. Bir tedavi metodu sonrası persistans olursa diğer bir tedavi metodu seçilir. Birden fazla metodun kombine kullanılması tedavi etkinliğini arttırmaz ancak komplikasyon oranını artırır. Reinfeksiyon riski minimal olduğundan cinsel partnerin muayenesi önerilmez. Gebelikte cerrahi ekzizyon uygulanabilir.

Latent enfeksiyon safhasında çok sayıda virus partikülünün epitelyal çatlaklar yoluyla bazal hücrelere ulaşmasını ve hücreleri enfekte etmesi aşamasını içerir. Bu aşamada virus hücre içinde ayrı bir sirküler DNA fragmanı (episom) olarak yer almaktadır. Bu dönemde enfekte hücreler histolojik olarak tespit edilemez. Birkaç hafta ile yıllar arasında değişen bir inkübasyon periyodu sonrasında viral replikasyon başlar. Hücrelerde karakteristik koilositoz lezyonu görülürken papillomatöz çıkıntılar kondilom adı verilen lezyonları meydana getirir. Bu kondilomlar çıplak gözle görülebilen overt lezyonlar olabildiği gibi sadece kolposkopi ile görülebilen subklinik enfeksiyonlarda olabilir. Kondiloma lezyonları vulva, vagina ve serviks yerleşebilir bazen dev bir büyüklüğe ulaşabilir. Kondilom lezyonlarında daha çok Tip 6 ve 11 HPV tespit edilir (19). Yüksek onkojenik potansiyelli HPV tipleri ile enfeksiyonda enfekte hücreler diferansiye olamazlar ve viral siklusun tamamlanabilmesi mümkün olmaz. Bu safhada yüksek grade'li displazi ve invazif kansere kadar ilerleyen neoplastik değişimler görülür. HPV ile temas sonrası hangi tür enfeksiyonun gelişeceği birçok kofaktörün etkisine bağlıdır çünkü tüm HPV enfeksiyonlarının sadece %10 kadarı kondiloma olarak klinik belirti verirken %1'den az bir kısmı ise neoplastik değişikliklere ilerler.

HPV enfeksiyonu sonucu ortaya çıkan kondilomlarda tedavi bu lezyonların eradikasyonu esasına dayanır. Lezyonların ortadan kaldırılması akut semptomları ortadan kaldırmasına rağmen subklinik enfeksiyonu ortadan kaldıramaz. Tedavide kullanılan yöntemler hasta tarafından uygulanan ve hekim tarafından uygulananlar olarak iki grupta incelenir. Bu konudaki yöntemler Tablo 1'de özetlenmiştir (20-22).

HPV enfeksiyonunun uzun sürede oluşabilecek komplikasyonu serviks kanseridir. Bu komplikasyonun önlenmesine yönelik olarak akut dönemde kondilomların eradike edilmesi yeterli bir korunma sağlayamaz çünkü tedavi alternatifleri genellikle subklinik enfeksiyona karşı yetersiz kalırlar. Bu hastaların servikal neoplazi geliştirme riski açısından yakın takip edilmelerine ek olarak yeni bir yöntem HPV aşılardır (23,24). Bu konuda son yıllarda önemli gelişmeler olmuştur. Etkili bir aşı geliştirilmesi halinde serviks kanserine yönelik tarama programlarının da uygulanmasına gerek kalmayabilir.

Aşılar başlıca profilaktik ve terapötik olmak üzere iki konuda geliştirilmektedir. Profilaktik aşılar HPV enfeksiyonu gelişmesini engeller. Bu aşılar L1 ve/veya L2 proteinlerini içeren virus-like partiküllerle (VLP) geliştirilmektedir. Bu aşının uygulanması ile nötralize edici antikorlar oluşur ve bu antikorlar servikal sekresyonda dahi bulunarak HPV enfeksiyonunun oluşmasını engeller (25,26). VLP

aşılar nazaran nispeten hazırlanması kolay ve ucuz olan aşı türü ise DNA aşılardır. Bunlar yapısal proteinleri kodlayan genleri içeren plazmidlerdir (27).

Terapötik aşılar profilaktik aşıların aksine enfekte olmuş hastaların tedavisi için kullanılırlar. Virus replikasyonu E1 ve E2 proteinlerine bağlıdır, bu nedenle bu proteinleri içeren aşılar virusun gelişmesini süprese eden bir hücre immüniteyi indüklerler. Böylece virus lezyonları geriler (28). HPV enfeksiyonuna bağlı neoplastik süreçte E6 ve E7 proteinleri rol oynar. Bu bakımdan servikal neoplastik olgularda bu proteinleri içeren aşılar kullanılmaktadır (29). Bu konudaki çalışmalar halen devam etmektedir.

Sonuç olarak HPV enfeksiyonu gerek ortaya çıkardığı kondilom lezyonları gerekse uzun dönemde servikal kansere yol açabilmesi açısından cinsel yolla bulaşan hastalıklar arasında en çok öneme sahiptir. Tedavi konusundaki gelişmelerin bu hastalığın tamamen eradikasyonu ile sonuçlanabilecek bir süreci başlattığı düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Kaufman RH, Adam E, Vonka V. Human papillomavirus infection and cervical carcinoma. Clin Obstet Gynecol 2000; 43(2):363-380.
2. Vernon SD, Unger ER, Reeves WC. Human Papillomavirus and cervical cancer. Curr Probl Obstet Gynecol Fertil 1998; 21(4):104-24.
3. zur Hausen H, Meinhof W, Scheiber W, Bornkamm GW. Attempts to detect virus-specific DNA sequences in human tumors: nucleic acid hybridization with complementary RNA of human warts virus. Int J Cancer 1974; 13:650-6.
4. International Agency for Research on Cancer (IARC). Human papillomaviruses. Monogr Eval Carcinog Risks Hum. Lyon (France): IARC; 1995.
5. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999; 189:12-9.
6. Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, Stevens CE, Paavonen J, Beckmann AM, et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. N Engl J Med 1992; 327:1272-8.
7. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. N Engl J Med 1998; 338:423-8.
8. Rozendaal L, Walboomers JM, van der Linden JC, Voorhorst FJ, Kenemans P, Helmerhorst TJ.

- et al. PCR-based high-risk HPV test in cervical cancer screening gives objective risk assessment of women with cytomorphologically normal cervical smears. *Int J Cancer* 1996;68:766-9.
9. zur Hausen H. Human genital cancer: synergism between two virus infections or synergism between a virus infection and initiating events. *Lancet* 1982; 2:1370-2.
 10. Reeves WC, Rawls WE, Brinton LA. Epidemiology of genital papillomaviruses and cervical cancer. *Rev Infect Dis* 1989; 11:426-39.
 11. Schiller JT, Okun MM. Papillomavirus vaccines: current status and future prospects. *Adv Dermatol* 1996; 11:355-81.
 12. Ferenczy A, Franco E, Arseneau J, Wright TC, Richart RM. Diagnostic performance of Hybrid Capture human papillomavirus deoxyribonucleic acid assay combined with liquid-based cytologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:651-6.
 13. Wright TC Jr, Lorincz A, Ferris DG, Richart RM, Ferenczy A, Mielzynska I, et al. Reflex human papillomavirus deoxyribonucleic acid testing in women with abnormal Papanicolaou smears. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:962-6.
 14. Cox JT, Lorincz AT, Schiffman MH, Sherman ME, Cullen A, Kurman RJ. Human papillomavirus testing by hybrid capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 946-54.
 15. Cuzick J: Human papilloma Virus testing for primary cervical cancer screening. *JAMA* 2000; 283(1):108-9.
 16. Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, Sherman ME, Shieh-Nga J, Kurman RJ, Ransley JE, Fetterman BJ, Hartinger JS, McIntosh KM, Pawlick GF, Hiatt RA. Identifying women with cervical neoplasia: Using Human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA* 2000; 281(17):1605-10.
 17. Clavel C, Musure M, Bary JP, Putand I, Mangeanjean C, Lorenzato M, Gabriel R, Quereux C, Birembaut P. Hybrid Capture II-based Human papilloma virus detection. A sensitive test to detect routine high-grade cervical lesions. A preliminary study on 1518 women. *Brit J Cancer* 1999; 80(9):1306-11.
 18. Kuhn L, Denney L, Pollack A, Lorincz A, Richart RM, Wright TC. Human Papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in low-resource setting. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(10):818-25.
 19. Campion MJ, Franklin EW, Stacy LD et al. Human papillomaviruses and anogenital neoplasia: a fresh look at the association. *South Med J* 1989; 82:35.
 20. Centers for disease control and prevention: 1998 guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR. Morbid Mortal Wkly Rep* 1998; 47:1.
 21. Beutner KR, Ferenczy A. Threapeutic approaches to genital warts. *Am J Med* 1997; 102:28.
 22. Swinehart JM, Sperling M, Philipps S, et al. Intralesional fluorouracil/epinephrine injectable gel for treatment of conyroma accuminata : a phase 3 study . *Arch Dermatol* 1997; 133:67.
 23. Schiller JT, Lowy DR. Papillomavirus-like particles and HPV vaccine development. *Cancer Biol* 1996; 7:373-82.
 24. Bell JA, Sundberg JP, Ghim SJ, Newsome J, Jenson AB, Schlegel R. A formalin-inactivated vaccine protects against mucosal papillomavirus infection: A canine model. *Pathobiology* 1994; 62:194-8.
 25. Kirnbauer R, Booy F, Cheng N, Lowy DR, Schiller JT. Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89:1280-4.
 26. Breitburd F, Kirnbauer R, Hubbert NL et al. Immunization with virus-like particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. *J Virol* 1995; 69: 3959-63.
 27. Donnelly JJ, Martinez D, Jansen KU, Ellis RW, Montgomery DL, Liu MA. Protection against papillomavirus with a polynucleotide vaccine. *J Infect Dis* 1996; 173; 314-20.
 28. Selvakumar R, Borenstein LA, Lin Y-L, Ahmed R, Wettstein FO. Immunization with nonstructural proteins E1 and E2 of cottontail rabbit papillomavirus stimulates regression of virus-induced papillomas. *J Virol* 1995; 69:602-5.
 29. Borysiewicz LK, Fiander A, Nimako M, et al. A recombinant vaccinia virus encoding human papillomavirus types 16 and 18 E6 and E7 proteins as immunotherapy for cervical cancer. *Lancet* 1996; 347:1523-7.

Adolesansda klinik değerlendirmenin temel prensipleri

Dr. Orhan Derman¹, Dr. Nuray Öksüz Kanbur²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatri Yardımcı Doçenti¹, Öğretim Görevlisi²

Adolesans; çocukluktan erişkinliğe geçiş dönemidir. Hayatın en dinamik olduğu dönemlerden biridir. Adolesansda üç tane temel ögenin tamamlanması gerekmektedir.

- 1) Fiziksel Büyüme
- 2) Cinsel Gelişme
- 3) Psikososyal Olgunlaşma

Adolesans ile puberte arasındaki temel fark; pubertede sadece fiziksel büyüme ve cinsel gelişmenin tamamlanması, ama psikososyal olgunlaşmanın olmamasıdır. O halde pubertal dönem Adolesans içinde 2-3 yıl kadar süren bir dönemdir (1).

Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO)'a göre:

Adolesan 10-19 yaş arası

Genç 15-24 yaş arası (fiziksel ve seksüel gelişmeyi tamamlamış ergenler)

Gençlik 10-24 yaş arasıdır.

Adolesanlara yaklaşımdaki temel zorluk, ergenlerin her üç dönemi aynı anda yaşamamalarıdır. Hekim, çocuk ve erişkin hastalar ile bu zorluğu yaşamaz. Adolesan hastalardaki temel zorluk, fiziksel olarak gelişmiş bir ergenin psikososyal gelişimini henüz tamamlamadığından çocuksu hareketler gösterebilmesidir.

Adolesanlarla iletişim kurarken dikkat edilmesi gereken bazı önemli noktalar vardır:

Anne ve babanın; adolesanın düşünce, istek ve duygularını dikkate almadan, ona yeterli ve makul açıklamada bulunmadan, çocukluk günlerindeki gibi onu elinden tutup bir sağlık kurumuna götürebileceklerini zannetmeleri,

Adolesandaki bu değişikliğe karşılık, anne ve babanın halen ondan sorumlu kimseler olarak, onun hastalık ve tedavisi ile yakından ilgilenerek, görevlerini yapmayı istemeleri,

Adolesana söz hakkı vermeden, katılımını sağlamadan sağlık hizmetlerini yürütebilmenin olanaksızlığı,

Sağlık hizmeti veren kişinin, iki tarafı aynı amaç etrafında birleştirmeye çalışması.

Adolesansda bedensel ve cinsel gelişme bakımından hoşnut olunacak bir beden algısına sahip olmak ve korumak en önemli ihtiyaçlardan birisidir. Bu aynı zamanda benlik saygısının (self esteem) oluşması ve kimlik (identity) gelişimi bakımından da önem taşımaktadır (2).

Adolesans, genellikle iyi sağlık ile karakterize bir periyoddur. Milyonlarca adolesanda, bu yıllar önlenbilir morbidite, mortalite ve kötü sağlık alışkanlıkları ile beraberdir (3).

Adolesanlarda en önemli üç mortalite sebebi;

- 1) Kasıtsız kazalar
- 2) İntihar düşüncesi ve teşebbüsü
- 3) Cinayet

En önemli morbidite sebepleri;

- 1) Seksüel davranışlar:
 - a) Seksüel bulaşıcı hastalıklar
 - b) Gebelik
 - c) Düşük
- 2) Madde Bağımlılığı
 - a) Alkol
 - b) Yasak ilaç
 - c) Sigara kullanımı

Ülkemizde de adolesanlarda en sık gördüğümüz sağlık sorunları;

- 1) Kasıtlı ve kasıtsız kazalar
- 2) Tütün kullanımı
- 3) İlaç ve alkol kullanımı

- 4) Beslenme alışkanlıklarının bozukluğu
- 5) Fiziksel ve seksüel gelişme gerilikleri
- 6) Seksüel davranış bozuklukları

Adolesandan Hikaye Alınırken Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar:

İletişim kurarken adolesanın yaş ve gelişme düzeyine dikkat etme

Sosyokültürel farklılığa ve bireyselliğe duyarlı olma

Muayenede gizlilik ilkesini sağlama

Ailenin bu hizmette nasıl olması gerektiğini ortaya koyma

Konuşma veya anket ile iletişim kurma

Bugün niçin buradasın sorusuna cevap verme

Sistem muayenelerini gözden geçirme

Bütün hastalara; fiziksel büyüme, seksüel gelişim ve psikososyal risk faktörleri ile ilgili soruları sorma, bütün hastalara bu soruları sorduğunu söyleme (4,5).

Adolesanlarla İlgilenen Sağlık Ekibinin Dikkat Etmesi Gereken Noktalar:

Konuşmaya en az kişisel sorular ile başlama

Bu andaki şikayetlere odaklanma

Adolesanı DİNLEME

Adolesanı değil, aktiviteyi eleştirme

Pozitif ilgi çekici olaylar ile örnek verme

Adolesana belli bir düşünceyi kabul ettirme gayreti içinde olmadan, onunla beraber doğru seçenekleri belirleme

Gençlerin ihtiyaçlarını belirlemede daha duyarlı olma (6).

Fiziksel Muayenede Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar:

Ölçüm ve standart çizelgesi kullanarak adolesanın boyu ve ağırlığını belirleme

Şişman ve zayıf adolesanlarda Vücut Kitle İndeksi (Body Mass Index) = $\frac{\text{Ağırlık(kg)}}{\text{Boy (m)}^2}$, ideal ağırlık oranı = ağırlık/boyun 50 persentil ağırlık karşılığı X100 ve deri kıvrım kalınlığının ölçümleri.

Seksüel gelişmişlik oranları için Tanner sınıflandırılmasından yararlanma

Kız ergenler için, memelerini kendi kendilerine muayene etmeleri için bilgilendirme, adet düzenlerini sorgulama, vücutlarından androjene duyarlı deri bölgelerinde kıllanma fazlalığını sorma, seksüel aktif olanlarda Pap smear yapma.

Erkek ergenlerde, jinekromastiyi değerlendirme, kendi kendilerini testis ve herni için muayene edebilmeyi öğretme.

Görme muayenesi

Duyuma muayenesi

Diş problemlerini sorgulama

Akne ve sık dermatolojik problemler ile ilgilenme Skolyoz, kifoz gibi postür bozuklarını belirleme.

Osgood-Schlatter, spondilolizis, fibromiyalji konusunda sorgulama

Kötü muamele bulgularını, aile dinamiğini, arkadaşları ile ilişkisini, okul veya iş ortamındaki durumunu, yeme ve yatma düzenini, kendine ve çevresine bir zarar verme potansiyelini ortaya çıkarma

Eğer herhangi bir risk faktörü varsa, tüberküloz (PPD), kan basıncı, Hct ve hiperlipidemi takibi

Hepatit B; kızamıkcık, kabakulak ve kızamık; tetanoz ve difteri aşılı konusunda değerlendirme

Erken adolesansda (12-14 yaş arası), orta adolesansda (14-18 yaş arası) ve geç adolesansda (>18 yaş) en az 1 kez olmak üzere klinik muayene (7,8).

Adolesandaki kötü bir davranışı belirlemek için GAPS algoritmi kullanılır:

G: (Gather information / Bilgi toplama): Ofis konuşmaları, anketler

A: (Assess further / Daha ileri bilgilendirme) : Riskin seviyesini belirleme

P: Problem Identification / Problemi tanımlama): Risk (hedef için adolesanın iznini arama, değişiklik ile adolesan ilgili mi, adolesan ne yapmayı arzu ediyor)

S: (Solutions / Çözümler): Kendi kendine yeterlilik, engelleri çözme

Örnek: Sigara içme

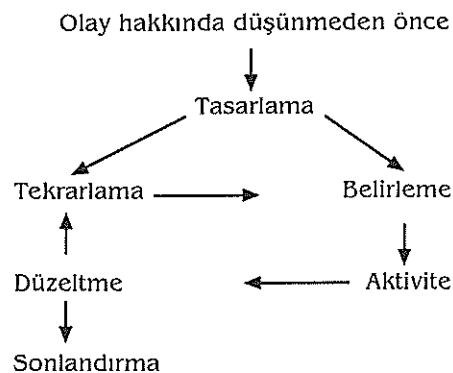
G: Hasta sigara içiyor mu?

A: Sigaraya başlama yaşı, sigarayı bırakma için gayret göstermiş mi, PPD yapılmış mı?

P: Sigarayı bırakma için seçenekleri ortaya koyma, sigaranın niçin bir problem yarattığını belirleme

S: Sigarayı bırakma tarihini belirleme. Sigara ile olan aktiviteleri engelleme (9,10,11,12).

Adolesanın kötü davranışı nasıl değiştirilir?



Olay hakkında düşünmeden önce, sorulardaki davranışların, bir problem olabileceği ve sağlığı ne bir risk altına aldığı ne de bu problemleri ortaya çıkardığı düşünülmez.

Tasarlama döneminde, sağlık sonuçları hakkında bilgilendirme sağlanır ve değişiklikler için faydalı davranışlar ortaya konulur.

Belirleme veya hazırlık döneminde, adolesan değişiklikleri kabul eder ama davranışlarını değiştirmeden devam eder.

Aktivite döneminde, adolesan aktif olarak davranışlarını değiştirir.

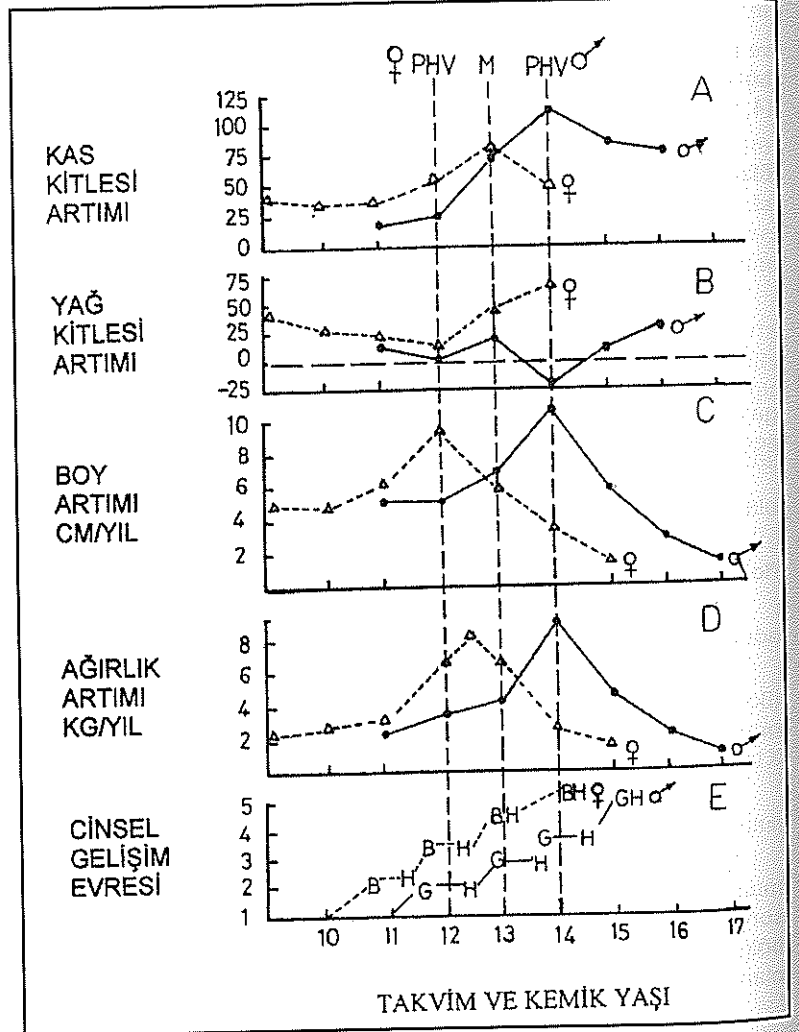
Düzelmeleri devam ettirme döneminde, adolesan riskli davranışlardan uzak durur ve değişiklikleri yapabileceği güvenindedir.

Bütün davranış değişiklikleri ya devamlı **düzelme** şeklinde sonlanır ya da başka bir değerlendirme için **tekrara** yol açar (13).

Adolesanlarda fiziksel gelişim pubertal dönemde çok hızlı bir değişim süreci geçirir. Fiziksel gelişimi değerlendirebilmek için adolesanın takvim yaşı bizi çok iyi yönlendiremez. Aynı takvim yaşında olan ergenleri, farklı pubertal dönemlerde görebiliriz. Biyolojik maturasyonun en iyi göstergesi kemik yaşıdır. Adolesanı değerlendirirken mutlaka takvim, kemik ve boy yaşını tespit etmeliyiz. Büyüme hızlarını gözeterak fiziksel gelişimleri konusunda değerlendirme yapmalıyız. Adolesanlarda büyüme ve gelişme belirgin bir hızlanma gösterir. 11-16 yaşları arasında herhangi bir yaş diliminde başlayıp genellikle 2-3 yıl süren bu büyüme hızlanmasına "Büyüme Atağı" (Pubertal Growth Spurt) denir. Fiziksel gelişim vücudun her kısmında aynı şekilde olmaz. Kemik, iç organ, salgı bezleri, yağ, kas kitleleri hızlı olarak büyürken, baş ve beyin 10 yaşında, erişkinin %96 değerine ulaştığı için adolesansda fazla bir değişim göstermez, lenfoid dokularda ise (timus, tonsiller, adenoidler) bu dönemde hızlı bir küçülme görülür. Pubertal dönem sonunda kız ve erkek ergende fiziksel büyümenin %98'i tamamlanmıştır. 2-3 yıllık bir sürede kız ergenler 18-23 cm., erkek ergenler 25-30 cm. dolaylarında uzamışlardır.

Büyüme atağı sırasında boy artışı maksimuma ulaşır ve buna boy uzama hızı doruğu (PHV-Peak Height Velocity) denir. Kızlarda PHV 12 yaşında görülür, ortalama 9 cm/ yıl uzarlar. Erkeklerde, PHV 14 yaşında görülür, ortalama 10.3 cm/yıl uzarlar. Büyüme vücudun her yerinde aynı anda başlamaz, periferden merkeze doğru bir sıra izler. Önce ayaklar büyür, bunu bacaklar ve gövde takip eder. Gövde bacaklardan bir yıl sonra fiziksel olarak gelişir.

Ağırlık artımı kızlarda PHV den 6 ay sonra, erkeklerde PHV ile birlikte, kas dokusundaki artış, kızlarda menarşta, erkeklerde PHV ile görülürken, yağ dokusunda azalış, kız ve erkeklerde PHV ile görülür. Yağ dokusundaki artış PHV den sonra hızla olur, özellikle kızlarda gluteal alanda toplanan yağ



Şekil 1: Normal kız ve erkek adolesanlarda cinsel gelişme evreleri ve buna göre kas kitlesi, yağ kitlesi, boy ve ağırlıktaki değişiklikler. PHV (Peak Height Velocity; Boyca uzama hızı doruğu), M (Menarşe), G (Genital), B (Breast) Kızlarda göğüs gelişme evresi, P (Pubic Hair) her iki cinste pubic kıllanma evresi.

dokusu, kız ergenlerin fenotiplerini belirgin hale getirir. Adolesanlarda hızlı fiziksel değişim sonunda, erişkin hayattaki boyunun %15'i, ağırlığının %50'si bu dönemde kazanılır (Şekil 1) (1,14-17).

Seksüel gelişmenin değerlendirilmesi Tanner sınıflandırılmasına göre yapılır. Erkeklerde orşidometre ile yapılan testis volümünün 4 cm'den fazla olması, kızlarda memedeki glandüler gelişimin başlaması gonodotropin stimülasyonu ile cinsel gelişimin başladığının göstergesidir. Erkeklerde ilk bilinçli ejakülasyon ortalama takvim yaşı 14.3, kemik yaşı 13.5 da olur. Kızlarda, menarştan sonra 1-1,5 yıl kadar anovulasyon görünür. Bu dönemde adet düzensizliği olabilir. Menarştan 1 yıl önce vajinal floraya laktobasiller egemen olur ve pH aside döner. Deskuame epitel hücrelerinden oluşan fizyolojik bir lökore, servikal mukus gelişir. Bunun için perimenarşyal başlangıçlı berrak, beyaz akıntıların fizyolojik olabileceği unutulmamalıdır. Göğüs gelişiminin tek taraflı başlayıp, 6 ay sonra da diğerinin gelişmemesi durumunda meme dokusunda östrojen duyarsızlığı veya geçirilmiş bir travma düşünülmelidir (7,15,18).

Kızlar ve erkekler için Tanner sınıflandırılması gösterilmiştir (Şekil 2a ve 2b).

Adolesanlarda Psikososyal Gelişim ve Risk Faktörleri

ERKEN ADOLESAN

12 – 14 yaşlar arasındaki bir dönemdir.

Hızlı büyüme ve cinsel gelişmeye aynı hızla psikososyal gelişim ayak uyduramaz.

Egoları artar, gerçekçi olmayan istemlerde bulunurlar.

Kendilerini aileden mümkün olduğu kadar soyutlamaya çalışırlar.

Duygu ve davranışlarında yorum ve ifade biçimlerinde aşırıdır.

1 – 3 yaş çocukluğundan sonra ikinci ayrışma ve bireyselleşme dönemidir.

Somut düşünce dönemini aşabilmiş, geleceği soyut olarak kavramış değildirlir.

Cinsellik konusunda ilgileri artmış olmakla beraber, aynı cinsleri ile arkadaşlık ederler.

Ailede ise, gençlerin arkadaş grubu oluşturma durumu, ailenin reddi, sorumsuzca davranışlar gibi algılanır.

ORTA ADOLESAN

15 –18 yaşlar arası süren bir dönemdir.

Hızlı pubertal gelişmenin yavaşlaması, gencin bedenine alışması dönemidir.

Gençlerin % 30-50 'si soyut düşünce yeteneğini kazanırlar.

Arkadaş grubu ile daha bütünleşme, karşı cinse ilgi artar. Seksüel kimlik oluşur.

Düşünme ve davranışlarını daha iyi değerlendirme, pişmanlık veya utanç, güvensizlik veya çekingenlik duygularına neden olabilir.

Ailede ise, otoriter tutuma karşı davranışlar karşısında öfke ve cezalandırma, adolesanın gençliğine ve enerjik yapısına karşı duyulan kıskançlık ve kızgınlık.

GEÇ ADOLESAN

18 yaştan sonra

Büyüme ve cinsel gelişmenin tamamlanması ile bu konudaki endişeler sona ermiştir.

Kimlik bulgusu; seksüel kimliğe, mesleki ve sosyal kimliğin eklenmesi ile tamamlanır.

Ben – merkezilik azalmış, yakınlarını ve başkalarını daha çok düşünmeye başlamıştır.

Sosyal ilişkiler, arkadaş grubundan kişisel ilişkilere yönelmiştir.

Soyut düşünce yeteneğinin gelişmesi ve gelecekle ilgili daha realistik hedefler belirleme.

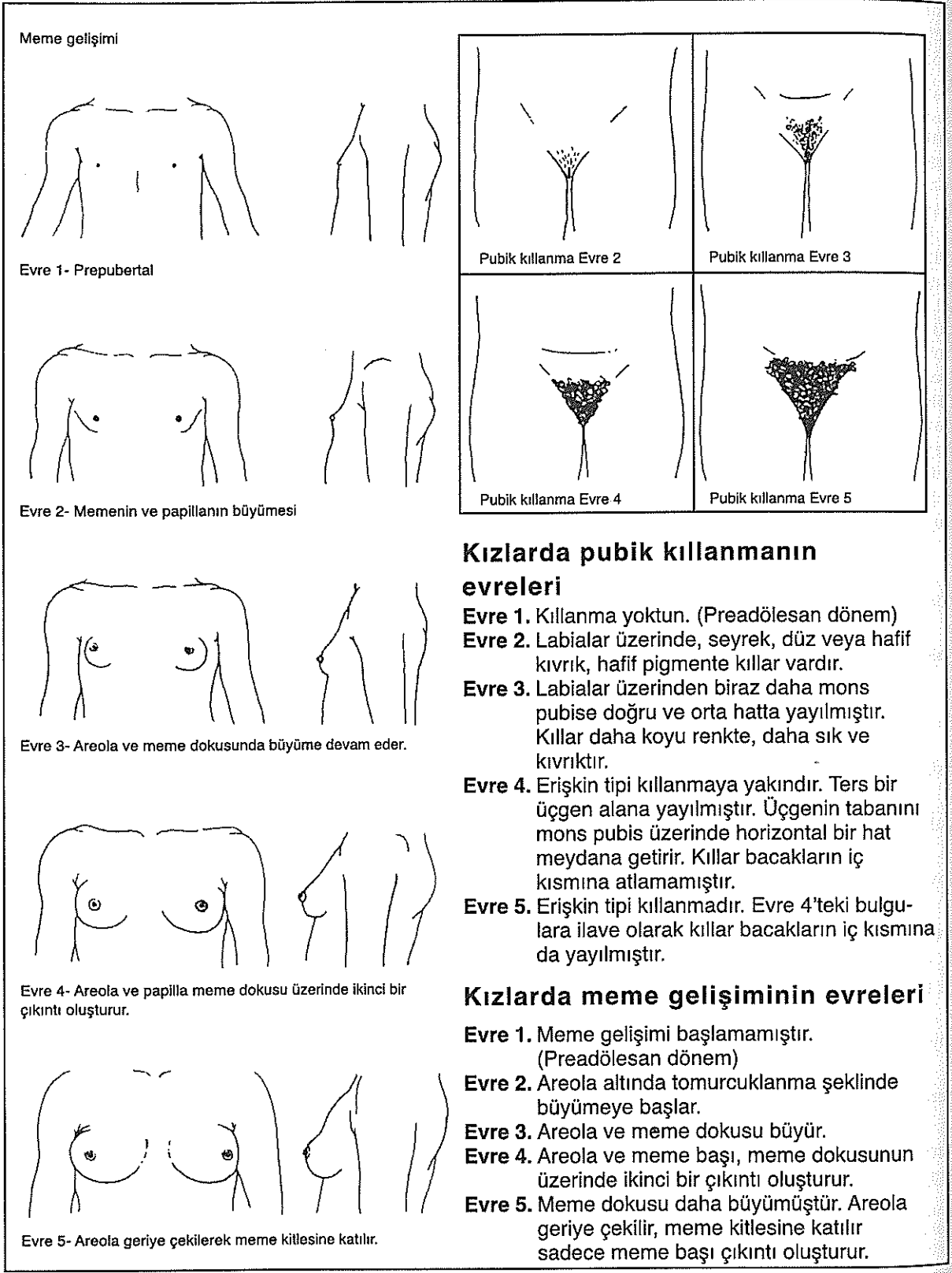
Büyüklerden yardım isteme ve akıl danışmadan rahatsızlık duymama

Ailede ise, adolesanın meslek edinip kendini geçindirecek duruma gelmesi, okuma yolunu seçip evden uzaklaşması " Boş Yuva Sendromu" oluşturacaktır.

Psikososyal Davranışların Değerlendirilmesi

Adolesan psikososyal değerlendirmeden geçerken mutlaka risk faktörleri göz önünde tutulmalıdır. Adolesanların risk altında olduğunu gösteren erken belirtiler şöyle sıralanabilir:

- 1- Okul başarısında düşme
- 2- Aşırı okul devamsızlığı veya derslere girmeme
- 3- Sık veya sürekli psikosomatik yakınmalar
- 4- Uyku veya yemek yeme alışkanlıklarında düzensizlikler
- 5- Dikkatini toplama güçlüğü veya sürekli sıkılma
- 6- Depresyon , aşırı stres veya anksiyete bulguları da belirtileri
- 7- Arkadaş veya aileden uzaklaşma ya da yeni bir arkadaş grubuna girme
- 8- Alışılmamış derecede şiddet veya isyan ifade eden davranışlar ya da temel kişilik değişikliği
- 9- Aile içi ilişkilerde bozukluk (ebeveynler arası çatışma, ebeveyn/adolesan çatışması, boşanma/ayrı yaşama, alkolizm)
- 10- Cinsel davranış



Şekil 2a: Kızlar için Tanner sınıflandırılması

Erkeklerde pubik kıllanmanın evreleri

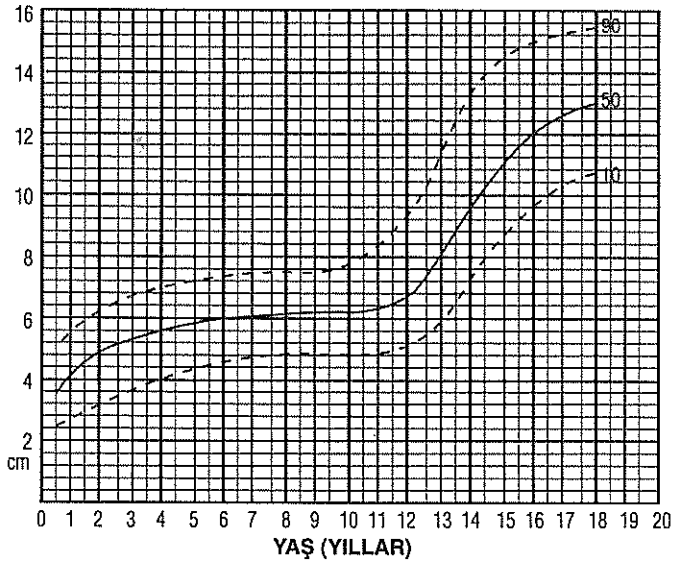
- Evre 1.** Pubik kıllanma yoktur. (Preadölesan dönem)
Evre 2. Penis tabanında seyrek, düz veya hafif kıvrık, hafif pigmente kıllar vardır.
Evre 3. Kıllar pubise doğru yayılır, daha koyu renkte, daha sık ve kıvrıktır.
Evre 4. Erişkin tipi kıllanmaya yakındır. Kıllar bacağıın iç kısmına atlamamıştır.
Evre 5. Erişkin tipi kıllanmadır. Evre 4'teki bulgulara ilave olarak kıllar bacağıın iç kısmına da yayılmıştır.

Erkeklerde penis ve testislerin gelişimi

- Evre 1.** Penis, skrotum ve testislerde büyüme başlamamıştır. (Preadölesan dönem)
Evre 2. Skrotum ve testislerde büyüme başlar. Skrotum cilt rengi koyulaşır. Peniste henüz büyüme yoktur.
Evre 3. Penis uzamaya ve kalınlaşmaya başlar, skrotum ve testisler büyümeye devam eder.
Evre 4. Glansın büyümesi ve kalınlaşması ile penisin büyüklüğü artar, skrotum cildi daha da koyulaşır.
Evre 5. Testisler, skrotum ve penis erişkin erkek boyutundadır.

Uzatılmış Penis Boyu

Pubo-penil cilt bileşkesinden glans ucuna kadar ölçülür. (Schonfeld and Beebe, *J. of Urology* 48, 759-777, 1942).



Şekil 2b: Erkekler için Tanner sınıflandırılması

- 11- Yasalara karşı gelme
12- İntihar düşüncesi veya ölümle ilgili konulara aşırı ilgi

13- İlaç ve alkol kullanımı

14- Evden kaçma

Bir veya birden fazla risk faktörü tespit edildiğinde mutlaka psikolog ve psikiyatrist düzeyinde konsültanlık hizmeti istenmelidir (1,19).

KAYNAKLAR

- Kaplan DW, Katheen AM. Adolescence. In: Hathaway WE, Grootuis JR, Hay WW; Paisey JW (eds). Current Pediatrics Diagnosis and Treatment Vol I (10th ed) New York: Appleton Lange, 1991:216-27; 728-57.
- Kınık E. Adolesan hastaya yaklaşım. Katkı 2000; 21: 713-9.
- Beach RK. Priority Health Behaviors in Adolescents. Health Promotion in the Clinical Setting. Adolescent Health Update, 1991,3:1-7.
- Elster AB, Kuznets NJ. AMA Guidelines for Adolescent Preventive Services. Recommendations and Rationale. Williams and Wilkins, Philadelphia, 1994.
- Green M. (Ed) Bright Future – Guidelines for health supervision of infants, children, and adolescents. National Center for Education in Maternal and Child Health. Arlington VA 1994, 2nd edition 2000.
- Emans SJ. Preventive Health Care for Teens. Guidelines for Adolescent Preventive Services (GAPS) and Bright Futures. Adolescent Medicine 2000, 1-11.
- Barnes HV. Physical growth and development during puberty. Med Clin North Am. 1975;1305-17.
- Tanner JM, Davies PSW. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. J Pediatr 1985;107:317-25.
- Mazur T, Clopper RR. Pubertal disorders psychology and clinical management. Endocrinol Metab Clin North Am 1991;20:211-27.
- AMA. GAPS Implementation and Resource Manual. 1995.
- AMA. Clinical Evaluation and Management Handbook. 1995.
- Knishkowsky B, Palti H. GAPS (AMA Guidelines for Adolescent Preventive Services) Where are the GAPS? Arch Pediatr Adolesc Med 1997; 151(2):123-8.
- AMA, Guidelines for Adolescent Preventive Services (GAPS). Department of Adolescent Health, AMA, 1993 (312-464-5570, single copies free)
- Tanner JM. Growth at Adolescence. Oxford: Blackwell;1962:1-54.
- Gallagher JR, Heald FP, Garell DC. Medical Care of the Adolescent (3rd ed).New York: Appleton-Century-Crofts;1976.
- Cara JF. Growth hormone in Adolescence. Endocrinol Metab Clin North Am 1993;3:533-45.
- Prader A. Pubertal Growth. Acta Pediatr Jpn 1992;34:222-35.
- Wheeler MD. Physical changes of puberty. Endocrinol Metab Clin North Am 1991;1:1-14
- Çuhadaroğlu F. Adolesansda Psikolojik Gelişim Özellikleri. Katkı 1996; 17:783-8.

Gut

Dr. Zeynep Özbalkan¹, Dr. İhsan Ertenli²

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

Gut, antik çağlardan beri "kralların hastalığı, hastalıkların kralı" olarak bilinen bir hastalıktır. Gut hakkında ilk bilgiler Babilon'a kadar gider. İlk tanımlama Hipokrat tarafından yapılmıştır. Gut (zehirli nokta) ilk defa bu hastalık için 15. yy. da kullanılmaya başlanmıştır. Sydenham 1683 yılında ilk modern tanımlamasını yapmıştır. 19. yy. da Garrod ürik asit ile olan ilişkisini göstermiştir. Sidney Smith hastalıkların indeksini yaparken gut için "gutum varken kendimi göz küreklerimin üzerinde yürüyor gibi hissediyorum" demiştir. Garrod aynı zamanda gut kliniğinin düzensizliğinden de bahsetmiştir. Tanımlamalarında "dalgalanan gut", "atonik gut", "baskılanmış gut" gibi terimlere yer vermiştir. Celsus zamanından beri zenginlerin hastalığı olarak bilinen gut romatolojinin başarılarından biridir. Hastalık hem tedavi edilebilir, hem de atak oluşumu engellenebilir. Ancak kısa süreli de olsa kişinin fonksiyon kaybına ve iş kısıtlamasına neden olabilir.

Gut, ürat (mono sodyum ürat) kristallerinin eklemde toplanmasının neden olduğu bir klinik tablodur. Eklemde akut inflamatuvar yanıt oluştururken kıkırdak gibi yumuşak dokularda toplanması inflamatuvar yanıtı neden olmayabilir.

Klinikte kendini pek çok vakada ani başlayan periferik eklem yerleşimli monoartrit ile gösterir. Kendiliğinden gerileyip sonra tekrar ortaya çıkabilir. 10 yıllık bir süreden sonra eklem, tendon ve bursalarda tofus gelişebilir. Gut ile beraber hiperürisem görülebilir ancak artrit atağı olmadan görülen asemptomatik hiperürisemi bir hastalık değildir.

Yapılan çalışmalarda Amerika'da 13,6/1000 erkekte, 6,4/1000 kadında görülmektedir. Genelde yetişkin erkeklerin hastalığıdır. En fazla görüldüğü yaşlar 50-60 yaş civarıdır. 30 yaş altındaki erkeklerde, premenopozal kadınlarda ve çocuklarda nadirdir.

Son yıllarda mevsimsel görülme sıklığı ve lunar siklus üzerinde çalışmalar yapılmaktadır.

Tipik olarak 4 aşamadan geçerek klinik seyreder.

- 1- asemptomatik hiperürisemi
- 2- akut gut artriti
- 3- interkritik dönem(ara dönem) akut ataklar arasındaki intervaller
- 4- kronik toföz gut

Kabul gören gut tanı kriterleri arasında eklem sıvısında ürat kristallerini göstermek, tofus kliniği ve yükselen serum ürik asit seviyesi bulunmaktadır. Erkeklerde yaşla ürik asit seviyesi yükselir. Pubertede 3,5 mg/dl olan ürik asit seviyesi yaşla 4,5 mg/dl kadar çıkar. Kadınlarda östrojenin ürik asit atılımını renal düzeyde artırdığı düşünülmektedir. Bu yüzden premenopozal kadınlarda gut çok fazla görülmemektedir. Post menopozal kadınlarda NSAİİ ve diüretik kullanımı ürat seviyelerini artırmaktadır. %40 vakada serum ürik asit seviyesi normal olabilir ve erişkin nüfusta hiperürisemi sıklığı %5 kadardır. Ancak gut asemptomatik hiperürisemik bireylerin 1/4'ünde görülür.

Basit ve üniform olması için "ürat" terimi "ürik asit" yerine kullanılır. Çünkü fizyolojik pH da %99 molekül ürat formundadır. Sadece idrar yollarının bir kısmında pH 5.7 indiği için moleküllerin çoğu ürik asit formuna dönüşür, bunun nedeni de ürik asit kristallerinin çözülebilirliğine duyulan ihtiyaçtır.

Patogenezi:

Ürik asit, pürin bileşiklerinin son ürünüdür. Bir atık üründür, fizyolojik rolü yoktur. Monosodyumürat 37°C derecede 6,7mg/dl dek çözülebilir. Eğer kanda çözünürlüğü 8 mg/dl veya üzerine çıkılmaya başlarsa dokularda çökmeye başlar. Farklı genetik ve çevresel faktörler ürik asit oluşumunu ve taşınmasını ve

yıkımını düzenler. Serum ürat konsantrasyonunu düzenleyen çevresel faktörler içinde vücut ağırlığı, diyet, sosyal sınıf, yaşam alışkanlıkları, cıva düzeyi yer almaktadır. %20 kadar hastada ailevi Gut bulunur. Gut hastalarının ailelerinde %25 oranında hiperürisemi görülebilir. Pürin sentezinde 5- fosforibozil-pirofosfat'a bağlanan glutaminden, inosinik asit, inosin, hipoksantin, ve ksantin üzerinden ürik asit oluşur. Vücuttaki ürat havuzunun 2/3 ü günlük olarak dönüşür. 3/4'ü renal yolla 1/4'ü GIS yolu ile atılır. Renal atılımda, glomerülden %100 filtrasyon, proximal tübülde %98 reabsorbsiyon, %50 tübüler sekresyon, %40-45 tübüler reabsorbsiyon, %5-10 ekstraksiyon gerçekleşir. Üricase enzimi ürik asiti daha suda çözülebilen allantoina çevirir. Böylece ürik asit toplanması da engellenmiş olur. GIS den atılımda barsakta ürat oksidasyona uğrayarak atılır. Serum ürik asit konsantrasyonunda artış ya fazla yapıma , ya da az atılıma bağlı olur.

Normal bir erkekte pürin- free diyet ile 24 saatte 600 mg ürik asit atılımı olur. 800mg/24 saat ten fazla ürat atılımı, fazla yapımı gösterir. Yapım ya nükleik asit dönüşümünün fazla arttığı, myeloproliferatif , lenfoproliferatif hastalıklarda , hemolitik anemi, paget hastalığı, psöriasisde görülür; ya da bazı hastalarda da ürik asit sentez enzimi fosforibozilpirofosfat sentetazın artmış aktivitesi veya yıkım enzimi olan hipoksantin guanin fosforibozil transferazın (HGFRT)azalmış aktivitesi görülür. HGFRT enziminin azalmasının prototipi Lesch Nyhan sendromudur. Bu olgularda ürik asit seviyeleri doğumdan itibaren artmaya başlar. Çocuklukta gut geçirirler, ve erken yaşta renal yetmezlikten kaybedilirler. Korea atetoz, spastisite, mental ve gelişme geriliği eşlik eden bulgulardır.

İkinci eşlik eden mekanizma ürik asit atılımında azalmadır. %90 hastada gut az atılım sonucu oluşur. Renal kan akımının azalması, Ürat atılımının azalması, kronik böbrek yetmezliği durumlarında hiperürisemi ortaya çıkar. Ancak az bir kısmında gut gelişir. Bazı ilaçlar ürik asit tübüler sekresyonunu azaltarak hiperürisemiye neden olabilirler. Diüretikler, ekstraselüler sıvıyı azaltır ve tübülüsler etki ederek hiperürisemi yapar. Aspirin ve diğer salisilatlar analjezik dozda (2-3gr/gün) atılımı azaltır. Antinflatuar dozda (4 gr üzeri) artırırlar. Diabetik ketoasidoz , açlık, laktik asidoz alkalizm, ürik asit atılımını azaltırlar. Asidozda β hidroksi bütirik asit ile etkileşerek atılım azalır. Cıdalarla fazla alımda hiperürisemi yapabilir. Ürat kristalleri santral sinir sistemi dışında her yere çökebilir. Vücut ısısı ürik asit çözülebilirliği için önemlidir. Bu da neden artrit periferik eklemlerde daha fazla görüldüğünü açıklar.

Travmayı takiben gut atağı gelişimi proteoglikan yıkımına bağlanmıştır. Normalde proteoglikanlar

üratın dokuya çökmesini engeller. Ancak dokuda proteoglikan havuzunda azalma olduğu durumlarda ki travma bir nedenidir ürat kristallerinde çökme olur. Akut alevlenmeler sırasında sinovial sıvıda görülen ürat kristalleri sinovial tofuslerden serbestleşebilirse de denova da oluşabilir. Anti-hiperürisemik ilaçlar akut atakta verildiğinde bu kristallerin tofusden serbestleşmesini artırıp olayı aktive edebilir.

Patolojik incelemede Tofüs monosodyum ürat kristallerinin yabancı cisim olarak algılanması ile oluşan bir granülomatöz iltihaptır. Çevrede dev hücreler, fibrosis ve kronik inflamasyon vardır. Ürat kristalleri normal eklemlerde de akut inflamasyon geliştirebilirler. Kristallerin ortamda bulunmasına bağlı arashidonik asitin lipooksijenaz metabolitleri , lizozomal proteazlar, IL-1, IL-6, IL-8, TNF α gibi stokinler, ve C5a bradikinin kalikrein gibi mediatörler, nötrofil, sinoviosit ve monosit makrofajlardan salınır. Non spesifik sinyal ileti mekanizmaları membran G proteini , kalsiyum mobilizasyonu, ve tirozin kinaz aktive olur. Akut gut artritinde patolojik olayları nötrofil göçü başlatır. Kolşisin bu aşamada nötrofil adhezyonunu engellediği için önemli rol oynar. IL-1 , IL-6, TNF α gibi mediyatörler ateş lökositoz ve akut faz yanıtından sorumludurlar.

Klinik Bulgular:

1. Aseptomatik Hiperürisemi: Hiperürisemi serum ürat konsantrasyonunun erkeklerde 7mg/dl , kadınlarda 6mg/dl nin üzerinde olması durumudur. Ürat atılımında azalma üretiminde artmadan daha önemli bir faktördür. Ürat seviyesi arttıkça gut gelişme riski de artar. Aseptomatik hiperüriseminin böbrek üzerinde etkisi olabilir, ancak klinik bulgular yoktur. Hipertansiyon, obesite, hiperlipidemi, ve hiperinsülinemi hiperürisemi ile beraber olabilir. Hematolojik malignensilerle bağlı radyoterapi veya kemoterapi verilmiyorsa ürat azaltıcı tedavi önerilmez. Diyet egzersiz, kilo verme , alkol tüketimini azaltma önerilir. Ürat azaltıcı ilaçlar gut atağı gelişmeden önerilmez.

2. Akut Gut Artriti: %75-90 alt ekstremitte monoartriti olarak başlar, tekrarlayıcıdır. %50 I. metatarsofalangeallerde (MTF) görülür (podogra). Bunun dışında ayak bileği , intertarsal eklemler , topuk, diz, el bilek, dirsek eklemlerinde de artrit gelişebilir. Ağrı çok şiddetlidir. Artrit genelde gece sabaha karşı başlar. Tutulan eklemler koyu kırmızı- vişne rengidir. Eklemin etrafında selülit erizipel bulgusu olabilir. Öyküde travma , alkol, diüretik kullanımı, ameliyat, hızlı kilo verme, enfeksiyon sorgulanmalıdır. Genelde erkeklerde görülür. Kendi kendini sınırlar. 2- 15 gün arasında geçer. Halsizlik, üşüme gibi genel belirtileri vardır. Kolşisine dramatik yanıt verir.

3. İnterkritik Dönem: Atak sonrası interkritik dönem denen ara döneme girilir. %70 hasta 6 ay 2 yıl arası tekrar atak geçirir. Hastalık eskidikçe ataklar arası kısalmaya başlar. Poliartiküler bulgular eşlik eder. Kronik poliartiküler form romatoid artrit ile karışabilir. Farkı el fonksiyonlarının devam etmesidir.

4. Kronik Gut : Kronik gut aşamasında tekrarlayan oligo veya poliartiküler ataklar vardır. Asimetriktir, deformite bırakabilir. Romatoid artrit ile karışabilir. Tendon, kıkırdak ve bursalarda tofusler gelişir. Kulak kepçesi, parmaklar, avuç içleri, dirsek, aşil tendonu, olekranon bursasında en fazla görülürler. Ağrısızdırlar ancak eklemde şekil bozukluğu yaparlar. Cilde ülsere olurlarsa sarı beyaz akıntı görülür. Tofüs üzerine bir lam bastırıldığında sarı ise sebace kist , beyaz ise tofus, rengi değişmiyor ise kıkırdaktır. Antiürisemik ilaçlar ile küçülürler. Bu evrede böbreklerde urat taşları oluşabilir ve buna bağlı kronik böbrek yetmezliğine gidiş olabilir.

5. Atipik Gut: %3-6 hastada 25 yaş öncesi ilk atak görülebilir. Aile öyküsü pozitifdir. Antihiperürisemik tedavi gerekir. Aşkar gut atağı çıkması 6 ay-4 yılı bulabilir. Beraberinde kullanılan diğer ilaçlar nedeni ile klinik hafif geçer. Premenopozal kadınlarda gut atağı geliştiğinde ailevi hiperürisemik nefropati ve X e bağlı pürin metabolizma defekti araştırılmalıdır. Ataklar arası salınan ACTH , ürikozürük etki ile serum ürik asitini düşürebilir. Alkol, aspirin, steroid ve kumadin ürik asit seviyesini düşürebilir. Bu hastalarda atak olsa bile serum ürik asit seviyesi normaldir.

Laboratuvar:

Akut gut artriti sırasında Eritrosit sedimentasyon hızı artar, beyaz küre artar, C-reaktif protein artar, plazma vizkozite artışı görülebilir. Kan ürik asit seviyesi bakılır. 7mg/dl üzerindeki değerler hiperürisemi gösterir. Alınan serum örneğinin aç karnına alınması ve fazla bekletilmeden çalışılması gerekir. Yoksa ürik asit eritrositlere geçer. Kafein, C vitamini, Parasetamol ölçümlerin bozulmasına yol açar. Ürikaz metodu enzimatik olarak ürik asidi ölçer. Daha spesifik otoanalitik metot ise Na fungustat ile urat redüksiyonudur. 1 mg ve üstü artışlarda yol gösterir. 24 saatlik idrarda atılan ürik asit miktarı tedavi tercihi açısından önemlidir.

Sinovial sıvı incelenmesi en önemlisidir. 1000-50000/mm³ hücre görülebilir, polarize mikroskopla negatif kırılma veren nötrofiller tarafından fagosite edilmiş urat kristalleri görülebilir. Gram boyama %78 sensitif , %100 spesifiktir. Islak preparat incelemesi ise %62,5 sensitiftir.

Serum ürik asit seviyelerini gösterme de son yıllarda geliştirilen yeni metotlar ise, tükrük bezi urat örneklemeye yöntemi ve saçta ürikas ile ürik asit

taşlarını göstermektir (saç ayda 10 mm. büyüdüğü için bir evvelki aya ait ürik asit seviyesi hakkında bilgi verir.).

Radyoloji:

Akut gut artritinde yumuşak doku şişliği görülür. Kronik tofus döneminde 3 önemli değişiklik vardır.

1. Yumuşak dokuda tofus varlığına uyan bölgede yuvarlak tümefaksiyonu
2. Epifiz bölgelerinde kistler (punch-out lezyonlar) ekleme yakın kemikte görülür.
3. Subkondral ve kortikal erozyonlar.

Radyolojik olarak üç formdan bahsedilebilir.

1. Yumuşak doku , tofus ve iri kistlerin olduğu klasik form
2. Osteoartroz bulgularının olduğu tofussüz form
3. Romatoid artrit ile karışabilen küçük kistik form.

Gut da osteoporoz olmaması da önemli bir bulgudur.

Gut; septik artrit, romatoid artrit , psödogut ve osteoartritten ayırt edilmelidir. Bunun için sinovial sıvı kültürü ve gra.n boyaması , ve patolojik olarak tofus / romatoid nodül ayırımı yapılmalı, direkt grafilerde kondrokalsinosis görülmeli, kolşisine dramatik yanıt izlenmeli ve akut faz cevabın yüksek oluşuna dikkat edilmelidir. Varsa böbrek taşları biyokimyasal analize gönderilmelidir.

Tedavi:

1. Asemptomatik Hiperürisemi dönemi: Bu dönemde hastalara yaşam tarzlarında değişiklik önerilmelidir. Pürinden fakir diyet verilmeli, alkol alımı azaltılmalı, ve düzenli egzersiz ile kilo kontrolü sağlanmalıdır. Pürinden zengin gıdalar: tüm et ve et ürünleri , deniz ürünleri , bira ve diğer alkoller, fasulye, bezelye, ıspanak, mercimek, karnıbahar, mantar, kuşkonmaz, yapay meyve sularında bulunmaktadır. Pürinden fakir gıdalar: pasta ve türevleri, süt, süt ürünleri, tereyağı, şeker, meyve ve diğer yeşil sebzelerdir.

2. Akut Gut Artriti Tedavisi: İnflamatuvar olayın durdurulması ve sebep olduğu şiddetli ağrının giderilmesi için ilk tercih edilen ilaç kolşisindir. Akut atakta, 1 mg oral başlangıç dozunu takiben 2 saatte bir 0.5 mg verilmesi uygundur. Total 8 mg doza ulaşıncaya veya hastada karın ağrısı ishal gelişince tedavi durdurulur. Uzun süreli kullanımda lökopeni, alopesi, miyopati, azospermi, deri döküntüleri ve nadiren B12 absorpsiyon azalmasına bağlı megaloblastik anemi görülebilir. IV kolşisin sistemik yan etkileri nedeni ile tercih edilmez. NSAİİ de hızlı

etkilidir. İndometasin, 150-300 mg/gün, naproksen 550-1100mg/gün, ve ibuprofen 1200-2400mg/gün gibi kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda birinin diğerine üstünlüğü yoktur.

3. İnterkritik Dönem: Amaç yeni atak oluşmasını engellemektir. Bunun için ilk tercih kolşisin 0.5 –1 mg dozudur. Ürat azaltıcı bir ilaç da verilebilir. Yine diyet çok önemlidir.

4. Kronik Tofüslü Gut: Bu dönemde diyet yanında ürat azaltıcı ilaçlardan ksantin oksidaz inhibitörü olan allopürinol, hipoksantin ve ksantinin ürik aside dönüşümünü engeller. Tedaviye 100mg/gün dozunda başlanıp, 2 haftada bir 100 mg artırılır; 300 mg/gün total doza kadar çıkılabilir. Kreatin klerensi 20 ml/dk kadar bu dozda kullanılabilir, ancak toksisite riski kreatinin klerensi düştükçe artar (agranülositoz, döküntü, vaskülit). Etkisi 2 saatte başlar. 1/4'ü değişmeden atılır. GIS yan etkileri aşırı duyarlılık reaksiyonları baş ağrısı ve baş dönmesi yapabilir. Jinekoma ve lökopeni gelişebilir.

Ürikozürük ilaçlar daha az tercih edilir. Üratın tübüler reabsorpsiyonunu engellerler. Bu amaçla probenesid, 250 mg/gün başlanıp, 1-1.5gr/güne kadar çıkılabilir. Dokularda birikir, ürat ve tofusü mobilize ettiğine inanılır. Böbrek yetmezliği olanlarda, ürat taşı olanlarda ve 24 saatlik idrarda 900mg/gün ürik asit atılımı olanlarda kullanılmamalıdır. Beraberinde diürez ve gerekiyorsa Sodyum bikarbonat verilerek tübüllerde ürat çökmesi engellenmelidir. Sülfon pirazon da tübüllerden ürik asit geri emilimini engeller. Günde 200-400 mg başlanıp doz artırılabilir.

Bazen büyük ve yerleşim yeri nedeni ile hastaya sıkıntı veren tofusler cerrahi olarak çıkarılabilirler.

Prognoz:

Uygun tedavi ile gutun prognozu çok iyidir. Hastaların yaşam kalitesi etkilenmez; ancak uygun tedavi planlanamaz veya zamanında uygulanmazsa kronik deformiteli bir artrit ve böbrek yetmezliği gelişebilir.

KAYNAKLAR

- 1- Ryan LM, Terkeltau RA, Edwards NL, et al. Crystal arthropaties. In: primer on the rheumatic disease. Eds. Klippel JH. Arthritis foundation, Atlanta 1997: 226-43.
- 2- Wyngaarden JB. Gout. In: Cecil: Textbook of Medicine Eds. Wyngaarden and Smith. Saunders, Philadelphia 1992: 1107-15
- 3- Becker M. Clinical gout and the pathogenesis of hyperuricemia. In: Arthritis and Allied Conditions Eds. Koopman W. Lippincot Williams and Wilkins, Philadelphia 2001. 2281-313.
- 4- Lawrens ES. Management of hyperuricemia. In: Arthritis and Allied Conditions Eds. Koopman W. Lippincot Williams and Wilkins, Philadelphia 2001. 2314-28.
- 5- Emmerson TB. The management of gout. New Eng J Med 1996; 334: 445-51.
- 6- Bynum B. Irregular gout. The Lancet 2000; 356: 9. 948.
- 7- Doornum S, Ryan P. Clinical manifestations of gout and their management. MJA 2000; 172 493-97.
- 8- Pittman J, Bross M. Diagnosis and management of gout. Am Fam Phys 1999; 59(7): 1799-05.
- 9- Schlesinger N, Baker D, Schumacher R. How well have diagnostic tests and therapies for gout been evaluated. Curr Opin Rheumatol 1999; 11(5): 441-5.
- 10- Mikulecky M, Rovensky J. Gout attacks and lunar cycle. Medical hypotesis 2000; 55(1): 24-5.
- 11- Hill J. Gout: Its causes, symptoms and treatment. Nursing times 1999 ; 95(47): 48-9.
- 12- Li-Yu J, Clayburne G, Sieck M, et al. Treatment of chronic gout. Can we determine when urate stores are depleted enough to prevent attacks of gout? J Rheumatol 2001; 28.3: 577-80.

İmmünonütrisyon

Dr. Turgay Coşkun

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

Son on yılda sağlıklı olma ve hastalık durumları ile beslenme arasındaki ilişkiye ait bilgilerimizde önemli gelişmeler olmuştur. Bu gelişmeye karşın 21. yüzyıla adım attığımız şu sırada hastaneye yatan hastaların %40'ında malnütrisyon bulunmaktadır. Malnütrisyonun durumu kritik ve özellikle de cerrahi girişimde bulunulmuş hastalardaki kas işlevlerinin azalması, immün yanıtın ve yara iyileşmesinin bozulması, postoperatif morbidite ve mortalitenin artması şeklindeki olumsuz etkileri de iyi bilinmektedir (1,2).

Gastrointestinal cerrahi uygulanan hastaların yaklaşık olarak üçte birinde orta derecede malnütrisyon saptanmaktadır (2). Malnütrisyon ve kilo kaybının hücre fizyolojisi ve organ fonksiyonlarında değişikliklere neden olduğu ve bu değişikliklerin özellikle cerrahi hastaları için çok önem taşıdığı iyi bilinmektedir (2). Malnütrisyonun immün yanıt üzerindeki olumsuz etkileri travma, sepsis ve cerrahi girişim gibi eşlik eden durumlarda daha da artırılır (1). Travma, yanıklar ve büyük cerrahi girişimler hastaları jeneralize bir immünoşüpresyon tablosu içine sokar (3). Bu nedenle, cerrahi hastalarda beslenme durumunun düzeltilmesi ve kilo kaybının önlenmesi için girişimlerde bulunulmalıdır. Bütün bu değişikliklerin klinik yansımaları: ventilatöre uzun süre bağlanma, yoğun bakım ünitelerinde uzun süre kalma ve nozokomial enfeksiyon riskinin artmasıdır. Enfeksiyonlar yoğun bakımdaki hastalarda önemli bir mortalite nedenidir ve yakın gözlem ve antibiyotik tedavisine rağmen hastalarda komplikasyonlar ve enfeksiyonlar gelişir septik şok ve çoklu organ yetmezliği ile sonuçlanır(4).

Primer hastalıkları ne olursa olsun, hastalara yeterli beslenme desteği verilebilmesi önemlidir. Hastalık nedeniyle besin öğelerine gereksinim; eşlik

eden ateş, kusma ve ishal nedeniyle de kayıplar artmıştır. Yeterli beslenme desteği verilememesi halinde enfeksiyonlara karşı direnç azalmakta, enfeksiyonlar daha ağır ve uzun geçirilmektedir. Kötü beslenme, enfeksiyon kısır döngüsü bazen ölümle sonuçlanabilmektedir (5).

Malnütrisyonun enfeksiyonlara karşı direnci düşürdüğü çok eski yıllardan beri bilinmektedir. Malnütrisyonlu hastalarda gecikmiş hipersensitivite yanıtının azalmış olduğunun saptanması, bunun beslenme durumu değerlendirilmesinde bir test olarak kullanılmasına olanak sağlamıştır (6-8). Malnütrisyon daha çok T hücreli aracılıklı işlevleri olumsuz yönde etkilemektedir. Malnütrisyonlu hastalarda görülen immünolojik bozukluklara "NAIDS" (nutritionally acquired immune deficiency syndromes) adı verilmektedir. Genelde malnütrisyonu düzeltmeye yönelik girişimlerle immün fonksiyonlardaki bozukluklar da düzeltilmektedir (8).

Ağır sepsisi veya sepsis sendromu olan hastalarda akut malnütrisyon olmadan da immünoşüpresif değişiklikler görülebilir. Enteral veya parenteral beslenme desteği ile hastaların kilo kaybetmesi önlenebilirse de mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde azaltmak her zaman mümkün olmayabilir. Yakın zamana kadar bu hastalarda beslenme desteğinin temel hedefi vücut hücre kitlesinin korunması olmuştur. Ancak travma, sepsis, cerrahi girişim, kanser ve yanıklı hastalarda mortalite ve morbiditeyi arttıran başlıca faktörlerden birinin immün fonksiyonlardaki değişikliklere neden olduğu anlaşılmaya başlamıştır (9,10). Uzun süre ağızdan beslenemeyen hastalarda gastrointestinal sistemde atrofi gelişir, lenfoid dokudaki atrofi de buna eşlik eder ve geçirgenlik artar. Mikroorganizmalar veya antijenik yapıları barsak duvarından kolayca sistemik dolaşıma geçerler (translokasyon). Makrofajlar stimüle

olur, sitokinler interlökin-1, interlökin-2 (IL-1, 2) ve tümör nekrotizan faktör (TNF) salınmaya başlar ve hipermetabolik bir durum ortaya çıkar. Sitokinler hipoksi ve çoklu organ işlev bozukluklarına neden olurlar (10-12).

Bu nedenle, ağır stress altındaki bu hastalarda klinik gidişi olumlu yönde etkileyebilecek bir beslenme şekline gereksinim vardır. Kritik şekilde hasta olanlarda bazı temel besin öğelerinin yeterli miktarlarda verilebildiği takdirde böylesi etkilerinin olduğunun gösterilmesi bu yönde daha çok araştırma yapılmasını cesaretlendirmiştir. Beslenme vücut hücre kütlelerinin devamlılığı için enerji ve nitrojen sağlanması olarak düşünülür. Oysa son çalışmalar beslenmenin hücre işlevleri bu arada immün fonksiyonların düzenlenmesinde de rolü olduğuna işaret etmektedir (13). Glisin, glutamin, arjinin, nükleotidler ve ω 3 yağ asitlerinin immün düzenleyici etkilerinin olduğu saptanmıştır. Günümüzde protein, karbohidrat ve yağların yanısıra sadece besleyici olmayıp immüniteyi düzenleyen besin öğelerinin varlığı araştırılmaktadır (1).

Yüksek miktarlarda arjinin, ω -3 yağ asitleri, nükleik asitler ve glutamin içeren özel enteral diyetler geliştirilmiştir. Bütün bu besin öğeleri konakçının immün yanıtını korumakta ya da güçlendirmekte ve/veya abartılı ve zararlı enflamatuvar yanıtı baskılamaktadır (14-16). Buna "immünonütrisyona" (nütrisyona farmakoloji, nütrisyona immünoloji, hedeflenmiş nütrisyona), immün fonksiyonları modüle eden besin öğelerine de "immünonütrientler" denilmektedir. Immünonütrientler nükleik asit metabolizmasını, protein metabolizmasını ve diğer bazı spesifik konakçı mekanizmalarını etkileyerek immün fonksiyonlarda değişiklikler meydana getirirler. Arjinin, glutamin, omega-3 yağ asitleri, nükleotidler, çinko, A, C ve E vitaminleri immünonütrientler arasında önemli olanlardır (9,17-21). İlk kez 1980 yılında diyet içeriğinde yapılacak değişikliklerin yanıklı hastalarda immün fonksiyonları etkilediği ve hayatta kalma şansını arttırdığı bildirilmiştir (22,23). Diyetin sadece protein içeriğinin %15'den %23'e çıkarılması serum total proteini, transferrin, kompleman C3 komponenti, IgG ve opsonik indekste artmaya neden olmuştur (22).

Sistemik enflamatuvar yanıtın ortaya çıkmasında barsaklardaki bariyer fonksiyonunun ortadan kalkması sorumlu tutulmaktadır. Bu yönden barsaklardaki lenfoid doku önem taşımaktadır. Barsakların lenfoid dokusu Peyter plakları, apendiks mukozaya dağılmış lenfoid folliküllerden oluşmaktadır. Oral olarak verilen glutamin desteği Peyter plakları ve dalakta lenfosit sayısını arttırmakta, diğer

immünonütrientlerin de eklenmesi bu artışa katkıda bulunmamaktadır (13).

Renal transplant uygulanan hastalarda immünonütrisyona rejeksiyonu önlemekte ve hipertansiyona gibi komplikasyonların ortaya çıkmasını engellemektedir (24).

Baş-boyun kanseri olan hastalarda immün sistemin etkilenmesi sıklıkla görülür. Bu hastalara arjinin destekli enteral beslenme verildiğinde postoperatif immün yanıtı güçlendirmiştir (25).

Çalışmalar cerrahi girişimde bulunmuş ya da yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hastalarda immünonütrisyona enfeksiyöz komplikasyonların %70, hastanede kalma süresinin %20 azaltılabileceğini göstermektedir (16,21,22).

Immüniteyi güçlendirici beslenme rejimlerinin etkinliğini ortaya koyma amacı ile bunları standart enteral beslenme rejimleri ile karşılaştıran metaanalizler yapılmaktadır (1).

Birinci metaanalizde; sepsisi olan, malignansi nedeni ile ciddi abdominal cerrahi girişimde bulunmuş (çoğunluğu üst gastrointestinal sistem tümörü nedeni ile) ve ciddi travması olan 1009 hastanın sonuçları değerlendirilmiştir. Immün destekli enteral beslenme uygulanan hastalarda enfeksiyöz komplikasyon (yara yeri enfeksiyonu, pnömoni, intraabdominal abse, sepsis) oranı önemli derecede az bulunmuştur. Total olarak hastanede kalma sürelerinde 2.5 gün kadar bir azalma saptanmıştır (26).

İkinci bir metaanalizde de 12 çalışmadan 1482 hasta dahil edilmiştir. Enfeksiyon, hastanede kalma süresi, yoğun bakımda kalma süresi, ventilatöre bağlı kalma süresi ve mortalite karşılaştırılmıştır. Enfeksiyon gelişme riski, hastanede kalma ve ventilatöre bağlı kalma sürelerinde azalma saptanmıştır. Mortalite oranları her iki grupta farklı bulunmamıştır. Immünonütrisyona cerrahi hastalarda daha etkili olduğu saptanmıştır (27).

İMMÜNÖNÜTRİENTLER

Bazı besin öğeleri çeşitli immün fonksiyonları güçlendirerek özellikle postoperatif dönemdeki cerrahi hastalarda ve kritik derecede hastalarda olumlu etkiler yapmaktadır. Bazı besin öğeleri ise immün sistem aktivitesinde azalma ve baskılanmaya neden olur ki bu bazı durumlarda bazı hastaların yararına olan bir değişikliktir (1).

İMMÜN SİSTEMİ GÜÇLENDİREN BESİN ÖGELERİ

Cerrahi girişimin, kan transfüzyonu, ağrı, narkotik ve anestetik ajanların postoperatif dönemde konakçının müdafaa mekanizmalarını baskıladığı bilinmektedir. Immünosupresyon postoperatif

dönemde enfeksiyöz komplikasyonları artırır. Bu bakımdan bazı besin öğeleri ile immünitinin güçlendirilmesi önem taşımaktadır. Aşağıdaki besin öğeleri immün sistemi güçlendirici özelliklere sahiptir:

GLUTAMİN

L-glutamin vücutta bol miktarda bulunan nonesansiyel bir amino asittir. Cerrahi girişim, sepsis ve travma varlığında hücreler ve plazmada L-glutamin miktarı azalır. L-glutamindeki azalmanın derecesi ve hastadaki fatal gidiş arasında bağlantı vardır. Pürin ve pirimidin sentezi, lenfosit ve makrofaj fonksiyonları, gastrointestinal sistemin bütünlüğünün ve barrier fonksiyonunun devamlılığı için L-glutamin gereklidir. Gastrointestinal sistemde enterosit işlevlerini stimüle eder, gerek dolaşımdaki ve gerekse sabit immün hücrelerin işlevlerini etkiler. Hücre bölünmesi sırasında enerji kaynağı ve DNA ve RNA sentezi için nitrojen donörü olarak gerekli olan bir amino asittir (5,23,28).

Glutaminden zenginleştirilmiş beslenmenin ince barsak atrofisini azalttığı, gastrointestinal sistemde lenfoid atrofiyi önlediği, bakteriyel translokasyonu azalttığı ve gastrointestinal immün fonksiyonları düzelttiği gösterilmiştir. Yanık meydana getirilmiş deney hayvanlarında glutamin içeren diyet bakteriyel translokasyonu azaltmakta, transloke olabilen bakterilerin öldürülmesini kolaylaştırmakta ve glutamin almayan hastalara göre survivali uzatmaktadır (28). Enterositler üzerinde trofik etkisi vardır, böylece villöz atrofiyi önler. Safrada IgA konsantrasyonunu artırır, barsaklarda T ve B hücre popülasyonunu koruyarak translokasyonu azaltır. Endotel hücrelerini serbest radikallerin zararlı etkilerinden korur (10,11). Fizyolojik koşullarda ve postoperatif dönemde temel glutamin tüketim yeri barsaklardır. Glutaminin barsaklar üzerinde bazı etkileri vardır: abdominal irradiasyon sonrası bakteriyel translokasyonu azaltır, malnütrisyonlu sıçanlarda barsakların büyüme ve absorpsiyon kapasitesini, dirençli bakteriyel peritonitlerde bakterilerden klerensini artırır. Endotoksemili farelerin barsaklarında Peyer plaklarında lenfosit sayısı azalmakta glutamin desteği ile Peyer plaklarındaki bu değişiklikler önlenabilmektedir (29).

Kemik iliği transplantasyonu uygulanan ve glutamin içeren diyetle beslenen hastaların aynı miktar nitrojen ve kalori içeren standart diyetle beslenenlere göre nitrojen dengelerinin daha iyi, enfeksiyon oranlarının azalmış olduğu, mikrobiyal kolonizasyonun daha az olduğu ve hastanede kalma sürelerinin kısalmış olduğu saptanmıştır (28,30).

Glutamin postprandial olarak iskelet kasından salınan başlıca amino asittir (iskelet kası intraselüler

serbest amino asitlerinin %70'i) (11,23). Doğa kaslardan dolaşıma devamlı glutamin akışını garanti altına almıştır. Bu nedenle, iskelet kaslarını vücudun "glutamin infüzyon torbası" olarak düşünebiliriz (29).

Stresle ve elektif operasyonlardan sonra barsaklarda glutamin kullanımı artmaktadır. Bunun sonucu olarak plazma ve kaslarda glutamin düzeyi azalır. Plazma glutaminindeki azalma yoğun bakımdaki hastalarda katabolizmanın arttığı ve mortalitenin yüksek olacağı bir işarettir. Postoperatif dönemdeki hastalarda glutamin desteği ile nitrojen dengesinin düzeltilebileceği gösterilmiştir. Strese bağlı makrofaj aktivitesinin süpresyonunda glutamin konsantrasyonunun azalmasının rolü olduğu düşünülmektedir. Glutamin nonesansiyel bir amino asit olarak bilinmesine karşın stres durumlarında gereksinimin arttığı belirli şartlarda esansiyel olan bir amino asittir. Aralarında lenfosit ve makrofajların da bulunduğu immün hücreler için glutamin bir substrat ve/veya enerji kaynağıdır. İn vitro lenfosit farklılaşması için glutaminin gerekli olduğu gösterilmiştir (11).

Çözünürlüğü az ve ısı ile sterilizasyona dayanıksız olduğundan (ısı etkisi ile glutamin amonyak ve piroglutamik aside parçalanmaktadır) total parenteral nütrisyon sıvılarına daha önceleri glutamin katılmamakta idi. Glutaminin yararlı etkileri ortaya konulduktan sonra dipeptid şekilleri (glisin veya alaninle) total parenteral sıvılarına katılarak kullanılmaya başlanmıştır (11,31-33).

Kolesistektomi ve malign hastalık için cerrahi uygulanan hastalarda L-glutamin desteğinin nitrojen kaybını azalttığı görülmüştür. Aynı zamanda iskelet kası glutamin konsantrasyonunda da artma olmaktadır (1).

Kemoterapi almakta olan hastalarda glutamin desteği ile stomatit şiddeti ve süresi azaltılabilmektedir (1).

ARJİNİN

L-arjinin nonesansiyel bir amino asit olup stres varlığında (sepsis ve travma gibi) yariesansiyel duruma gelir. L-arjinin birçok metabolik olayda anahtar role sahiptir. Nitrik oksit, poliaminler, proteinler ve kreatinin sentezi için gereklidir (1).

Kollajen sentezini artırarak yara iyileşmesini kolaylaştırır (1,28). Deney hayvanlarında travma sonrası arjinin desteği ile T hücresi fonksiyon bozukluğunun azaldığı ve immünitinin güçlendiği gösterilmiştir. Total kalorisinin %2'sini karşılayacak şekilde arjinin destekli diyet alan yanıklı hastalarda mortalitenin azaldığı, gecikmiş hipersensitivite yanıtının düzeldiği bulunmuştur. Sıçanlara arjinin verildiğinde timusta selülarite ve ağırlık ve T hücresi

blastogenezi artmaktadır. Bu şekildeki destek postravmatik timus involusyonu ve T hücre supresyonunu azaltır. Timusu çıkarılmış farelere arjinin desteği verildiğinde T hücre sayısı artmakta, gecikmiş tip hipersensitivite cevabı güçlenmekte olup arjininin timusa bağlı olmayan etkisinin de olduğuna işaret etmektedir. Arjinin ve metabolitleri makrofaj ve polimorfonükleer lökositlerin işlev ve etkileşimi için gereklidir. Erişkin gönüllülere oral yolla 30 gr arjinin verildiğinde lenfositlerin blastojenik transformasyonunda artış olmaktadır. Arjininin T hücrelerinin üzerindeki interlökin (IL-2) reseptörlerini ve IL-2 yapımını arttırdığı gösterilmiştir (11,12,19-21,23,32,34-39).

Arjinin nitrik oksit yoluyla bakteri öldürme fonksiyonlarını da düzenler (10). Pütresin, spermin ve spermidin gibi büyüme faktörleri için de arjinin prekürsördür. Büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü, prolaktin ve insülin salınımını artırır. Bazı olumlu etkileri bu yolla, bazı etkileri de nitrik oksit üzerinden olabilir (1). Hücre büyüme ve bölünmesinde gerekli protein ve poliaminlerin prekürsörü olmasının da etkilerinin ortaya çıkmasında rolü vardır. Bu hormon ve büyüme faktörleri barsak mukozası üzerindeki etkileriyle bakterilerin translokasyonunu önlerler (10-12,20,23,32,34-36,38).

L-arjininin postoperatif nitrojen kaybını azalttığı (yaklaşık olarak %50) bundan 20 yıl kadar önce gösterilmiştir. L-arjininin bu etkisi nitrojen kaybının arttığı sepsis, yanık ve travmalı hastalarda çok önemlidir (2).

L-arjinin desteğinin erektil disfonksiyonu düzelttiği, Raynaud fenomeni hastalarda semptomatik düzelleme sağladığı ve mukosilier fonksiyonları düzelttiği gösterilmiştir. Bu etkilerini nitrik oksit üzerinden yaptığı düşünülmektedir (2).

Meme kanserli hastalarda L-arjinin desteğinin tümör metabolik aktivitesini artırarak neoadjuvan kemoterapi yanıtını güçlendirdiğini göstermiştir. Bu etkiyi açıklayan bir diğer mekanizma da L-arjininin nitrik oksit yoluyla tümör dokusundaki damarlarda vazodilatasyon sağlaması ve tümör dokusuna ulaşan sitotoksik ilaç konsantrasyonunu artırması olabilir (2).

Arjinin zararlı ve ekzajere enflamatuvar yanıtı baskılar. İnsan ve deney hayvanlarında yürütülen çalışmalar 5-12 g/1000 Kcal arjinin desteğinin T hücre aktivitesini arttırdığını göstermektedir (39).

NÜKLEOTİDLER

Nükleotidler nükleik asit öncüleri, fizyolojik mediatör, enzim komponenti ve hücresel enerji kaynağı olarak rol oynarlar. Nükleotidlerin yapısında nitrojen içeren bir baz, bir şeker (pentoz) ve bir ya

da birden fazla fosfat grubu vardır. Nitrojen içeren baz bir pürin ya da bir primidindir. Bir pürin ya da bir primidin bir pentoz ile oluşturduğu yapıya nükleozid denir. Pentoz ise riboz veya deoksiribozdur. Riboz ve deoksiriboz sırasıyla RNA ve DNA yapısına girerler (40).

Nükleotidler (NT) endojen olarak da sentezlenebildiklerinden esansiyel değildirler. Diyetle bulunan NT'nin immün sistemi, ince barsakların büyüme ve gelişmesini, lipid metabolizması ve hepatik fonksiyonları etkilediği bildirilmektedir. NT "yarı-esansiyel" ya da belli koşullarda esansiyel olabilen bir besin ögesi oldukları söylenebilir. Diyetle bulunmadığında belirli bir klinik tablo ortaya çıkmazken, endojen yapım yetersiz kaldığında diyetle alınan NT esansiyel özellik kazanmaktadır (40).

Diyette bulunan NT immün yanıtın devamlılığında rol oynar. Gerçek mekanizması bilinmemekle beraber, diyetle alınan NT'nin stimüle edilmiş lökositlerin kullanımına hazır NT havuzuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Prolifere olan lenfositlerin optimum fonksiyon görmeleri için NT desteğine gereksinimleri vardır (21,32,34-37,40-42).

Nükleik asit içeren bileşiklerin immüniteyi düzenlediği 30 yıl kadar önce hayvan deneyleri ile gösterilmiştir. Sentetik poliribonükleotidler geliştirilmeye başlanmıştır. Sentetik poliribonükleotidlerden poliadenilik poliüridilik asit (PAPU) deneylerde yaygın olarak kullanılmıştır. Sepsisi bulunan deney hayvanlarına sentetik poliribonükleotidler verildiğinde survival artmıştır (1).

Farelere NT içermeyen diyet yerine NT içeren diyet verildiğinde şu immün parametrelerde artma saptanmıştır: graft versus host hastalığı mortalitesi, allogeneik graft rejeksiyonu, gecikmiş deri hipersensitivitesi, alloantijen-induced lenfoproliferasyon, malnütrisyon ve açlığa bağlı gelişen immünoşüpresyonun geri dönüşümü, natural killer hücre aktivitesi ve makrofaj aktivasyonu, S. aureus ve C. albicans'a direnç, makrofaj fagositoz kapasitesi, dalak hücrelerinde IL-2 yapımı ve IL-2 reseptör ekspresyonu, T hücreleri bağımlı immünglobulin yapımı. Nükleotidler natural killer aktivite, makrofaj aktivitesini arttırmakta ve helper T-cell fonksiyonlarını düzenlemektedir. Gastrointestinal sistem atrofisini önlemekte, villus yüksekliğini, mukozal jejunal yaş ağırlığı, protein ve DNA içeriğini arttırmaktadır (28,42).

Nükleotid destekli mama ile beslenen çocuklarda H. influenza aşısından sonra antikor yanıtı anne sütü veya NT desteksiz mama ile beslenenlere göre daha yüksek olmuştur (43).

Kanserli hastalara PAPU verildiğinde immüno-regülatuar sitokin üretiminde artma ve T ve B lenfosit fonksiyonlarında stimülasyon görülmüştür. Doğal sitotoksisiteyi uyarır. Perioperatif dönemde verildiğinde postoperatif dönemde doğal müdafaanın baskılanmasını azaltır. Bu etkilerini ne yolla gerçekleştirdiği bilinmemektedir. Büyük olasılıkla membran sinyallerini güçlendirerek veya nükleozid monofosfatları atırarak enzim sistemlerinde değişiklik yapıyor olabilir. Bütün bunların sonucu olarak anahtar rolü olan immüno-regülatuar sitokinler (IL 1, 2, 6) ve TNF-alfa salınımı artar ve immün sistem güçlenir. Meme ve mide kanserli hastalarda PAPU verilmesi survivalı uzatmaktadır. Kolorektal kanserli hastalarda PAPU'nun böyle bir etkisi saptanmamıştır (1).

İMMÜN SİSTEMİ BASKILAYAN BESİN ÖGELERİ

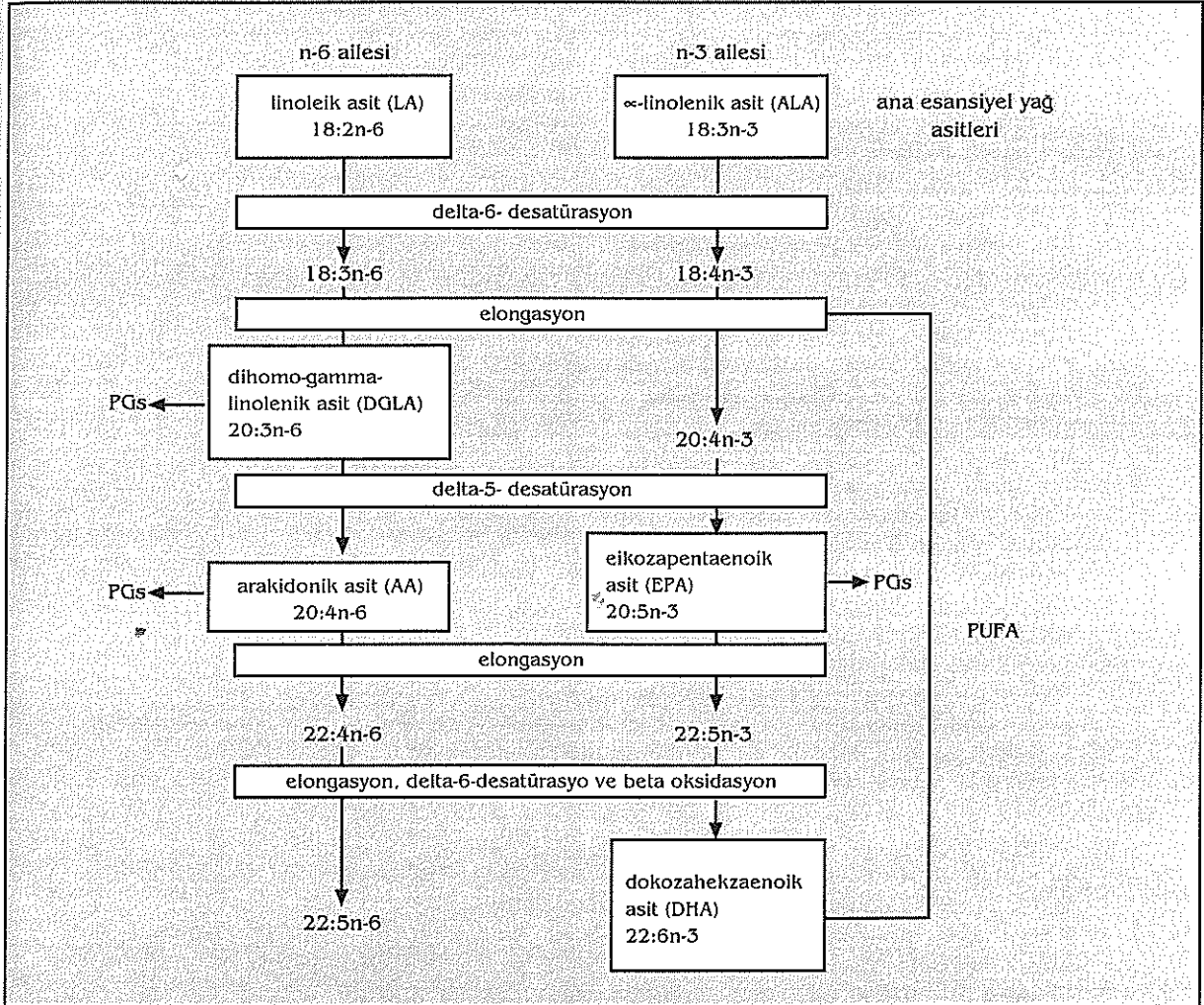
Sistemik enflamatuvar cevap sendromu, çoklu organ yetmezliği ve genel septik tablosu olan

hastalardaki semptom ve bulgular konakçının kendi enflamatuvar yanıtının etkilendiğini göstermektedir. İmmünoütrisyon patolojik enflamatuvar yanıtı olan bu hastalarda prostaglandin gibi mediatörlerin kompozisyonunu değiştirerek ve immün sistemi güçlendirerek enfeksiyon riskini azaltır (2).

ESANSİYAL YAĞ ASİTLERİ

Normal organ işlevleri ve sağlık için diyetle bulunması gerekli yağ asitleridir. Roller arasında hücre membran yapı ve fonksiyonlarının ve reseptörlerin korunması vardır. Ayrıca esansiyel yağ asitleri metabolitleri (lökotrien ve prostaglandinler) birçok metabolik olayda ve hücre içi messenger sistemlerinde düzenleyici rolü olan moleküllerdir (1,10,15,17-20).

Başlıca iki grup esansiyel yağ asitleri vardır: ω -3 yağ asitleri (balık yağında bulunur) ω -6 yağ asitleri (bitkisel yağlarda bulunur). Diyetle yağ asidi



Şekil 1. Omega-6 ve omega-3 yağ asitlerinin temel metabolik yolu.

PGs: prostaglandinler, PUFA: poliansatüre uzun zincirli yağ asitleri

kompozisyonu değişikliğe uğradığında farklı esansiyel yağ asitleri membran yapısına girer ve membran reseptör ekspresyon ve fonksiyonları değişir (1).

Hücre aktivasyonu sırasında membran fosfolipidlerinden arakidonik asit salınır, siklooksijenaz yoluyla prostaglandinlere ve tromboksanlara, 5-lipoksijenaz yoluyla da lökotrienlere metabolize olur. Meydana gelen bu yeni ürünler (prostaglandin E2 gibi) aralarında immün sistemin de bulunduğu birçok biyolojik sistemi regüle ederler (Şekil 1) (44). Düşük konsantrasyonlarda prostaglandin E2 lenfositlerin T hücrelerine dönüşümünü hızlandırırken yüksek konsantrasyonlarda immüno-supresif etkiye sahiptir (15). Prostaglandin E2 nin fazla yapılması halinde mitojenlere yanıt, klonal proliferasyon, lenfokin yapımı (IL-2), migrasyon ve sitotoksik hücre oluşumu

gibi T hücreleri fonksiyonları bozulur. Monositlerin sitotoksik aktivitesi de inhibe olur (11,23,32,34-36). Omega-3 yağ asitleri ise arakidonik asit yapımını baskılayarak omega-6 yağ asitlerinin immüno-supresif etkilerini ortadan kaldırırlar (11,12,19,21,23,32-38,44). Verilen diyetle ω -6/ ω -3 yağ asitleri oranı iyi ayarlanmalıdır (ω -6/ ω -3 = 3/1, linoleik asit; total enerjinin >%22'si, linolenik asit; total enerjinin >%0.7'si).

Enerji sağlamaları, yağda eriyen vitaminlerin emilimini kolaylaştırmaları yanısıra diyetle bulunan yağların spesifik ve nonspesifik immünite üzerinde etkileri vardır. Immün sistem hücrelerinin esansiyel yağ asitlerine gereksinimi vardır (11,23,32-36,45). Lipidler hücre fonksiyon ve immünite üzerinde çeşitli etkilere sahiptir. Ağır sepsisi olan ve stres altındaki hastalarda ω -6 yağ asitleri 2-serisi

Tablo 1: Çinkonun immün fonksiyonlar üzerine etkileri (19).

Çinko eksikliğinin etkileri

- Timik involüsyonun azalması, timusta timosit sayısında azalma
- Serum timulin düzeyinde azalma
- Gecikmi hipersensitivitede azalma
- Periferik T hücreleri sayısında azalma
- Fitohemaglutinine T hücreleri proliferatif yanıtında azalma
- Sitotoksik T hücreleri yanıtında azalma
- Natural killer hücre aktivitesinde azalma
- Makrofaj fonksiyonlarında azalma (fagositoz, intraselüler öldürme)
- Azalmış nötrofil fonksiyonları (oksijen "burst"ü, kemotaksis)
- Antikor üretiminde azalma (timosit verilmesi ile geri dönebilir)

Çinko verilmesinin etkileri

In vivo

- Timik involüsyonun geri dönmesi
- Serum timulin düzeyinde artma
- Yukarıda belirtilen immün bozuklukların düzelmesi
- Fitohemaglutinine proliferatif T hücre yanıtında artma
- AIDS II hastalarda CD4+ hücre sayısında artma
- AIDS II hastalarda fırsatçı enfeksiyon sıklığında azalma
- Rheumatoid artritli hastalarda klinik yararlanım
- Soğuk algınlığında klinik yararlanım (viral penetrasyonu azaltarak, INF- ∞ yı arttırarak, viral kapsid oluşumunda rolü olan proteazları inhibe ederek)

In vitro

- Lenfosit blast transformasyonunda artma
- Nötrofil fonksiyonlarında artma
- Lökosit kültürlerinde interferon alfa yapımında artma
- Periferik kan mononükleer hücrelerinde sitokin (IL-1, IL-6, TNF- ∞ ve TNF- γ) yapımında artma
- Lenfosit reseptör ekspresyonunda artma (yüksek afiniteli IL-2R)
- LPS-induced sitokin salınımında artma
- Çinko bağımlı süperantijenler ile uyarı sonucu sitokin salınımında azalma

prostanoidler (prostaglandinler, prostasiklinler ve tromboksanlar) ve 4-serisi lökotrienlerin yapımında prekürsör rol oynarlar, bunlar sitotoksik T lenfosit fonksiyonlarını ve sitokin salınımı, fagosit fonksiyonlarını ve retiküloendotelial klerensi bozarak immün sistemi baskılar. ω -6 yağ asitleri böbrek transplantasyonu uygulanan hastalarda immünosüpresyonu güçlendirir ve transplant rejeksiyon oranını düşürür. ω 3 yağ asitleri ise süratle membran yapısına girerler ve siklooksijenaz ve lipoksijenaz ile yanşır. Sepsis seyrinde 3-serisi prostaglandin ve 5-serisi lökotrienlere metabolize olur, bunlar ω -6 yağ asidi metabolitlerine göre daha az inflamatuvar ve immünosüpresiftir. Sepsisli hayvan modellerinde ω -3 yağ asitleri survivali artırır, otoimmün hastalık ve psoriasis baskılar (28).

Hayvan modellerinde ω desteği ile ciddi yanık sonrası survivalin arttığı gösterilmiştir. ω -3 yağ asitlerinden zengin diyetle beslenen hayvanlardan izole edilen makrofajlar endotoksin ile muamele edildiğinde eikosanoid sentezi azalmaktadır. Eikosanoidlerin potent bir immünosüpresör olduğu bilindiğinden ω -3 yağ asidi desteği ile bu süpresyonun azaldığını söyleyebiliriz. Hayvan deneylerinden bu sonuçlar alınırken insanlarda esansiyel yağ asit desteğinin immünosüpresyon yaptığı saptanmıştır. Örneğin, kolon kanserli hastalarda esansiyel yağ asidi desteği mitojenlere lenfosit yanıtını suprese eder, doğal sitotoksikiteyi bozar ve bazı temel sitokinlerin (IL 1, 2, 6, TNF) salınımını baskılar. Sağlıklı gönüllülerden elde edilen lenfositlerle yürütülen çalışmalarda ω -3 ve ω -6 yağ asitlerinin bazı immün fonksiyonları baskıladığı gösterilmiştir (1).

Çeşitli hastalıklarda immün reaktiviteyi azaltarak hastalık aktivitesini azaltmak hedeflenir. Bunlar arasında enflamatuvar barsak hastalıkları, tümöre bağlı kaşeksi ve mastalji sayılabilir. ω -3 yağ asitleri desteği ile enflamatuvar barsak hastalığının aktivitesi ve hastanın şteroid gereksinimi azaltılabilmektedir. Son senelerde IL-6 gibi proinflamatuvar sitokin verilen hayvanlarda doku kaybı ve kaşeksi geliştiği ve yine kanserli hayvan modellerinde IL-6 ya karşı monoklonal antikor kullanımının kaşeksiyi geriye döndürdüğü gösterilmiştir. Sitokin yapımını baskılayıcı etkiye sahip esansiyel yağ asitlerinin de kaşeksi üzerinde olumlu etkilerinin olması beklenir. Pankreas kanserli hastalarda esansiyel yağ asitlerinin bu etkisi ortaya konulmuştur (2).

Benign ve malign hücrelerde esansiyel yağ asitleri metabolizmasının farklı olması nedeni ile esansiyel yağ asitleri bir antitümör ajan olarak da hareket edebilir. Esansiyel yağ asitlerinin bazı kemoterapötik ilaçlara tümör hücrelerinin duyarlılığını artırması da söz konusudur. Anti kanser etki tümör dokusunda

lipid peroksidasyonu veya membran yapısının değişmesi ve tümör hücresi içerisinde daha çok kemoterapötik ajan bulunmasına bağlı da olabilir (2).

Bazı hastalar siklik ya da nonsiklik mastalji yakınması ile meme cerrahisi kliniklerine başvurumaktadırlar. Bu şekilde yakınması olan hastalara gama-linolenik asit verildiğinde mastaljide belirgin azalma görülmüştür (2).

DİĞER İMMÜNONÜTRİYENTLER

Selenyum

Selenyum insanlar için esansiyel bir eser element olarak 20 yılı aşkın süredir bilinmektedir. Glutasyon peroksidazın (SeGSH-Px) aktif bölgesinin bir bileşeni olmakla önemli bir antioksidandır. Selenoenzimler hidrojen peroksit ve diğer bazı organik hidroperoksitlerin daha az toksik bileşiklere indirgelediği reaksiyonları katalizler. Ayrıca enflamatuvar olaylarda doğrudan düzenleyici görevi de vardır (46).

Sistemik enflamatuvar cevap sendromu, hastalığı ciddi olan bireylerde hala önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu sendromda aralarında siklooksijenaz ve lipoksijenazın da bulunduğu bir dizi metabolik yol aktive olur. Serbest radikaller açığa çıkıp sadece mikroorganizmalara değil konakçının da hücre membran ve komponentlerine zarar verir. Malondialdehid ve izoprostan gibi oldukça toksik lipid peroksidasyon ürünleri açığa çıkar ve enflamasyonu daha da ağırlaştırır. Önemli bir serbest radikal yakalayıcısı ise selenyuma bağımlı glutasyon peroksidazdır (GSH-Px). Selenyum desteği fagositer, natural killer aktivite, T hücre çoğalması ve immünooglobulin sentezini artırır (47).

Çinko

Çinko immün sistem için esansiyel bir eser elementtir. Çinko eksikliğinin klinik semptomları arasında timus atrofisi ve bakteri, virus ve fungus enfeksiyonlarının sıklığının artması sayılabilir. Hemen her hücre alt grubu çinko eksikliğinden etkilenmektedir (Tablo I) (6,7,11,48).

Çinko bir mitojen olarak da kabul edilebilir. Çinko eksikliğinde mitojen stimülasyonuna yanıt olarak T hücre proliferasyonunda azalma olmaktadır. Fitohemaglutinin ile stimüle olmuş lenfositlerin çoğalması ve bu lenfositlerden sitokin salınması, gram negatif bakterilerin lipopolisakkaritleri (LPS) ve gram pozitif bakterilerin süperantijenlerinin immünoestimulan etkileri çinko ile etkilenmektedir. Bu maddelerin stimüle edici kapasiteleri farklı şekillerde etkilenebilir. "Substimülatif" konsantrasyonlarda bile çinko LPS ile sinerjistik etki eder. Sepsis gelişmesinde (özellikle gram negatif

enfeksiyonlarda) LPS'nin çok önemli rolü olduğundan farmakolojik dozlarda çinko verilmesi ile olumsuz sonuçlar ortaya çıkabilir. Bu görüşü destekler şekilde sepsisli hastalara parenteral çinko verildiğinde akut faz yanıtında artma saptanmıştır. Tersine, sepsis hayvan modellerinde profilaktik çinko verilmesinin stres proteinlerini arttırdığı ve enflamatuvar yanıtı azalttığı bulunmuştur. Bu nedenle, çinko desteği sepsis riski olan çocuklarda yararlı olabileceken, sepsis geliştirmiş olan çocuklarda uygun olamayabilir (6,7,11,23).

Vitamin A

Vitamin A'nın immün fonksiyonlar üzerindeki etkisi tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Ancak immün fonksiyonlar için gerekliliği konusunda ipuçları epidemiyolojik, in vitro, klinik ve deneysel çalışmalardan elde edilmektedir. İnsanlardan elde edilen veriler altı ana başlık altında toplanabilir (49): 1) enfeksiyon hastalıklarının vitamin A eksikliği ile birlikteliği, 2) enfeksiyon hastalıklarından artmış morbidite ve mortalite ile vitamin A eksikliği ilişkisi, 3) vitamin A eksikliği seyrinde spesifik immün fonksiyonlarda değişiklik olması, 4) vitamin A ve metabolitlerinin T ve B hücrelerin büyümesi için gerekliliği, 5) vitamin A desteğinin immüniteyi güçlendirmesi, 6) vitamin A desteğinin enfeksiyon hastalıklarından morbidite ve mortaliteyi azaltması. Bugüne kadar elde edilen bilgiler ışığında vitamin A'nın lenfosit havuzunun devamlılığında önemli rolü olduğunu söyleyebiliriz. Sıçanlarda vitamin A eksikliği ile timus korteksinde timositler, dalakta germinal merkezler azalmaktadır. Bu sıçanların dalak lenfositlerinin konkanavalin A (ConA) ve fitohemaglutinine (PHA) olan yanıtları zayıf bulunmuştur. Vitamin A eksikliği olanlarda lenfosit sayıları düşüken, vitamin A eksikliği olan insan ve hayvanlara veya retinolu düşük olanlara retinoik asit verildiğinde dolaşım ve dalakta lenfosit sayı ve/veya yüzdesi artmaktadır. Bu değişikliklerin birkaç gün içerisinde meydana gelmesi vitamin A'nın lenfosit serri öncülerinin çoğalma ve farklılaşmasını etkilediğini düşündürmektedir. Retinoik asit verilen hayvanlarda B ve T lenfositleri ile CD4+ ve CD8+ subsetleri eş zamanlı olarak artmaktadır. Benzer şekilde, vitamin A eksikliği ile azalmış olan "natural killer" (NK) hücre sayısı, retinoid verilmesi ile normal değerlere ulaşmaktadır (49,50).

Vitamin A'nın T hücre aracılıklı yanıtlarda da rolü vardır. Araştırmalarda vitamin A eksikliğinde hücresel immün yanıtta azalma, T hücresi aracılıklı ve T hücreleri tarafından idare edilen antijenlere antikor yanıtında azalma saptanmıştır. Vitamin A verilmesi ile bu fonksiyonlar normale dönmektedir. Vitamin A eksikliğinde total antikor düzeylerinde

değişiklik olmamaktadır. Antijen spesifik ve total antikor üretimindeki bu farklılık vitamin A'nın immünoglobulin yapımı ve sekresyonu için şart olduğuna işaret etmektedir. Vitamin A eksikliği olan hayvanlarda uygun stimülasyonla sitokin yanıtının alınması yanıt mekanizmalarının tümüyle bozulmadığını göstermektedir. T hücresi aracılıklı antijen spesifik yanıtlardaki azalma muhtemelen antijen spesifik hücrelerin proliferasyon ve klonal genişlemesi ile ilişkili antijen spesifik yanıtların aktive edilmesinde vitamin A'nın sinyal verici rol oynadığını düşündürmektedir (49,50).

Vitamin A makrofaj aktivasyonu gibi mekanizması henüz anlaşılammış bir yoldan nonspesifik immüniteyi de uyarmaktadır. Deri, gastrointestinal sistem, solunum sistemi ve ürogenital sistemde epitel bütünlüğü ve mukus sekresyonunun devamlılığını sağlayarak da bakteri invazyonunu önlemektedir (34,35).

Glisin

Glisin ile de çalışmalar sürdürülmektedir. Glisin desteğinin çeşitli olumlu etkileri olabilir: iskemi-reperfüzyon zararından korur, hipoksiye karşı korur, serbest radikalleri inhibe eder, TNF yapımını bloke eder, çoklu organ fonksiyon bozukluğuna karşı koruyarak survivali artırır (51).

Enteral beslenme solüsyonlarına eklenen antioksidan vitaminler iyi bir şekilde absorbe olmaktadır. Vitamin A, C ve E desteği antioksidan müdafaayı arttırmaktadır (52).

Vitamin E

Hücre membranı yapı ve devamlılığını sağlayan bir antioksidandır. Altmış yaş üzerindeki yaşlılara günde tek doz halinde 800 IU vitamin E 30 gün süreyle verildiğinde bir dizi antijene deri yanıtında, fitohemaglutinine kan lenfositlerinin proliferasyon yanıtında ve IL-2 yapımında artma olduğu gösterilmiştir. T helper hücre sayısı, immünglobülin düzeyleri ve IL-1 yapımında değişiklik olmamıştır (6).

Sıçanlarda vitamin E eksikliği yaratıldığında ConA'ya dalak hücrelerinin proliferatif yanıtında azalma, NK hücre aktivitesinde artma saptanmıştır. NK hücre aktivitesinin bir antioksidan olan vitamin E yokluğunda in vivo oluşan serbest radikaller dolayısı ile arttığı düşünülmektedir. Farelere yüksek doz vitamin E verildiğinde koyun kırmızı küreleri, tetanoz toksoidine antikor yanıtı ve enfeksiyonlara dirençte artma olmaktadır (6).

Vitamin B₆ (Pridoksin)

Vitamin B₆ eksikliği olan deney hayvanlarında immün sistemde önemli değişiklikler saptanmıştır. Vitamin B₆ eksikliği olan kobaylarda lenfosit sayısı

azalırken, nötrofil sayısında artma olmaktadır. Sıçanlarda vitamin B6 eksikliği timus ve dalakta atrofiye, fitohemaglutinine yanıt olarak dalak lenfosit proliferasyonunda azalmaya, koyun eritrositlerine karşı antikor yanıtında azalmaya neden olmaktadır (6,7,53).

Vitamin C (Askorbik Asit)

Ağır vitamin C eksikliğinin insanlarda lenfosit sayısı ve proliferatif yanıtlar üzerinde önemli olumsuz etkileri saptanmamıştır. Yüksek dozlarda (1-3 gr/gün) vitamin C alındığında ise PHA ile uyarı verildiğinde vitamin C verilmeden önceki döneme göre lenfosit proliferasyonunda 2-3 kat artma olmaktadır (6).

Kobaylarda vitamin C eksikliği sonucu deri garftleri daha uzun kalıcı olmakta ve hücrel sitotoksitate bozulmaktadır. Vitamin C esas etkisini fagositer hücreler üzerinde göstermektedir. Klinik ve deneysel skorbütte muhtemelen tubulin yapısının gerçekleşmemesi sonucu lökosit lokomasyonu bozulmaktadır. Hayati öneme sahip bir intraselüler protein olan tubulin hücrelerin biçim değiştirmeleri ve hareketleri için gereklidir. Tubulin olmayınca fagositer hücreler enfeksiyonun bulunduğu bölgeye hareket edemezler. Hümmoral immünitede bir değişiklik olmamaktadır (6,7).

Folik Asit

Folik asit eksikliği bulunan gebelerde dinitrokloro benzene (DNCB) deri yanıtında ve lenfosit proliferasyonunda azalma olduğu ve her iki bozukluğun da folat tedavisi ile normale döndüğü gösterilmiştir. İnsanlarda folik asit eksikliği nötrofillerin fagositoz ve bakterisidal kapasitesini etkilememektedir. Sıçanlarda folik asit eksikliği oluşturulduğunda dalak ağırlığı, periferik kan ve timusta T hücre sayısı, dalak lenfositlerinin PHA'e yanıtı ve sitotoksik T hücresi aktivitesinde azalma olduğu saptanmıştır (6).

Bakır

Bakır eksikliği olan bireylerde T ve B hücreleri sayısı ya normal ya da normalin alt sınırında bulunmuştur. Mitojenlere lenfositlerin proliferatif yanıtı normal veya azalmıştır. İmmünoglobulin düzeyleri, S. typhi'ye antikor yanıtı, C3 ve C4 düzeyleri normaldir (6).

Hayvan deneyleri bakırın immün sistem üzerinde etkili olduğuna işaret etmektedir. Farelerde bakır eksikliği sonucu timusta atrofi ve splenomegali gelişmektedir. Lenfosit diferansiyasyonu için gerekli olan timulinin serum düzeylerinde azalma olmaktadır. Total lenfosit yüzdesi, T helper hücreler, daha az olmak üzere süpresör T hücrelerinde azalma olmaktadır. Dalak hücrelerinin PHA ve ConA'ya

proliferatif yanıtı azalmaktadır. Bakır yetersizliği bulunan sıçan ve farelerde NK hücre sitotoksitesisi, T hücre aracılıklı antikor yanıtı ve fagositer hücrelerin mikrobisidal aktivitesi belirgin şekilde düşmektedir. Bakırın hücrel immüniteyi ne şekilde etkilediği tam olarak bilinmemektedir. Bakır süperoksit dismutaz yapısında bulunmakta ve oksijen radikallerinin uzaklaştırılmasında rol oynamaktadır (6,7).

Demir

Demir eksikliği bulunan çocuklarda periferik kan absolüt lenfosit sayısı, absolüt veya relatif T lenfosit sayısı, mitojen ve çeşitli antijenlere proliferatif yanıtta azalma olduğu bildirilmiştir. Birçok çalışmada demir eksikliğinden başlıca hücrel immünitenin etkilendiği gösterilmiştir. Nötrofillerin bakterisidal kapasitesi azalmaktadır. Diğer besin öğelerinin alınımında bir düzenleme yapmadan sadece demir desteği ile bütün bu bozukluklar 3 ay içerisinde düzelmektedir (6,7).

Dolaşımdaki B lenfositleri, immünoglobulin düzeyleri, tetanoz ve difteri toksinlerine yanıt ve C3 düzeylerinde değişiklik olmamaktadır. Demir eksikliği olan hastalarda nadiren immünoglobulin düzeylerinde artma da rapor edilmiştir. Demir eksikliği olan çocukların çoğunda eşlik eden diğer besin öğelerinin eksikliği de olduğundan saptanan immün fonksiyon bozukluklarının hangisinden spesifik olarak demirin sorumlu olduğunu söylemek güçtür (6,7).

Hayvanlarda izole demir eksikliği oluşturulduğunda hücrel immünitenin bozulduğu gösterilmiştir. Bozulan immün fonksiyonlar şunlardır: DNCB e deri yanıtı, PHA, ConA ve bakteri LPS e dalak hücreleri proliferatif yanıtı, T hücresi mitojenlerine timositlerin proliferatif yanıtı, NK ve killer hücre aktivitesi, allogenik tümör hücrelerine karşı T hücresi sitotoksitesisi, IL-1 ve IL-2 yapımı, tetanoz toksoidine karşı antikor yapımı, koyun eritrositlerine karşı antikor yapımı, makrofaj fonksiyonları, lökosit myeloperoksidaz ve bakterisidal kapasitesi. Demir eksikliğine bağlı immün fonksiyon bozuklukları demir içeren ve demire bağımlı enzimlerin fonksiyon bozukluğu ile açıklanmaktadır (6,7).

Travma ve cerrahi müdahale geçirmiş, yanıklı ve kanserli hastalarda immünonütrisyon uygulaması için arjinin, nükleotid ve ω -3 yağ asitleri içeren ürünler geliştirilmiştir. Bunlardan Impact ve Stresson®'un içeriği Tablo II'de verilmiştir. Impact®'ın güvenli bir şekilde çocuklarda kullanılabilmesine işaret eden bir çalışma da mevcuttur (54).

İmmünonütrisyonun riskli hastalarda enfeksiyon riskini azalttığı iyi bilinmesine karşın ağır sepsisi ve birçok organ yetmezliği gelişmiş hastalarda böyle yararlı bir etkisi yoktur, zararlı da olabilir (22). Ayrıca

Pediyatrik enfeksiyonların tedavisinde

Bakteri direncini, hasta uyumsuzluğunu,
etkinlik sorununu, yüksek tedavi maliyetini

aşmak için!



Suprax® GÜNDE
SEFİKSİM TEK
DOZ

“aşmak için”

Kısa Ürün Bilgisi: Suprax® pediyatrik oral süspansiyon ve tablet. Bileşimi 5ml'lik bir ölçekte 100 mg ve her tablette 400 mg sefiksİM. **Farmakolojik Özellikleri:** Geniş spektrumlu, bakterisit etkili, beta-laktamaz enzimlerine dirençli bir sefalosporindir. **Endikasyonları:** Üst solunum yolları enfeksiyonları, alt solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları. **Kullanım Şekli ve Dozu:** Yetişkinler ve 12 yaşından büyük çocuklarda, günde 400 mg tek doz ya da iki eşit dozda uygulanabilir. Çocuklarda günde 8 mg/kg toplam doz, bir veya iki defada verilir. **Yan Etkiler/Advers Etkiler:** Mide barsak bozuklukları, baş ağrısı, baş dönmesi, deri döküntüleri, kaşıntı, eklem ağrıları görülebilir. **İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler:** Bu güne kadar diğer ilaçlar arasında belirgin bir etkileşme bildirilmemiştir. Benedict ya da Fehling solüsyonları ile yapılan idrar glikoz testlerinde yalancı pozitif reaksiyon görülebilir. **Kontrendikasyonları:** Sefalosporinlere aşırı duyarlı olan hastalarda kullanılmamalıdır. **Uyarılar/Önlemler:** Özellikle penisilin başta olmak üzere başka ilaçlara duyarlılığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Zorunlu olmadıkça gebelerde kullanılmamalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda gereken önlemler ve doz ayarlaması yapılmalıdır. **Takdim Şekli:** 5 ml'sine (bir ölçek) 100 mg sefiksİM içeren 50 ml'lik şişelerde ve her tablette 400 mg sefiksİM içeren 5 tabletlik blister ambalajlarda. Raçete ile satılır. Perakende Satış Fiyatı: **Suprax® 400 Tablet:** 8,548,100,-TL, **Suprax® Süspansiyon:** 5,995,100,-TL. (21.04.2000 tarihi itibarıyla) Ruhsat no'su ve tarihi: Suprax 400 Tablet: 153/87 23.11.1990 Suprax Süspansiyon: 153/88 23.11.1990



Fujisava Pharmaceutical Co., Ltd.
Osaka, Japan
tarafından geliştirilmiştir.
Ruhsat Sahibi ve üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç

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

İlEczacıbaşı

Tablo 2: Tüple beslenme için Impact®, Oral Impact®, tüple beslenme için Stresson® ve Stresson Multifiber®'m içeriği

	IMPACT Tüple beslenme için 100 ml	IMPACT Oral 74 gr 303 ml	STRESSON Tüple beslenme için 100 ml	STRESSON Multifiber Tüple beslenme için 100 ml
Üretici firma	Novartis		Nutricia	
Enerji (kcal)	101	303	125	125
Protein (%)	22	22	24	24
Karbonhidrat (%)	53	53	46	46
Yağ (%)	25	25	30	30
PROTEİN (gr)	5.6	16.7	7.5	7.5
Serbest L-ARJİNİN (gr)	1.3	3.7	0.67	0.67
GLUTAMİN (gr)			1.30	1.30
RNA (gr)		0.45		
YAĞ (gr)	2.8	8.3	4.17	4.17
MCT (gr)	0.61	2.3	1.72	1.72
Bilgisel yağ (soya, kanola)			2.27	2.27
Hayvansal yağ (balık)			0.14	0.14
Linoleik asit (ω-6)		0.9	1.08	1.08
α-Linolenik asit (ω-3)	1.7	1.0	0.19	0.19
Dokozahexaenoik asit (ω-3)			0.03	0.03
Elkzapentenolik asit (ω-3)			0.08	0.08
ω-6 / ω-3			3.45 / 1	3.45 / 1
Satüre yağlar	1.6	4.6		
Monoansatüre	0.58	1.7		
Poliansatüre	0.33	1.9		
KARBONHİDRAT (gr)	13.4	40.2	14.54	14.50
Glukoz			0.17	0.17
Laktöz	0.01		0.01	0.01
Maltoz			0.35	0.35
Polisakkaritler	13.4	40.2	13.34	13.34
ÇÖZÜNEBİLİR LİP	0	3		0.90
OZMOLARİTE (mOsm/L)	298	477 (kahveli)	380	380
MİNERALLER				
Kalsiyum (gr)	80	240	67	67
Fosfor (mg)	72	216	67	67
Magnezyum (mg)	23	80	20	20
Sodyum (mg)	110	3250	115	115
Potasyum (mg)	134	402	233	233
Klorür (mg)	120	480	125	125
Demir (mg)	1.2	3.6	1.0	1.0
Çinko (mg)	1.5	4.5	1.0	1.0
İyot (µg)	15	45	10	10
Bakır (mg)	0.17	0.5	0.1	0.1
Mangenez (mg)	0.2	0.6	0.3	0.3
Flor (mg)	0.17	0.5	0.1	0.1
Selenyum (µg)	4.7	14.0	5	5
Krom (µg)	10	30	7	7
Molibden (µg)	16	60	8	8
VİTAMİNLER				
A (RE, µg)	100	300	133	133
β-Karoten (µg)		150	400	400
D3 (µg)	0.57	2	0.5	0.5
E (mg TE)	3	4	4.92	4.92
K (µg)	6.7	20	4	4
C (mg)	5	20	13.3	13.3
B1 (mg)	0.12	0.36	0.1	0.1
B2 (mg)	0.17	0.52	0.11	0.11
Niasin (mg)	1.6	4.8	1.2	1.2
B6 (mg)	0.15	0.44	0.13	0.13
Folik asit (µg)	7	60	13.3	13.3
B12 (µg)	0.4	1.2	0.2	0.2
Pantotenik asit (mg)	0.8	2.4	0.4	0.4
Biotin (µg)	6.7	30	10	10
Kolin (mg)	27	80	20	20

immünonütrisyona ilgili bazı soruların yanıtları halen aranmaktadır (1,2):

1. İmmün destekli enteral beslenme yoğun bakımda yatmakta ve kritik derecede hasta olan hastaların hepsinin tedavilerinin bir parçası olmalı mıdır?

2. İmmün sistemin uyanılmasının uygun olmadığı ve istenmediği durumlar var mıdır? Örneğin, septik ve inflamatuvar patolojileri bulunan ve hastalığı ciddi olan bir kimsede, immün ve inflamatuvar yanıtlar bir anarşi içerisinde çalışmakta iken immün yanıtı daha da güçlendirmek yerinde ve gerekli midir ve böyle bir yaklaşım bu hastalara zararlı olabilir mi?

3. Hastanın hastalık öncesi beslenme durumu ve malnütrisyonu varsa bunun derecesi immünonütrisyon için bir kriter olabilir mi?

4. Kullandığımız diyetin kompozisyonu optimal mi? Hangi bileşenin ne oranda etkili olduğu konusunda güvenilir bilgilere sahip miyiz?

5. Bütün hastalara immünonütrisyon uygulamasının getireceği ekonomik yük enfeksiyon riskinin azaltılması ve hastanede kalma süresinin kısaltılmasına karşı değerlendiriliyor mu?

6. Destek ne zaman ve ne kadar süreyle verilmelidir?

7. Destek için hangi yol kullanılmalıdır?

Bu sorulara kısmi yanıtlar son "consensus" raporunda bulunmaktadır (55).

İmmünonütrisyondan ne gibi sonuçlar almayı bekliyoruz?

Enfeksiyöz komplikasyonların azalması ve bunun sonucu olarak hastanede kalma süresi, antibiyotik kullanım süresi, ventilatöre bağlı kalma süresi ve çoklu organ yetmezliği gelişme riskinin azalması beklenmektedir. Mortalite üzerinde etkisi gösterilememiştir.

İmmünonütrisyon ne süreyle uygulanmalıdır?

Bu konuda tam bir fikir birliği yoktur. Genelde, bu sürenin minimum 5 gün, maksimum 10 gün olması gerektiği belirtilmektedir. Azot yükünü kaldıramayan karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalar ve gastrointestinal intoleransı olan hastalarda süre kısa tutulmalıdır. Bazı otörler de immünonütrisyonun hastanın yoğun bakım ünitesinde kaldığı sürece veya enfeksiyon riski azalana kadar devam etmesi görüşündedir. İmmünonütrisyona son verebilmek için objektif kriterler: enflamatuvar proteinlerde (C-reaktif protein ve fibronektin) azalma ve prealbumin düzeyinde artmadır.

İmmünonütrisyon ne şekilde uygulanmalıdır?

. Kolay ve güvenilir olması ve hastalarca iyi tolere edilmesi dolayısı ile intragastrik beslenme yeğlenmelidir.

. Hastanın başı yatakla 30 - 45 açı yapacak şekilde yukarıda tutulmalı ve formula sulandırılmadan verilmelidir.

. Mümkünse gastrik boşalmayı geciktiren ajanlardan kaçınılmalıdır.

. Gerekiyorsa prokinetik ajanlar erken dönemde ve agresif bir şekilde kullanılmalıdır.

. Bolus yerine devamlı beslenme yeğlenmelidir.

. Verilen formül miktarı her 8 veya 12 saatte 25 ml artırılarak hedeflenen miktara ulaşılmalıdır.

. Gastrik rezidü 200 ml veya daha çok ise formülün verilme hızı azaltılmalı veya beslenme kesilmelidir.

. Gastroparezisi olan hastalarda Treitz ligamanının ötesine yerleştirilen bir tüple tercihan çapı küçük bir jejunostomi tüpü ile beslenme uygulanmalıdır.

İmmünonütrisyon hangi hastalara uygulanmalıdır?

. Elektif gastrointestinal cerrahi uygulanacak hastalar

Major üst gastrointestinal cerrahi (özefagus, mide, duodenum ile birlikte veya birlikte olmaksızın pankreas ve hepatobilier sistem cerrahisi) uygulanacak orta ve ağır malnütrisyonlu hastalar (serum albumin < 3.5 gr/dl)

Alt gastrointestinal sisteme cerrahi uygulanacak ağır malnütrisyonlu hastalar (serum albumin < 2.8 gr/dl)

. Künt veya delici torso travması olan hastalar
Travma skoru 18 olan hastalar. Biri ciddi olmak üzere iki veya daha çok vücut sisteminde travma bulunanlar (karın, göğüs, kafa, spinal kord, ekstremiteler veya temel vücut bölgelerinin yumuşak doku travması)

Abdominal travma indeksi ≥ 20 olan hastalar. kolon travmaları (grade 4 veya 5), pankreas ve duodenum travmaları (grade 4-5), karaciğer travmaları (grade 4-5) ve gastrik içeriğin üst abdominal kesime yaygın kontaminasyonu ile birlikte mide travmaları (grade 4-5).

. Çok sayıda intraabdominal organın ciddi olan veya olmayan kombine travmaları.

İmmünonütrisyonun yararlı olabileceği hastalar

. Elektif cerrahi
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan ve ventilatörde uzun süre kalacağı tahmin edilen aortik rekonstrüksiyon ameliyatı uygulanacak hastalar.

Malnütrisyonu olan ve baş-boyun bölgesine major ameliyat uygulanacak hastalar

. Ciddi kafa travması olan hastalar (Glasgow koma skalası 8 ve kranial beyin tomografisi bulguları normal olmayan hastalar)

. Yanıklar ≥ 30 (üçüncü derece)

EXODERIL®

Naftifin HCl

KREM/SPRAY

▶ Antifungal

▶ Antibakteriyel

▶ Antiienflamatuvar

KISA ÜRÜN BİLGİSİ:

Exoderil krem ve spray. **FORMÜLÜ:** Her bir gram kremde ve spray formun her mL'sinde 10 mg naftifin hidroklorür. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** Exoderil krem, haricen kullanılan bir antimikotiktir. Etkin maddesi naftifindir. Naftifin, deri funguslarına (trikofiton, mikrosporum ve epidermofiton türleri gibi dermatofitler), maya mantarlarına (Candida türleri, Pityriasis versicolor), küf mantarlarına (Aspergillus türleri) ve diğer mantarlara (örn. Sporothrix Schenkii) etkilidir. **ENDİKASYONLARI:** 1. Derinin ve deriden kaynaklanan dokuların (kıl, tırnak) aşağıdaki türlere bağlı dermatofit enfeksiyonlarında: Tricophyton türleri, M.crosporun türleri, Epidermofyton türleri. 2. Yüzeysel kandidiazis 3. Onikomikozis 4. Pityriasis versicolor. Bu endikasyonlar, meme altı, parmak arası, gluteus arası, ve inguinal bölgedeki deri kıvrımları arasındaki mikozları kapsar. **KONTRENDİKASYONLAR:** Exoderil'in bileşiminde bulunan maddelere karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kullanılmamalıdır. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Sadece haricen kullanılmalıdır. Aşırı reaksiyon geliştiğinde tedaviye son verilmelidir. Kesin gereklilik olmadıkça gebelerde ve emziren kadınlarda kullanılmamalıdır. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Seyrek olarak deride kuruma, kızarma ya da yanma gibi yerel tahriş belirtileri görülebilir. Yan etkiler geriye dönüşümlüdür ve tedavinin kesilmesini gerektirmez. **İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER:** Bildirilmemiştir. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Exoderil günde bir kez, tercihan akşamları enfekte bölgeye uygulanır. **SAKLAMA KOŞULLARI:** Serin bir yerde saklanmalıdır. **TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI:** Exoderil spray her mL'inde 10 mg naftifin hidroklorür bulunan 20 mL'lik ambalajlarda, Exoderil krem ise 15 ve 30 gramlık tüplerde.



Biochemie, Ges. m.b.H. Kundli, Avusturya tarafından geliştirilmiştir.

Ruhsat sahibi ve üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

Büyükdere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

İlEczacıbaşı

Suprax®

GÜNDE
TEK
DOZ

β-laktamaz üreten mikroorganizmalar
tedavide başarısızlığa yol açabilir!



Direnç Bariyerini Suprax® ile Aşın...

β-laktamaz direnci artmaktadır²

β-laktamaz enzimlerine dayanıklıdır.

Günde tek doz uygulama kolaylığıyla hastaların tedaviye uyumunu artırır.

Herhangi bir ilaç etkileşimi bildirilmemiştir.

Diğer ilaçlerden etkilenmez.

Çocukların tadındaki süspansiyon formu çocuklar tarafından tercih edilmektedir.³

Not: 1) Bluestone C., "Review of cefixime in the treatment of otitis media in infants and children", *Pediatr. Infect. Dis. Journal*, 12 (1), 75-82. 2) Sunderland R., "Cefixime vs. Co-Amoxiclav in the treatment of pediatric upper respiratory tract infections (otitis media)" *Curr. Therapy Res.*, 1994, 55 (Suppl.A) 22-30. 3) Ruff M.E., "Antimicrobial drug suspensions: a blind comparison of fourteen common pediatric drugs", *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1991, 10.: 30-33. **KISA ÜRÜN BİLGİSİ:** Suprax® pediyatrik oral süspansiyon ve tablet. Bileşimi: 5 mL'lik bir ölçekte 100mg ve her tablette 400 mg sefiksim. **Farmakolojik Özellikleri:** Geniş spektrumlu, bakterisit etkili, beta-laktamaz enzimlerine dirençli bir sefalosporindir. **Endikasyonları:** Üst solunum yolları enfeksiyonları, orta kulak yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları. **Kullanım Şekli ve Dozu:** Yetişkinler ve 12 yaşından büyük çocuklarda, günde 400 mg tek doz ya da iki eşit dozda uygulanabilir. Çocuklarda günde 8 mg/kg toplam doz, bir veya iki defada verilir. **Yan Etkiler/Advers Etkiler:** Mide barsak bozuklukları, baş ağrısı, baş dönmesi, deri döküntüleri, kaşıntı, eklem ağrıları görülebilir. **İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler:** Bugüne kadar diğer ilaçlar arasında belirgin bir etkileşime bildirilmemiştir. Benedict ya da diğer solusyonları ile yapılan idrar glikoz testlerinde yalancı pozitif reaksiyon görülebilir. **Kontrendikasyonları:** Sefalosporinlere duyarlı olan hastalarda kullanılmamalıdır. **Uyarılar/Önlemler:** Özellikle penisilin başta olmak üzere başka ilaçlara duyarlılığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Zorunlu olmadıkça gebelerde kullanılmamalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda gereken doz ayarlaması yapılmalıdır. **Takdim Şekli:** 5 mL'sinde (bir ölçek) 100 mg sefiksim içeren 50 mL'lik şişelerde ve her şişede 400 mg sefiksim içeren 5 tabletlik blister ambalajlarda. Reçete ile satılır.

Suprax® Eczacıbaşı Pharmaceutical Co., Ltd.

Osaka, Japan

geliştirilmiştir.

Üretim ve satış yeri

Eczacıbaşı İlaç

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

Büyükdere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

Eczacıbaşı



. Enfeksiyöz mortalitesi yüksek ve ventilatöre bağımlı nonseptik cerrahi veya cerrahi olmayan hastalar

. İmmünonütrisyona öncesi sepsisi olan hastalarda immünonütrisyona uygulamalarının sonuçları çelişkilidir: İki çalışmada mortaliteyi arttırdığı, bir çalışmada da azalttığı bulunmuştur.

İmmünonütrisyona yararlı olmayacağı düşünülen hastalar

. Beş gün içerisinde iştahı ölçüsünde ağızdan beslenmesi olası hastalar

. Yoğun bakım ünitesinde sadece monitorizasyon için tutulan hastalar

. Kateterin distalinde intestinal obstrüksiyonu bulunan hastalar

. Resüsitasyonu tam yapılmamış veya splanknik hipoperfüzyonu olan hastalar

. Endoskopik olarak görünür damarı olan peptik ülser veya varis kanaması olan hastalar

İmmünonütrisyona ne zaman başlanmalıdır?

İmmünonütrisyona girişimlerden önce başlatılmalıdır. Örneğin, majör elektif bir cerrahi girişimden 5-7 gün önce başlatılan immünonütrisyona daha yararlı olduğu gösterilmiştir. Preoperatif başlanması mümkün olmadı ise ve gastroparezi gelişeceği tahmin ediliyorsa hastanın durumu elverişli hale geldiğinde ince barsaklara ulaşan bir tüple (nazoenterik tüp, transgastrik jejunostomi gibi) beslenme başlatılmalıdır.

İmmünonütrisyona dozu ne olmalıdır?

Yavaş yavaş artırılarak hasta için hesaplanan besin gereksinimlerinin %50-60'ı karşılanabilmelidir.

İmmünonütrisyona tolerans ne şekilde değerlendirilmelidir?

Sıklıkla karşılaşılan intolerans belirtileri nonspesifiktir: gaz, bulantı, abdominal distansiyon ve kramplar ve ishal.

Doku perfüzyonu sınırda olan hastalarda (oligüri ve vazokonstriksiyon) başlangıç doz ve arttırmalar düşük hacimlerde olmalıdır.

Enteral beslenme uygulanırken asidozu gelişen ve intravenöz sıvı verilmesi ve ince barsaklara infüzyonun kesilmesi gerekli hastalar

Kateter ucuna Treitz ligamanının ötesinde olduğu halde mideye geri kaçışı olan hastalarda beslenme sonlandırılmalı

İmmünonütrisyona yararlı etkisi olabilir mi?

İmmün sistem üzerinde etkisi olan besin öğelerinin bu etkileri dikkatle izlenmelidir. Teorik olarak bazı zararlı yan etkiler beklenebilir. Örneğin yüksek dozlarda L-arginin ve L-glutamin bazı meme kanser hücrelerinin çoğalmasını hızlandırabilir. Nitrik oksit yoluyla yaratacağı vazodilatasyon sonucu septik şok gelişimini kolaylaştırabileceği de düşünülmüş

ve septik koyun modelinde böyle bir etki gösterilmiştir. Ancak bu deneyde kullanılan dozlar insanlar için çok yüksek dozlar olmadığından pratikte böyle bir zararlı etkisine rastlanmamıştır (56).

KAYNAKLAR

1. Heys SD, Wahle KWJ. Targeted nutrition in the critically ill: a therapeutic modality for the new millennium? *Nutrition* 2001;17:57-8.
2. Heys SD, Gardner E. Nutrients and the surgical patient: current and potential therapeutic applications to clinical practice. *J R Coll Surg Edinb* 1999;44:283-93.
3. DeWitt RC, Kudsk KA. The gut's role in metabolism, mucosal barrier function, and gut immunology. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:465-481.
4. Galban C, Montejo JC, Mesejo A, et al. An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000;28: 643-8.
5. Coşkun T. İmmünonütrisyona. In: Özalp I, Yurdakök M, Coşkun T (Editörler) *Pediatric Gelişmeler*. Ankara: Sinem Ofset, 1999:319-31.
6. Sorensen RU, Leiva LE, Kuvibidila S. Malnutrition and the immune response. In: Suskind RM, Lewinter-Suskind L (eds) *Textbook of Pediatric Nutrition* (2nd ed). New York: Raven Press Ltd., 1993:141-60.
7. Chandra RK. 1990 McCollum Award Lecture. Nutrition and immunity: lessons from the past and new insights into the future. *Am J Clin Nutr* 1991;53:1087-101.
8. Beisel WR. Nutrition and immune function: overview. *J Nutr* 1996;126:2611S- 2615S.
9. Poulin E. Prophylactic nutrition. *Can J Surg* 1991;34:555-9.
10. Gennari R, Alexander JW. Arginine, glutamine, and dehydroepi-androsterone reverse the immunosuppressive effect of prednisone during gut-derived sepsis. *Crit Care Med* 1997;25:1207-14.
11. O'Leary MJ, Coakley JH. Nutrition and immunonutrition. *Br J Anaesth* 1996;77: 118-27.
12. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Cestari A, Bisagni P, Di carlo V. Artificial nutrition after major abdominal surgery: impact of route of administration and composition of the diet. *Crit Care Med* 1998;26:24-30.
13. Manhart N, Vierlinger K, Akomeah R, Bergmeister H, Spittler A, Roth E. Influence of enteral diets supplemented with key nutrients on lymphocyte

- subpopulations in Peyer's patches of endotoxin-boostered mice. *Clin Nutr* 2000;19:265-9.
14. Cerra FB, Lehman S, Konstantinides N, Konstantinides F, Shronts EP, Holman R. Effect of enteral nutrient on in vitro tests of immune function in ICU patients: a preliminary report. *Nutrition* 1990;6:84-7.
 15. Cerra FB, Lehman S, Konstantinides N, et al. Improvement in immune function in ICU patients by enteral nutrition supplemented with arginine, RNA, and menhaden oil is independent of nitrogen balance. *Nutrition* 1991;7:193-9.
 16. Senkal M, Mumme A, Eickhoff U, et al. Early postoperative enteral immunonutrition: clinical outcome and cost-comparison analysis in surgical patients. *Crit Care Med* 1997;25:1489-96.
 17. Baskin WN. Advances in enteral nutrition techniques. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1547-53.
 18. McClave SA, Lowen CC, Snider HL. Immunonutrition and enteral hyper-alimentation of critically ill patients. *Dig Dis Sci* 1992;37:1153-61.
 19. Bower RH, Cerra FB, Bershadsky B, et al. Early enteral administration of a formula (Impact) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1995;23:436-49.
 20. Senkal M, Kemen M, Homann HH, Eickhoff U, Baier J, Zumtobel V. Modulation of postoperative response by enteral nutrition with a diet enriched with arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients with upper gastrointestinal cancer. *Eur J Surg* 1995;161:115-22.
 21. Daly JM, Lieberman MD, Goldfine J, et al. Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients after operation: immunologic, metabolic, and clinical outcome. *Surgery* 1992;112:56-67.
 22. Alexander JW, Ogle CK, Nelson JL. Diets and infection: composition and consequences. *World J Surg* 1998;22:209-12.
 23. Alexander JW. Immunoenhancement via enteral nutrition. *Arch Surg* 1993;128: 1242-5.
 24. Alexander JW. Role of immunonutrition in reducing complications following organ transplantation. *Transplant Proc* 2000;32:574-5.
 25. Riso S, Aluffi P, Brugnani M, Farinetti F, Pia F, D'Andrea F. Postoperative enteral immunonutrition in head and neck cancer patients. *Clin Nutr* 2000;19:407-12.
 26. Heys SD, Walker LG, Smith I, Eremin O. Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with clinical illness: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg* 1999;229:467-77.
 27. Beale RJ, Bryg DJ, Bihari D. Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med* 1999;27:2799-805.
 28. DeWitt RC, Kudsk KA. The gut's role in metabolism, mucosal barrier function, and gut immunology. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:465-81.
 29. Roth E. Oral glutamine: does it make sense? *Nutrition* 2001;17:52-3.
 30. Blecker U, Mehta DI, Davis R, Sothorn MS, Suskind RM. Nutritional problems in patients who have chronic disease. *Pediatrics in Review* 2000;21:29-34.
 31. Ziegler TR, Bye RL, Persinger RL, Young LS, Antin JH, Wilmore DW. Effects of glutamine supplementation on circulating lymphocytes after bone marrow transplantation: a pilot study. *Am J Med Sci* 1998;315:4-10.
 32. Schears GJ, Deutschman CS. Common nutritional issues in pediatric and adult critical care medicine. *Crit Care Clin* 1997;13:669-90.
 33. Jian ZM, Cao JD, Zhu XG, et al. The impact of alanyl-glutamine on clinical safety, nitrogen balance, intestinal permeability, and clinical outcome in postoperative patients: a randomized, double-blind, controlled study of 120 patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999;23(5 Suppl):S62-S66.
 34. Cerra FB. Nutrient modulation of inflammatory and immune function. *Am J Surg* 1991;161:230-34.
 35. Lieberman MD, Shou J, Torres AS, et al. Effects of nutrient substrates on immune function. *Nutrition* 1990;6:88-91.
 36. Bower RH. Nutrition and immune function. *Nutr Clin Pract* 1990;5:189-95.
 37. Kemen M, Senkal M, Homann HH, et al. Early postoperative enteral nutrition with arginine-w-3 fatty acids and ribonucleic acid-supplemented diet versus placebo in cancer patients: an immunologic evaluation of Impact. *Crit Care Med* 1995;23: 652-9.
 38. Daly JM, Weintraub FN, Shou J, Rosato EF, Lucia M. Enteral nutrition during multimodality therapy in upper gastrointestinal cancer patients. *Ann Surg* 1995;221:327-38.
 39. Efron DT, Barbul A. Arginine and immunonutrition: a reevaluation. *Nutrition* 2000;16:73-4.
 40. Carver JD. Nucleotides in milk. *Annales Nestle* 1996;54:88-97.
 41. Kulkarni AD, Rudolph FB, Van Buren CT. The role dietary sources of nucleotides in immune

- function: a review. *J Nutr* 1994;124:1442S-1446S.
42. Carver JD. Dietary nucleotides: cellular immune, intestinal and hepatic system effects. *J Nutr* 1994;124(Suppl 1):144S-148S.
 43. Pickering LK, Granoff DM, Erickson JR, et al. Modulation of the immune system by human milk and infant formula containing nucleotides. *Pediatrics* 1998;101:242-9.
 44. Yamashita N, Maruyama M, Yamazaki K, Hamazaki T, Yano S. Effect of eicosa-pentaenoic and docosahexaenoic acid on natural killer cell activity in human peripheral blood lymphocytes. *Clin Immunol Immunopathol* 1991;59:335-45.
 45. Cerra FB, Holman RT, Bankey PE, Mazuski JE, LiCari JJ. ω 3 polyunsaturated fatty acids as modulators of cellular function in the critically ill. *Pharmacotherapy* 1991;11:71-6.
 46. Forceville X, Vitoux D, Gauzit R, Combes A, Lahilaire P, Chappuis P. Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis, and outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 1998;26:1536-44.
 47. Angstwurm MWA, Schottdorf J, Schopohl J, Gaertner R. Selenium replacement in patients with severe systemic inflammatory response syndrome improves clinical outcome. *Crit Care Med* 1999;27:1807-13.
 48. Wellinghausen N, Kirchner H, Rink L. The immunobiology of zinc. *Immunol Today* 1997;18:519-21.
 49. Semba RD. Vitamin A, immunity, and infection. *Clin Infect Dis* 1994;19:489-99.
 50. Ross AC. The relationship between immunocompetence and vitamin A status. In: Sommer A, West KP Jr (eds). *Vitamin A Deficiency: Health, Survival, and Vision*. New York: Oxford University Press, 1996:251-73.
 51. The Nordic Symposium on Immunonutrition, Stockholm 1999. (<http://www.novartismedicalnutrition.com/newsletter/pdfs/immunonutrition-newsletter.pdf>)
 52. Preiser J-C, Gossum AV, Berre J, Vincent J-L, Carpentier Y. Enteral feeding with a solution enriched with antioxidant vitamins A, C, and E enhances the resistance to oxidative stress. *Crit Care Med* 2000;28:3828-32.
 53. Talbott MC, Miller LT, Kerkvliet NI. Pyridoxine supplementation: effect on lymphocyte responses in elderly persons. *Am J Clin Nutr* 1987;46:659-64.
 54. Taylor RM, Baker A, Cheeseman P, Preedy V, Bartlett, Grimble G. Can adult enteral formulae be given to critically ill paediatric patients. *J Intensive Care Med* 1997;23 (Suppl 1):140 (Abst. No. 91B).
 55. Consensus Recommendations From the U.S. Summit on Immune-Enhancing Enteral Therapy. *JPEN* 2001;25:S61-S62.
 56. Schloerb PR. Immune-enhancing diets: products, components, and their rationales. *JPEN* 2001;25:S3-S7

Hekim-endüstri ilişkileri

Katılımcılar : Bülent Eczacıbaşı¹, Dr. Haluk Özen², Dr. Ergül Tunçbilek³

Eczacıbaşı Holding Yönetim Kurulu Başkanı¹,
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı Profesörü²,
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Genetik Ünitesi Profesörü³,

1. Bilim teknoloji politikası için akademi-endüstri işbirliği

Bülent Eczacıbaşı

Üniversite ile sanayi arasında verimli bir işbirliği bulunmasının, bilim, sanayi ve ülke ekonomisi için olumlu sonuçlar sağladığını kalkınmış ülkelerin deneyimleri açıkça ortaya koyuyor. Bugün, sekiz gelişmiş ülkede, yalnızca ilaç sektöründe, üniversite-sanayi işbirliği içinde yürütülen Ar&Ge çalışmalarının yıllık bütçesi, 35-40 milyar doları bulmaktadır. İletişim ve biyo-teknoloji alanlarında ise bu bütçe çok daha büyük boyutlara varmaktadır. Bu ilişkide sanayi, araştırma sonuçlarından yararlanmakta ve maliyeti yüklenmekte, üniversite ise, kavuştuğu finansman olanakları ile bilim üretmekte ve araştırmaları yürütmektedir.

Akademi ile sanayinin birbirinden yararlanmasının geçmişi aslında Rönesans'a kadar dayansa da, yoğunlaştığı dönem, 19. yüzyıl sonlarında başlıyor. Bu tarihlere kadar bilimin uyguladığı amacı taşımadan geliştiğini, teknolojinin ise gereksinimlerin belirlediği icatlara dayalı olarak ilerlediğini, sonraları ise, bilim ve teknolojinin iç içe girmesiyle, üniversite ile sanayi arasında kaçınılmaz bir işbirliğinin başladığını görüyoruz.*

19. yüzyıldan itibaren ortak çalışma, esas olarak, üniversitelerin teknoloji geliştirmeye yönelik araştırma enstitüleri kurmaları biçiminde oluyordu. Bunlar ya Avrupa'daki gibi, devlet tarafından finanse ediliyordu, ya da Amerika'daki gibi, yapılacak araştırmaların sonuçlarını değerlendirmeyi amaçlayan kuruluşların yardımları ile kuruluyorlardı. Daha 1880 'lerin sonlarında ABD'nde eyalet üniversitelerinde tarımsal deney istasyonları açılmaya başlamıştı. Almanya'da 1911'de çalışmaya başlayan, teknoloji geliştirme amaçlı Kaiser Wilhelm Enstitüleri ise, kamu destekli araştırma kurumlarının ilk örneklerindendi.

İkinci Dünya Savaşı sırasında askeri ve tıbbi gereksinimleri karşılamak için geliştirilen teknolojilerin ticari amaçla değerlendirilmesi çalışmaları, savaş sonrasında, akademi-endüstri ilişkilerinde yeni bir aşamayı da birlikte getirdi. Bu dönemde Amerika'da kurulan Ulusal Bilim Vakfı (National Science Foundation), üniversitelerin iş yaşamına katkı niteliğindeki çalışmalarının, özel kesimden toplanan kaynaklarla, belirli bir bütçesi olan projeler halinde yürütülmesini sağlamıştır. Bu dönemin önemli özelliği, üniversitelerin iş dünyasına olan katkılarının teknoloji geliştirmenin ötesine geçmesidir. Aynı zamanda, bir bilim dalı haline gelmeye başlayan iş yönetimi (management)de bu ilişki kapsamına girmiştir. Üniversite bugün artış iş dünyasına, eğitim-öğretim faaliyeti ile nitelikli eleman yetiştirmekte, konferanslar ve kurslarla ileri eğitim sağlamakta, danışmanlık hizmetleri vermekte ve sözleşmeli araştırmalar (contract research) yürütmektedir. Üniversitelerin temel bilim alanındaki çalışmaları ise, muhtemel kullanıcı sektörlerde yeralan kuruluşlarca, "rekabet öncesi" (pre competitive) bir etkinlik olarak desteklenmektedir.

Yine bu dönemden başlayarak, üniversitelerde, şirketlere verilen hizmetlerin geliri ile finanse edilen, lisansüstü eğitim okulları, "bilim parkları" (science parks), "yenilik merkezleri" (innovation centers), "kuluçka merkezleri" (incubation centers) gibi kurumları görüyoruz. Böylece, üniversite-sanayi işbirliğinin temel kurum ve kuralları oluşmuş bulunuyor. Ancak, iş dünyasından bazı varlıklı kişilerin üniversitelere ve araştırma kurumlarına yaptıkları, doğrudan doğruya toplumsal katkı amaçlı yardımların da, özellikle temel bilimlerde ve toplumsal bilimlerde

önemli bir işlevi olduğunu unutmamak gerekiyor. Varlıklarının orijini bakımından çoğunlukla sanayici olan bu kişilerin katkılarını da akademi-sanayi ilişkileri çerçevesinde değerlendirebiliriz.

Bu süreç, son 30 yılda, ileri ülkelerde bilimin olağanüstü bir hızla gelişmesini sağlarken bir de nitelik değişimine yolaçmıştır. Teknoloji artık üretimle ilgili sorunları çözmek amaçlı icatlarla değil, bilimsel ilerlemenin sağladığı olanakların üretime uygulanmasıyla gelişmektedir. Bu nedenle, temel bilimlerde sağlanan gelişmeler, doğrudan doğruya teknolojiye aktarılabilmekte ve orada da hiçbir zaman ulaşılamamış hızda bir ilerlemeye yolaçmaktadır. Bu gelişme sonucunda üretimin sorunları bir bir çözülmekte, önündeki teknolojik engeller ortadan kalkmaktadır. Ürünlerin bileşimindeki hammadde ve sermaye payı azalmakta, "bilgi"nin ve nitelikli emeğin payı artmaktadır. Bugün, bu gelişmenin birçok önemli sonucu ile karşı karşıya bulunuyoruz. Artık, "bilgi" ve nitelikli emek temel rekabet faktörleri haline gelmiştir. Ticari kuruluşlar için, rekabette üstün gelmenin, böylece varlığını korumanın ve gelişmenin koşulu, "bilgi" ve "nitelikli işgücü"dür. Kuruluşlar, bu faktörlere sahip oldukları ölçüde yenilikler yapabilmektedirler. Ürünün niteliğinde tüketici beklentilerini aşan yenilikler yapamayanlar, ya da yeni yöntemlerle ürün ve hizmetlerin maliyetini düşüremeyenler piyasadan çekilmek zorunda kalmaktadırlar. Artık bilgi en pahalı üretim faktörüdür ve ona rakipler ulaşmadan ulaşabilmek, her kuruluş için vazgeçilmez önceliktir. İşte bu önceliğin bilincine varılması, akademi-endüstri ilişkilerinde bugün geçerli yöntemlerin gelişmesini de sağlamıştır.

Artık kuruluşların, bir bilimsel araştırmayı başlatıp yıllarca sonra sonuçlarını alarak yeni ürün ve hizmetler sunmaya vakitleri yoktur; eğer "bugün" bir yenilik yapamazlarsa, "rakipleri yapacaktır". O halde, bilim adamları sürekli olarak bazı buluşları hazırda bulundurmaları, kuruluşlar da bunlardan ihtiyaçları olanları bedelini ödeyip ticarileştirerek piyasaya sunabilmelidir. Bir anlamda, bilimsel araştırma kimin için yapıldığını bilinmeden sürdürülmeli, sonuçları bir cins "açık artırma" ile sahiplerini bulmalıdır. "Piyasa", bu sonuçların, onları en verimli biçimde kullanabilecek olanların eline geçmesini sağlayacaktır. Bu koşullarda bilimsel araştırma özellikle elektronik, biyoteknoloji, ilaç gibi gelişmenin çok hızlı olduğu sektörlerde, çok büyük ölçüde, bağımsız araştırmacılar tarafından yürütülmektedir. Genç ve üstün nitelikli bu araştırmacılar, kendi kurdukları küçük şirketlerde başlattıkları projelerin finansmanını, yeni yöntemlerle sağlamakta ve sonuçlarını, kullanıcılara devretmektedirler.

Bu alanda geçerli iki yöntemden çok kullanılanı, Türkçe'ye "risk sermayesi" şeklinde çevrilen "venture

capital"dir. Bu uygulamada mali yatırımcılar, araştırmacıları, yüksek faizle borçlandırmakta, proje başarılı olursa yüksek kazanç sağlamaktadırlar. Hisse karşılığı öz sermaye verilmesi anlamında kullanılan "equity capital" uygulamasında ise, finansal yatırımcılar, araştırma amacıyla kurulan şirkete ortak olarak gerekli sermayeyi koymaktadırlar. Her iki uygulamada da, başarılı halinde proje uygulamacı sanayi kuruluşuna devredilirken, büyük kazanç sağlanmaktadır.

Bu tür uygulamalar ABD'de esas olarak özel finans kuruluşları tarafından yürütülmektedir. Ancak, birçok eyalette, özel kuruluşların sağladığı fonların kamu bütçesi kaynakları ile desteklendiği modeller de uygulanmaktadır. Avrupa ülkelerinde ise, kamu ağırlıklı kurumlar eliyle ve karma kaynaklarla finanse edilen uygulamalarla dahası karşılaşılmaktadır. Bu uygulamalar sayesinde, bilim ile üretim arasındaki işbirliğinde ileri düzeylere ulaşılmıştır.

Bugün bu işbirliği, ileri ülkelerde ekonomik gelişmenin motoru haline gelmekte ve aynı teknoloji düzeyine ulaşamayan ülkeleri rekabet dışında kalmaya zorlamaktadır. Türkiye'nin de bu endişeyi daha derinden hissetmesinin zamanı çoktan gelmiştir.

Ülkemizdeki duruma gözetirken, akademi-endüstri işbirliği alanındaki bazı önemli girişimler bulunduğunu unutmamalıyız. Böylece, konunun bizim için yabancı olmadığını, başarılı örneklerin biraz gayretle çoğaltılmasının mümkün olduğunu da kavrayabiliriz. Ancak, gerek üniversitelerimizin, gerekse sanayimizin bu alanda yeni ve yaratıcı yaklaşımlara ihtiyacı olduğu da açıktır. Yeni yaklaşımın özü ise, ortak çıkarlara hizmet eden bir ortamın yaratılmasıdır. İşbirliğinin, taraflarının ortak çıkarları açısından, bugünkü katkısını değerlendirdiğimiz zaman görünüm şudur:

Üniversitelerimiz, öncelikle sanayinin gereksinimi olan nitelikli işgücünün eğitiminde, giderek yükselen bir başarı göstermektedirler. Köklü bir geçmişe sahip olan üniversitelerimiz ve bunlara son yıllarda büyük kaynaklar ve özenli çalışmalarla eklenen bazı "vakıf üniversiteleri", eğitim alanında ileri bir düzeye ulaşmışlardır. daha çok kısa vadeli politik amaçlarla kurulmuş bulunan ve gerçek anlamda üniversite olmanın çok gerisindeki kurumların ise, işlev ve olanakları bakımından gözden geçirilmeleri şarttır. Eğer böyle bir gözden geçirme yapılmazsa, bu kuruluşlar hem yetersiz mezunlar vermeyi hem de başarılı üniversitelerde çok daha verimli biçimde değerlendirilebilecek kaynakları heba etmeyi sürdürecektir.

Araştırma alanındaki çalışmaları değerlendirirken, bunların endüstrinin talebi ölçüsünde gelişebileceğini unutmamamız gerekiyor. Böyle bakıldığında, özellikle uygulamalı bilim alanındaki araştırma çalışmalarının yetersizliğinin nedeni ortaya çıkmaktadır. Nitekim,

temel bilimler alanında, dünya ölçüleri düzeyine ulaşmasa da giderek daha fazla yayının olması, üniversitelerimizin kendi olanakları ölçüsünde araştırma çalışmalarını ciddiyetle sürdürdüklerini göstermektedir. Bu çalışmaların sayısı ve kalitesi, aynı zamanda, endüstrinin talebinin efektif hale gelmesi durumunda, üniversitenin onu başarılı bir biçimde karşılayabileceğinin de kanıtıdır.

İşbirliğinin diğer tarafı olan sanayinin durumuna bakınca, dünya rekabetine açık konumdaki sanayimizin, rekabette üstünlük sağlayabilmek için, akademi desteği ile yapacağı yeniliklere son derece gereksinimi bulunduğunu görüyoruz. Ancak, bu objektif gereksinimin bilincine varılmasının ve karşılanması için girişimde bulunulmasının, birçok koşula bağlı olduğu anlaşılıyor.

Başta gelen sorun, bu tür bir işbirliğine en çok gereksinimi olan orta ölçekli kuruluşların, bilinç ve finans düzeyleridir. Bu kuruluşlarımız, uluslararası rekabette karşı karşıya olduklarını bilmekte, fakat, bununla başa çıkabilmek için kapasite artışına birinci önceliği vermekte ve zaten sınırlı olan kaynaklarını bu alana yönlendirmektedirler. Büyük ölçekli kuruluşlarımızın, dünya pazarları ile daha yakın bir ilişki içinde bulunmaları nedeni ile, Ar&Ge konusundaki bilinç düzeyleri daha yüksek olmakla birlikte, bu gereksinimi uluslararası ortaklarının olanaklarından yararlanarak karşılamak eğilimi ağır basmaktadır; fakat bir noktadan sonra, uluslararası ortakların "know how"ını kullanarak uluslararası pazarlarda, hatta Türkiye'de onlarla rekabet mümkün olmamaktadır.

Bu sorunların temelinde, ülkemizde etkin biçimde işleyen bir bilim ve teknoloji sisteminin olmaması, yatmaktadır. Oysa, ileri sanayi ülkelerine bakıldığında, uzun yılların uygulamalarıyla oluşmuş, temel aktörleri olan üniversitelerin ve sanayinin tam anlamıyla benimsediği bir bilim ve teknoloji politikasına sahip oldukları görülüyor. Bilim ve teknoloji politikalarını, konumuzun dışına çıkarmamak için amaçlarını bir yana bırakarak, sadece "akademi-endüstri ilişkileri"nin kurum ve kuralları açısından yakından incelediğimizde şunları görüyoruz:

- Ekonomik kaynakların rekabet düzeni tarafından yönlendirmesi esas alınmış, iç piyasanın korunması sonucu verebilecek uygulamalarda bile, bu ilkenin zarar görmemesine özen gösterilmiştir.
- Bilim ve teknoloji politikaları, genel ekonomik politikaların ayrılmaz bir parçası olarak, "bilim ve teknoloji bakanlıkları" tarafından yönetilmektedir.
- Uluslararası pazarlarda üstünlük sağlamaya yönelik olmak esas alınmıştır.
- Bu bakanlıklar, üniversiteler, sanayi ve finans kesimlerinin temsilcileri ile çoğunlukla

örgütlenmiş biçimde ve sürekli diyalog içindedirler.

- Devletin imalat sanayiine girmemesi, teknolojinin gelişmesi için gerekli ortamın oluşması bakımından da geçerli bir ilke olarak kabul edilmiştir.
- Kamu alımlarının Ar&Ge faaliyetleri için bir finansman olanağı yaratmasına önem verilmiş, satınalma programları ve şartnameler, önceden ilan edilerek çalışma süresi tanınmıştır.
- Temel ilkelere mutabakata dayanılarak, gerektiğinde sektör ve alt sektör hedeflenmesinden çekinilmemiştir.
- Öncelikle alanlarda, özel sektör, üniversite ve kamu kesiminin işbirliğini sağlayacak kurumlar oluşturulmuştur.
- Nitelikli insan kaynaklarının yetiştirilmesi temel önceliklerden biridir.
- Özel sektörün araştırma çalışmalarına yönlendirilmesi için uygulanan, özel faiz oranı, özel vergi koşullarının yanı sıra, kamu kaynaklarından "matching funds" esaslı parasal destek dahi sağlanmaktadır.
- Risk sermayesi ve hisse karşılığı özsermaye tahsisi için uygun hukuk altyapısı mevcuttur.

Tüm bu politikaların, kalıcı istikrara kavuşmuş, küreselleşmeye ayak uydurmak için gerekli ilke kararlarını almış, saydamlığı kurumsallaştırmış bir ekonomide etkin biçimde uygulanabileceği kuşkusuzdur. Ancak, ne var ki, küreselleşen dünya ekonomisinde yer alabilmek, rekabette ezilmemek için, bu ilkelerin bir an önce uygulamaya konması da şarttır. Kaldı ki, ülke ekonomisinde arzulanan değişimi sağlayacak politikalarla, doğru bir bilim ve teknoloji politikasının etkileri karşı değil, aynı yönlüdür ve bunlar birbirlerini desteklerler.

Türkiye'nin bugün bulunduğu noktada, birçok alanda olduğu gibi bilim ve teknoloji alanında da ilerleyebilmemiz, bir dizi reformun gerçekleşmesine bağlı görünmektedir. Bu durumda, güvenebileceğimiz tek itici etken, sivil toplumun konuyu ele alması, etkin çözüm önerileri üretmesi ve ısrarlı isteği olabilir. Bu alanda toplumsal hedefleri birleşen iki sivil toplum kesimi, akademi ve sanayidir; dolayısıyla, önderlik işlevi de onlara düşmektedir. Böyle bir işbirliğinin bir maddi temele, somut bir ortak çıkar alanına ihtiyacı olduğu da kuşkusuzdur. Öte yandan, sanayi, Ar&Ge çalışmalarının yapılabilmesi için uygun koşulları bekleme lüksüne sahip değildir; çünkü, rakiplerden "mola istemek" olanaksızdır. O halde, endüstrimizin, imkansızlıklar olmayan alanlarda, bu zorunlu fakat fedakarlık gerektiren atılımı yapabilmek için, öncülük etmesi gerekmektedir. Akademi ve sanayi bakımından ortak çıkar üreten süreçler oluşturulduğunda, hiçbir zaman ara verilmeyecek işbirliği de kurulmuş olacaktır.

2. Doktorlar ile ilaç ve tıbbi alet endüstrisi ilişkileri etiği

Dr. Haluk Özen

Hekimlik sanatı ve Etik:

Etik; Webster sözlüğüne göre moral değerler ve sorumluluklar açısından iyi ve kötüyü ayıran disiplin olarak tanımlansa da günlük pratikte tıbbi etik yaptıklarımıza daha eleştirel gözle bakmamızı sağlayan ve hergün bizi 'iyi' ve 'dürüst' doktorluk için daha neler yapılması gerektiğini düşündüren moral değerler topluluğudur. Etik kurallar aşında iyi niyetli çoğunluk için gereklidir çünkü onlara yol gösterici ve neyin doğru neyin yanlış olduğunu bildirmek yeterlidir. Bu konuların tartışılmasına platform sağlaması için kişisel görüşlerimi sizlerle paylaşmak istiyorum. Böylesine kurallar manzumesi ancak TTB veya mesleki derneklerimizin beklentileri ve kuralları ortaya koyması halinde yaygın kabul görebilir ve uygulanabilir. Bu yazı böylesine bir gelişmeye katkıda bulunmak amacı ile hazırlanmıştır.

Tüm dünyayı saran serbest pazar ekonomisi düşüncesinin yaygınlaşması, hekimlik uygulamalarını sosyal bir fonksiyon olmaktan ticari bir meta olmaya zorlamaktadır. Pazarda alınıp satılan bir mal veya hizmet haline dönüşen tıp uygulaması bizleri elbette diğer ticari alanlarla, onların kuralları ile ilişkiye de zorlamaktadır.

Kanımda, hekimlik bir bilim olduğu kadar sanattır. Sanatı sanat yapan özelliklerinden biri sanatçının hayal, enerji ve yaratıcılık özellikleri ile ortaya koyduğu eseri 'satmak için' değil 'sunmak için' yapmış olmasında yatmaktadır. Hekimliğin sanat yönü, bu ilişkinin basit bir maddi ilişkinin ötesine geçmesine yol açmıştır. Bu yaklaşım hastaların şükran duygularını ifade eden 'hediye ilişkisini' doğurmuştur. Ancak ticarileşen sağlık sistemi doğal olarak bu konuya çok yabancıdır. Hediye bazlı özelliklerinin olması gerektiği sosyologlar tarafından ifade edilmektedir. Hediye her şeyden önce bir şey beklenmeden verilen ve alıcının da bunu elinde tutarak bir kişisel yatırım aracı olarak değerlendirmedeği sosyal bir iletişim biçimidir. Hekimlikte hediye kültürü hem bizim toplumumuzda hem de batı kültüründe yeni olmayıp eski Yunan kültürüne dek uzanmaktadır. Ancak günümüzde tıp eğitiminin bu kadar masraflı olduğu, ilaç şirketlerinin ilaç pazarlamak için yılda ortalama 11 milyar dolar harcadığı ve uluslar arası dev

firmaların kıyasıya rekabet ettiği bu ortamda hekimlik sanatının ve uygulamalarının sadece hediye bazlı ilişkilerle yürüyebileceğini düşünmek saflık olur. Sorun bu ilişkilerin varlığının sorgulanması değil; etik bir platformda yürütülüp yürütülmediğidir.

İlaç firmalarının bütçe harcamalarını biraz daha derinleştirirsek olayın boyutları daha net olarak ortaya çıkmaktadır. ABD'de her doktora yılda bu tür faaliyetlerde 8000-13000 dolar harcanmaktadır. Bu harcamaların ilaç gelişimi ile ilgisi yoktur, ve ilacın tanıtım ve pazarlanması için kullanılmaktadır. Bu miktarların önemli bir kısmı eğitsel faaliyetlere gittiği söylenmektedir. Bu şekilde doktorların ve toplumun yeni ilaçları ve hastalıkları öğrendiği savlanmaktadır. Aslında dünyada maalesef hekimlerin önemli bir kısmı yeni ilaçlarla ilgili bilgileri ilaç firmalarının tanıtım broşürlerinden öğrenmektedir. Ülkemizde de 1993 yılında yapılan bir çalışmada ilaçlarla ilgili bilgileri %58 hekim ilaç firmasının temsilcilerinden aldıklarını ifade etmişlerdir. Ancak bu şekilde bağımsız bilgi kaynaklarına kavuştuğunu sanmak ile, bir şirketlerinin alkolizm konusundaki yayınlarına inanmak arasında önemli bir fark yoktur. Ülkemizdeki rakamlar bir miktar mütevazî olması dışında farklı değildir. 1999'da Türkiye'deki ilaç pazarının 2.5 milyar dolar olarak gerçekleştiği ifade edilmektedir.

Promosyon çalışmalarının ilaç satışlarının %5'ini geçmeyecek biçiminde bir yasal sınırlama olmasına rağmen ülkemizde bu oranın en az %10 düzeyinde olduğu tahmin edilmektedir. Buradan çıkılarak hekim başına promosyon harcamalarının yılda en az 3000 dolar düzeyinde olduğu düşünülebilir. Resmi kuruluşlarda çalışan bir hekimin yıllık maaşlarının toplamının 4-6000 dolar olduğu hatırlanırsa olayın gerçek boyutu hakkında fikir sahibi olunabilir.

Hekimlik sanatı en gelişmiş ülkelerde bile çok yakın zamana kadar büyük oranlarda ticarileşmemiştir. Ülkemizde bunun ötesinde hekimlere sosyal görevler de biçilmektedir. Bu konu ile ilgili bazı kanıtları kısaca özetlemek istiyorum:

1. Sağlık hizmetleri halen ülkemizde devletin vermesi gereken hizmet olarak algılanmaktadır. Bu hizmetin alınıp satılan bir mal olduğu görüşü yaygınlık kazanmamıştır.

2. Hekimliğin belli yetenek beceri ve kişilik özellikleri olanlar tarafından yapılması gerektiği yani 'sanat' yani halen vurgulanmaktadır.

3. Hekimler mesleklerini öğretmek için dünyada çok nadir olarak ücret almaktadır. Hekimler hasta bakmak, araştırma yapmak ve idareci olmak gibi işlevleri ile eğitim görevlerini desteklemektedirler. Bu yaygın yaklaşım aslında Hipokrat yemine tam bir uygunluk göstermektedir.

4. Hekimler sağlık hizmetini ödeyemeyecek olanların tedavisini uzun zamandır tam anlamıyla gerçekleştirmektedirler.

5. Dünyanın pekçok yerinde ama özellikle ülkemizdeki hekimler parasal anlamda çalışmalarının karşılığını almamaktadırlar. Bu eksikliğin yerine duygusal ve entelektüel doyum, hasta ve sahiplerinin şükran duygularının ifadesi, 'saygıdeğer bir sosyal konum' ve 'toplumda güvenilir olma duygusu' gibi manevi değerler konmakta ve hekimler bunları onurla kabul etmektedirler. Ancak böylesine bir konum verilen hekimlerin tüm ilişkilerinde bu güveni kaybetmemek için özel bir dikkat harcamalıdır. Bu noktada sağlık hizmetlerinin ticarileşmesinin, geleneksel moral değerlerimizde de erimeğe sebep olacağı gerçeği unutulmamalıdır.

Tip bilimi uygulayıcıları ile farmasötik endüstri arasındaki üretken ve sorumlu işbirliğinin tip biliminin ilerlemesi için gerekli olduğu bilinen bir gerçektir. Ancak bu iki topluluk arasındaki her ilişkiyi bu sınıfa sokmanın zorluğu hepimizce bilinmektedir. Bu tip ilişkilerin genellikle başlangıç noktası sürekli tip eğitimi ile ilgili tarafların birlikte gerçekleştirdikleri eğitimsel toplantılar, çağdaş tip biliminin sunulduğu kongre ve toplantılar ve ilaç geliştirme programları olmaktadır.

Özellikle ülkemiz gibi bu konulara kaynak ayırması sınırlı olabilecek ülkelerde sürekli tip eğitimini ilgilendiren toplantılar ve kongre katılımları konusu ayrı bir formatta irdelenmelidir. Örneğin maaşının toplamı ile bir kongreye kayıt ve konaklama ücretlerini ödeyemeyen bir hekimin bu tür toplantılara katılma olanağı ancak ilaç endüstrisinin desteği ile olabiliyorsa bu girişimi kategorik olarak red etmek yerine etik kurallara uygun yürütülmesini sağlayacak kuralları ve uygulamaları kurumsallaştırmalıyız. Ancak son zamanlarda yapılan geniş bir araştırmada ilaç firmalarının yaptığı sürekli tip eğitim toplantılarının, konferans ve kongrelere katılım desteklenmesinin doktor davranışlarında etki yaptıklarını ortaya koymuştur. Endüstrinin kongrelere destekleri ve yemek davetleri ilaçlarının reçete edilme sıklığını artırmaktadır. Öte yandan hekimlik ücretlerinin dünya standartlarında olmamasına rağmen yurt içi kongrelerde kayıt

ücretlerinin dünya standartlarında olması kongre düzenleyen mesleki derneklerin kar peşinde koşmalarından gerçekleşmektedir. Uzmanlık dernekleri ve kongre düzenleyenleri bu yaklaşımı da ciddi olarak sorgulanmalıdır. Bu bağlamda Türk Tabipleri Birliği Uzmanlık Dernekleri Koordinasyon Kurulu (TTB-UDKK) son genel kurulunda uzmanlık derneklerine katılım ücretleri, her yılın Ocak ayı belirlenen 1. dereceden uzman hekimin net maaşının üçte birini geçmemeli ve Türk lirası olarak belirlenir şeklinde tavsiye kararı almıştır. Ayrıca, sürekli tip eğitimi ile ilgili toplantıların organizasyonu bağımsız hekimler tarafından yapılmalı ve konuşmacılar ve konular baskı görmeksizin oluşturulmalıdır.

ÖZEL DURUMLAR VE ETİK YÖNDEN TARTIŞMALI UYGULAMALAR

İlaç ve tıbbi malzeme şirketlerinden alınan hediyeler:

Hediyeler doğrudan veya dolaylı olarak hasta bakımında yararlı olmalı ve hekimlerin bağımsız karar vermelerini zorlaştıracak düzeyde pahalı olmamalıdır. Kesin olarak eğitimsel olan kitap, CD, mecmua aboneliği, endüstri bursları, laboratuvar aletleri dışındaki rakam belirlenebilir. A.B.D. de 100 dolar olan sınırın Türkiye'de ne olabileceği tartışılabilir.

Kanımcı kişisel pahalı eğitimsel özellikleri de olan databank, palm, eğitimsel özellikleri olmayan klima, buzdolabı, kahve makinesi gibi hediyeler kabul edilir sınıfa girmemelidir. Ayrıca eğitim toplantıları olmadan yapılan eğlence ağırlıklı yemek ve davetler de etik anlamda uygun değildir. Bu noktada çuvaldızı yine kendimize batırmamız gerektiğini vurgulamak istiyorum. Son 5 yıldır ülkemizin tüm aydınları gibi bizlerde temiz toplum kampanyalarına aktif destek vermekteyiz. Ancak ABD'de yapılan bir araştırmadaki gibi asistanların %85'nin politikacılar hediye verilmesinin uygunsuz olduğunu söylerken aynı asistanların doktorların ilaç firmalarından hediye almasının doğru ve etik olmadığını ifade edenlerin oranının %46 olmasının çelişmesini de yaşamamalıyız.

Hediyelerin çeşitliliği göz önüne alındığında bu noktada 'aldığınızın toplum tarafından bilinmesini ister miydiniz?' sorusu etik olarak kabul edilebilen ile uygunsuzu ayırt edebilir düşüncesindeyim.

Toplantıların organizasyonu ve davet

Uluslararası meslek birlikleri tarafından gerçekleştirilen toplantılara davet:

Ülkemiz gibi eğitime kaynak ayıramayan ülkelerin hekimlerinin ilaç firmaları tarafından bu tür bilimsel toplantılara davet edilmesi kanımcı ülkemiz ve mesleğimiz açısından olumludur. Son yıllarda

ülkemizde tıp alanındaki gelişmenin önemli bir sebebi de bu tür bilgi alışverişi yapılan toplantılara çok sayıda hekimin ilaç firmalarının desteği ile katılmasıdır. Ancak bu isimler belirlenirken toplantıdan fayda sağlayacak ve Türkiye'ye geri döndüğünde bu faydayı paylaşacak hekimler ve bu bağlamda eğitim görevinde olanların katılımının öncelikle düşünülmesi gereklidir. Bunların dışında ümit veren başarılı genç hekimler ve kongrede bilimsel sunusu olan hekimlerin katılması seçim kriteri olarak değerlendirilmelidir. Bu kriterlerin dışındaki uygulamalar eşlerin daveti, kongrede makul sayılmayacak derecede masraflı yemek, eğlence ve gezi organizasyonları etik değildir. Kongre süresince firmaların gezi ve alışveriş için turlar düzenlemeleri esas amacın tam tersine sonuç doğurduğu için kesin olarak önlenmelidir. Belli bir ilacın geçmiş bir dönemde yazılma sıklığı veya gelecekteki bir dönemde belli bir sayı üzerindeki antlaşmalar yapılmasının kongreye götürme kriteri olarak kullanılması asla kabul edilmemelidir. Bu tip önermelerde bulunan taraf kadar bunu kabul eden ve uygulayan da eşit düzeyde etik kuralların dışına çıktıkları için sorumludur.

Kongreye firma davetlisi olarak katılımlar konusu ülkemizin kangrenleşen bir etik sorunu olmaya başlamıştır. Hediyein hediye olabilmesi için ucunda bir 'ip' olmamalıdır. Diğer bir deyişle bir firmanın dilediğince hekimi güncel bilgileri edinebilmesi amacı ile saygın kongrelere davet etmesinde etik olmayan bir durum yoktur. Aynı biçimde bir hekimin ister fikir lideri olduğu için, ister saygın eğitici kişiliği nedeni ile ister de ilaç firmasının duyduğu yakınlık nedeni ile davet edilmiş olsun bu daveti kabul etmesinde de etik dışı bir durum söz konusu değildir. Ancak bu hekimlerin seçiminde firmanın ilacın reçete etme sıklığı dışında hiçbir kriter kullanmıyorsa bu tıp etiği açısından kabul edilemez bir olgudur. Departman kapılarında heyet raporlarını toplayarak 'tamam kontenjanı doldurdunuz biraz daha gayret 2. adamı da ABD'deki kongreye götürebiliriz' mentalitesine biz hekimlerin izin vermemesi gerekmektedir. Firma yetkililerine sorulduğunda 'bizim böyle bir politikamız yok' derken bölgedeki çalışanın yükselmesini satılan ilaç sayısına bağlamanın indirek sonucunun bu olacağını bilmezden gelmektedirler. Bu konuda en kısa yoldan daha fazla ilaç satmayı amaç haline getirmiş bir mentalite ile etik standartlarda buluşmayı beklemek saflık olarak addedilebilir. Bu noktada meslek birliklerimizin bu konudaki 'beklentileri ve kuralları' oluşturup yaşama geçirerek, güçlerinden gelen yaptırımları uygulamalıdır. En az bunun kadar önemli olarak devletimizin veya sağlık kuruluşlarının

başarılı hekimlere bu olanakları sunarak bu yozlaşan ilişkileri tekrar olması gereken noktaya oturtması gerekmektedir. 'Tango yapmak için iki kişi gerekir' kuralı gereği ilaç firmalarının da bir araya gelerek kendi kuralları konusunda anlaşarak hayata geçirmelidirler. Burada çuvaldızı kendimize batırarak toplumumuzda hekimlerin sosyal konumunun kolay elde edilemeyecek bir noktada olduğunu her zaman hatırlayarak hareketlerimizi ona göre ayarlamamız gereğini bir kez daha vurgulamak istiyorum.

İlaç firmalarının hazırladığı bilimsel toplantılara katılım

Bu tür toplantıların gerçek anlamda eğitici özelliklerinin üst düzeyde olması için 2 temel şartın yerine getirilmiş olması gerekmektedir. Firma toplantısının içeriğine ve konuşmacıların kimliğine etki edilmemelidir. Bunların dışında konuşmacılar firmalar ile olan ilişkilerini özgeçmişlerinde veya tanıtım programlarında açıklamalı ve konuşmalardan sonra serbest tartışma zamanı verilmelidir. Bu şekilde organize edildiği takdirde makul düzeyde gerçekleşecek yemek ve seyahat ücretlerinin firmaca karşılanmasında da etik anlamda bir sorun yoktur.

İlaç firmalarının hazırladığı bilimsel toplantılarda seminer konferans vermek:

Toplantılar yukarıdaki kriterler eşliğinde gerçekleştirilmiş ve firma konuşmanın içeriğine hiçbir şekilde etki edilmemiş ise bu konuşmanın yapılmasında ve konuşmanın karşılığında bir ücret 'honorarium' alınması ve firmanın seyahat ve otel ücretlerini ödemesinde etik-dışı bir durum yoktur. Aslında bu konuda farklı düşüncelerin halen tartışıldığını ifade etmeliyim.

İlaç firmalarının öğlen veya akşam yemeklerine katılım:

Bu tür etkinliklerde eğitici bir amaç olmadığı için bunlara katılımın cesaretlendirilmemesi gerekmektedir. Bu tür uygulamalar ABD'de yaygın olarak gerçekleşmekte ve tüketilen alkol nedeni ile 'karaciğer partileri' adını almıştır. Bu noktada yaygın olarak dillendirilen 'bu destekler olmazsa toplantılar gerçekleşemez' görüşüne cevap vermek gerekir. Bugün için bu söylem kısmen de doğru olsa bile bu tip toplantılara katılıp belirli kredileri almanın zorunlu olacağı dönemlerde süre gitmesi olanaklı görülmemektedir. Bu nedenle sürekli tıp eğitimini bir 'hobi' değil bir yasal gereklilik haline getirecek Tababet Uzmanlık Tüzüğü'nün çıkarılması için çabalarımızı arttırmamız gerekmektedir. Ayrıca hangi hekim arkadaşımızın kendi cebinden bir pizza ve bira almağa gücü yetmemektedir? Biz meslekte güncelleşme gerekliliğimizi bilmeyecek kadar sadece kendi kısa erimli çıkarlarını düşünen meslek üyeleri miyiz? Bazı ufak etik-dışı veya sınırdaki davranışlara

göz yummanın toplumun bu konudaki değer yargılarında erozyona ve daha büyük olumsuzlukları da görmezlikten gelmesine sebep olduğunu düşünmekteyim.

Hekimlerin ilaç firmalarına konsültanlık yapmaları:

Bu konuda kişi eğer ülkesinin vergi kurallarına uyuyorsa ve çalıştığı kurumu bu görevi konusunda bilgilendirmiş ise ve konferanslarda ilk slayt olarak 'disclosure' ile böylesine bir konsültanlık yaptığını açıkça ortaya koyarsa etik anlamda bir sorun olmayabilir. Ancak ülkemizde gerçek anlamda bilimsel anlamda konsültanlık yapabileceklerin sayısının çok az olduğunu bildiğimden eğer konsültanlık duyduğum kadar yaygın ise firmalar bu kişileri başka amaçlarla çalıştırıyorlar düşüncesi beni rahatsız etmektedir. Bunun yanı sıra konsültanlık önerilen eğitimcilerin öğrencileri (asistanlar ve genç uzmanlar) için örnek oluşturacak yüksek standartlı bir doktor-endüstri ilişkisini kendi yaşamlarında ortaya koymalıdır prensibini de unutmamak gereklidir.

Klinik araştırmalarda hekimlerin aldığı ücret:

İlaç şirketleri dünyada kendilerini pazarlama stratejilerine yardımcı olması ve evrensel bilime katkıda bulunması için birçok klinik çalışmayı desteklemektedirler. Özellikle yurt dışında bu konunun giderek daha büyük bir sorun oluşturduğu görülmektedir. İlaç şirketleri klinik çalışmaların hızlanması için hekimlere belirli maddi olanaklar sunmaktadır. Bu parasal kaynakların araştırmacıları mı yoksa departmanlara mı gitmesi gerektiği halen dünyada tartışılmaktadır. Ancak ülkemiz gibi kurulların henüz netleşmediği ülkelerde bu kaynağın departmanların gelişmesi ve eğitisel anlamda kullanılması gerektiğini düşünüyorum. Böylesine bir uygulama söylentilerin önüne geçeceği gibi diğer insanların rasyonalizasyon açısından kullanacağı bir bulguyu da ortadan kaldıracaktır. ABD'de bu konudaki etkin isimlerin yılda 500.000-1.000.000 dolar kazandıklarından bahsedilmektedir. Elbette ki bu denli büyük rakamların var olduğu bir arenada hastaların her zaman birinci derecede düşünülen grup olduğunu savlamak mümkün değildir.

Tüm hekim-endüstri ilişki biçimlerini örneklendirmek mümkün olmayabilir. Ancak belki de ortada kalınan ve karar verilemeyen ilişkilerde 'bu ilişkinin toplum tarafından özelde asistanlarımız veya çocuklarımız tarafından duyulmasını ister miydiniz? Sorusuna olumlu cevap verilebilen etkileşimler genelde etik anlamda sorunlu değildir sonucuna varabiliriz.

Yukarıda değindiğimiz etik problemler uyulması gereken kurallar, etik dışı davranışların tanımı ve

önlenmesi konularının mezuniyet-öncesi ve mezuniyet-sonrası dönemlerde özellikle seminer ve interaktif karşılıklı tartışma modelleri ile öğretilmelidir. Aynı eğitim programları farmasötik sanayi kurumlarında ve üniversite ile ortak tertiplenecek seminerlerde de tartışılmalıdır. Etik kurallara uyum bireyin kişilik özelliklerinin içine entegre edilmeli, bireyler davranışlarını 'oto-kontrol' düzeni içinde belirleyerek 'örnek hekim' olmak sorumluluğunu taşımalıdır. Hepimizin bildiği bir Anadolu deyişini belki burada bir kez daha yinelemek gerekebilir: 'Halkımız Hekim ile Hakim'in konuşmalarını dinler ve örnek alır!..'

Bu yazının ülkemizde tüm meslektaşlarımızı rahatsız etmeye başlayan hekim-farmasötik endüstri ilişkilerini gündeme getirip bu konunun tartışılması için bir platform görevi görmesi dileği ile.....

KAYNAKLAR

1. Davidoff F. Medicine and Commerce. 2: The gift. Ann Intern Med 1998; 128: 572.
2. Bailey JE. Asklepios; ancient hero of medical caring. Ann Intern Med 1996; 124: 257.
3. Palmisano P, Edelstein J. Teaching drug promotions abuses to health profession students. J Med Educ 1980; 55: 453.
4. Wazana A. Physicians and pharmaceutical Industry. Is a gift ever just a gift? JAMA 2000; 282: 273.
5. FDA sets policy on industry-sponsored educational programs. Am J Health-Syst Pharm 1998; 55.
6. Waud DR: Pharmaceutical promotions- A free lunch? New Engl J Med 1992; 327: 351.
7. Ethical issues in clinical research: An issue for all internists. Am J Med 2000; 109: 82.
8. J Hone. Ethics Committees and the question of judgement. Scrip Magazine 1994.
9. İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası Tıbbi İlaç Tanıtım İlkeleri. 2001.
10. Sosyal ve Ekonomik Yönleri ile İlaç. Türk Tabipleri Birliği Yayınları 1998.
11. Sağlık Bilinci ve Medya. TTB ve Eğitim ve Sağlık Muhabirleri Derneği ortak yayını 2001.

TEŞEKKÜR

Yazımı inceleyerek değerli katkılarda bulunan Dr. Emin Kansu, Dr. Erdal Akalın, Dr. Ferruh Zorlu, Dr. İlker Gelişen, Dr. Oğuz Güç, Dr. Seza Özen ve Can Özen'e teşekkürlerimi sunarım.

3. Klinik araştırmalarda bioetik

Dr. Ergül Tunçbilek

Doktorların ilaç firmalarının pazarlama stratejilerine bilerek veya bilmeyerek katıldığı, endüstri ve doktorluk mesleği arasında bazı etkileşimlerin olduğu gibi iddialar son yıllarda tıp dergilerinde sıkça işlenmekte, hatta günlük basında da tartışılmaktadır. Bu yazı kapsamında bu etkileşimin oldukça az dikkati çeken bir şekli olan klinik araştırmalar üzerinde durulacaktır.

Menfaat çatışması (conflict of interest) birincil menfaatin, ikincil menfaatten aşırı derecede etkilenmesi olarak tanımlanabilir ve yaşamın her alanında karşımıza çıkabilir (1). Bir doktorun da hasta bakımı, araştırma ve eğitim gibi sayılabilecek temel sorumluluk alanları, para veya prestij kazanma gibi daha ikincil bir menfaatten etkilenebilir, hatta bu ikincil kazanım birincinin önüne geçebilir. Klinik anlamda doktorların birinci derecede sorumlu oldukları kişi hastalarıdır. Araştırma söz konusu olduğunda ise birincil menfaat bilimsel bilgiye ulaşmaktır. Bu konuda da ikincil menfaat parasal olabileceği gibi her zaman bu kadar açık olmayıp şahsi prestij, akademik ilerleme ve başarı da bu bağlamda değerlendirilebilir. Hastaların araştırmalara katıldığı durumlarda araştırmanın amacı ile hastanın amacı genelde uyumlu olmakla birlikte araştırma hasta için klinik bakıma göre ikincil bir olay olup, bazen bu iki uygulamanın, yani tedavi ile araştırmada yapılan uygulamaların çatışması söz konusu olabilir. Hatta klinisyen olan bir kişinin aynı zamanda araştırıcı olduğu durumda da bir dereceye kadar bu menfaat çatışması görülebilir. Hasta ve doktorun güçleri arasındaki dengesizlik bu konuda suistimale açık, doktorun bakımına muhtaç ve ona güven duymak zorunda olan hastanın korunmasını gerektirmektedir. Pek çok başka meslekte de menfaat çatışması ve bu konuda düzenlemeler olmasına karşın hekimlikte bu konu ancak 1980 lerden sonra sistematik olarak incelenmeğe başlanmıştır.

Saygın tıbbi dergilerde yayınlanan klinik denemelerle ilgili yazıların objektif ve tarafsız olması beklenir. Bu kural tıbbi bilimsel uygulamalarda hayati bir öneme haizdir. Çünkü klinik denemeler çok önemli ve güçlü araçlar oldukları için her güçlü araç gibi dikkatli kullanılmalıdır. Klinik deneyler biyolojik

hipotezleri hastalarda test etmeye imkan verdiği gibi, bakım standartlarında değişiklik yapma potansiyelleri de vardır ve doktorun tedavisini yönlendirebilirler, hatta sağlık politikalarında değişikliğe neden olabilirler. Bu nedenlerle objektif ve tarafsız olarak yapılmış olmaları çok önemlidir. Bu deneylerin ikincil etkileri ise ekonomiktir. Saygın dergilerde yayınlanan iyi organize edilmiş çalışmalar ilaç ve aletlerin pazar payını arttırabilir ve dolayısı ile çalışmayı destekleyenler bundan ekonomik kazanç sağlayabilirler. Bu güçlü etkileri nedeni ile klinik çalışmaları, pazarlamanın bir aracı olarak kullanmak en hafif deyimini ile faydalı ve güçlü bir aracı hatalı kullanmak olarak isimlendirilmelidir. Yakın zamanlara kadar bu tip çalışmalar, bağımsız klinik araştırıcılar tarafından planlanırken, ekonomik baskılar ve endüstri dışından araştırmalara finans sağlama olanaklarının çok az olması bu uygulamaları değiştirmiş ve araştırmaların yönlendirilmesi, organizasyonu ve geliştirilmesini sıklıkla endüstri yönlendirir olmuştur. Sonuçta klinik deneylerin çoğu belirli bir bilimsel hipotezin denenmesinden çok belli bir alet veya ilacın onanması işlemini kolaylaştırıcı şekilde organize edilmekte ve sunulmaktadır (2).

Bu konuda yapılmış çalışmalar araştırma sonuçlarının araştırmayı destekleyen kaynaktan etkilendiğini göstermektedir. Yeni ilaç denemesi şeklinde organize edilen 100 den fazla klinik çalışmayı karşılaştıran bir analiz ilaç firmaları tarafından desteklenen araştırmaların tarafsız olma ihtimalinin düşük olduğunu göstermekte ve negatif çalışmaların yayınlanmamasının önemli bilgi kaybına sebep olduğunu ileri sürmektedir (3). Stelfox ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da 1995 Mart-1996 Eylül tarihleri arasında İngilizce literatürde kalsiyum kanal antagonistleri ile ilgili olarak yapılan çalışmalar toplanmıştır. Makaleler kalsiyum kanal antagonistleri hakkında destekleyici, tarafsız veya kritize eden çalışmalar olarak sınıflandırıldığında, sonuçlarla araştırmayı yapan kişinin ilaç endüstrisi ile parasal ilişkisinin olup olmaması arasında kuvvetli bir bağ görülmüştür (4). Campbell ve arkadaşlarının çalışması da pek çok araştırıcının ilaç endüstrisinden hediye kabul ettiğini, endüstrinin de bunların bir dönüşü

olmasını beklediğini göstermektedir (5). Örneğin, hediye kabul edenlerin %32 si hazırlanan yazının yayınlanmadan önce donör tarafından görülmek istendiğini ifade etmiştir (5). Bu bulgular sürpriz olmayıp ilaç endüstrisi de doktor-ilaç endüstrisi ilişkisinin belirli bir sonucu olmasını beklediğini ifade etmektedir. Örneğin, bir çalışma reklam amaçlı akşam yemeklerinin reklamı yapılan ilacın satışını %80 arttırdığını göstermektedir (6).

İlaç geliştirme sırasında kullanılan işlemlerin ve klinik deneylerin maliyeti ilacın da maliyetini yükseltmektedir. Örneğin ABD de bir ilacın pazara çıkmasına kadar geçen sürede ortalama 500 milyon dolarlık bir harcama yapılmaktadır (7). Bu maliyetin azaltılması için ilaç firmaları klinik çalışmaları akademik olmayan bazı araştırma grupları ile yapmayı ve maliyeti düşürmeyi arzu etmektedirler. Bu durumlarda firmanın araştırmanın organizasyonuna müdahale etme imkanı daha da artmaktadır. Bu çalışmalarda araştırmacıların araştırmanın yapısına müdahale etmek olanakları olmadığı gibi işlenmemiş bulguların tümüne ulaşamama, bulguların yorumlanmasına katılımlarının kısıtlı olması gibi problemler de buna eklenmektedir. Daha ileri aşamalarda da bütün buralarda problem olmasa bile, tamamlanmış çalışmaların sonuçları araştırmayı parasal olarak destekleyen kurumun arzu ettiği şekilde gelişmemişse araştırma yayına sunulmamaktadır (8).

Bütün bu nedenlerle saygın tıp dergilerinin editörleri New England Journal of Medicine'de yayınladıkları bir yazı ile bundan böyle bu tip çalışmalarda yazarlardan çalışmada sponsorun rolünün açıkça belirtilmesini, yazarların yazının bütün sorumluluğunu kabul edip çalışmanın işlenmemiş bilgilerinin ve yayınlanma kararının kendilerinde olduğunu ifade eden bir metni imzalamalarını isteyeceklerini ilan etmişlerdir (7). Bu editörler, sponsorun yayınlanmadan önce yazıyı belirli bir süre (örneğin 30-60 gün) inceleme haklarının bulunduğunu ancak söz konusu ilaç veya malzeme bakımından olumsuz bile olsa çalışmanın bütün sonuçlarının neşredilmesinde hiçbir şekilde doğrudan veya dolaylı etkilerinin olmaması gerektiğini belirtmektedirler.

Doktor, ilaç endüstrisi ilişkisi pekçok yönden olduğu gibi klinik çalışmalar yönünden de

tartışmalıdır. İlaç endüstrisi şüphesiz verdiği bu parasal destekle hem tıp eğitimine hem araştırmaya önemli maddi kaynak sağlamaktadır. Ancak çok iyi bilinmeyen konu ilaç endüstrisinin sağladığı bu desteğin doktorun görüş ve davranışını nasıl etkilediği veya bazı olumsuzlukların dile getirilmesini önleyip önlemediğidir. Bu nedenle yalnız yukarıdaki metni yayınlayan editörlerin dergilerinde değil, bu tip çalışmaların yayınlanacağı diğer dergilerde de yazarların sponsorları ile olan parasal ilişkilerini, araştırmanın organizasyonu, ham bilgiye ulaşma ve kullanma imkanlarını, yorumları kendilerinin yapması ve yayınlanması kararını kendilerinin vermesi konularına açıklık getirmeleri uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Thompson DF. Understanding financial conflicts of interest. N Engl J Med 1993; 329: 573-6.
- 2- Lemmens T, Singer PA. Bioethics for clinicians: 17. Conflict of interest in research, education and patient care. CMAJ 1998; 159: 960-5.
- 3- Davidson RA. Source of funding and outcome of clinical trials. J Gen Intern Med 1986; 1: 155-8.
- 4- Stelfox HT, Chua G, O' Rourke K, Detsky AS. Conflict of interest in the debate over calcium-channel antagonists. N Engl J Med 1998; 338: 101-6.
- 5- Campbell EG, Louis KS, Blumenthal D. Looking a gift horse in the mouth: Corporate gifts supporting life sciences research. JAMA 1998; 338:101-6.
- 6- Randall T. AMA, Pharmaceutical Association form "solid front" on gift-giving guidelines. JAMA 1991; 265: 2304-5.
- 7- Davidoff F, De Angelis CD, Drazen JM, et al. Sponsorship, Authorship, and Accountability. N Eng J Med 2001;345:825-6.
- 8- Blumenthal D, Campbell EG, Anderson MS, Causio N, Louis KS. Withholding research results in academic life science: evidence from a national survey of faculty JAMA 1997; 277: 1224-8.

Cefizox® IM/IV-IM

Seftizoksım sodyum

ENFEKSİYON TEDAVİSİNDE DESTEĞİNİZ TAM OLMALI



KISA ÜRÜN BİLGİSİ: FORMÜLÜ: Her flakonda, 500 mg veya 1 g seftizoksım aktivitesine eşdeğer miktarda steril, aprotjen sodyum seftizoksım. Her çözümü ampulde, 2 veya 3 mL enjeksiyonluk suda % 0.5 lidokain hidroklorür ve sodyum hidroksit (pH'ı 5.0-7.0'ye ayarlanacak miktarda) bulunur. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** Intramüsküler yoldan kullanılmak üzere hazırlanmış, steril, aprotjen, yarı sentetik, geniş spektrumlu, beta-laktamaz enzimlerine dirençli, sefalosporin grubundan bir antibiyotiktir. **ENDİKASYONLARI:** Alt solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, gonore, karn-ıçi enfeksiyonları, septisemi, derinin yüzeysel ve derin enfeksiyonları, kemik ve eklemler enfeksiyonları, menenjit. **KONTRENDİKASYONLARI:** Cefizox® 500 mg ve 1 g IM. sefalosporin türü antibiyotiklere ve lokal anesteziyelere aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Cefizox® IM. tedavisine başlamadan önce, hastanın daha önce sefalosporinlere, penisilinlere ya da başka ilaçlara aşırı duyarlılık reaksiyonu gösterip göstermediği araştırılmalıdır. Penisiline aşırı duyarlı olan hastalarda bu preparat büyük bir dikkatle kullanılmalıdır. Herhangi bir maddeye ve özellikle ilaçlara alerjik olan hastalara antibiyotik verilirken dikkatli olunmalıdır. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Genelde iyi tolere edilir. %5'den düşük olmak üzere kızamık, baş ağrısı, diare, bulantı, SGGT ve SGPT ile alkalin fosfatazda geçici yükselme görülebilir. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Cefizox® IM. yalnız intramüsküler yoldan kullanılır. Damar içine uygulanmaz. **ERİŞKİNLER:** Ortalama doz 8-12 saatte bir 1-2 gramdır. Uygun dozajı, hastanın durumuna, enfeksiyonun şiddetine ve etken mikroorganizmanın duyarlılığına göre belirlenir. **PEDİATRİK KULLANIM:** Cefizox® IM. 6 aylıktan büyük çocuklara günde 50 mg/kg 2 veya 3 eşit doza uygulanır. **İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER:** Diğer sefalosporinler ve aminoglikozitlerle birlikte kullanıldığında nefrotoksik reaksiyonlar bildirilmiştir. **SAKLAMA KOŞULLARI:** Cefizox® IM. aşırı ısıktan korunmalı ve 30°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Sulandırıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır. Ancak hemen kullanmak mümkün değilse oda sıcaklığında 12 saat, buzdolabında (2°C-8°C) 48 saat saklanabilir. **TİCARİ ŞEKLİ:** Cefizox® 500 mg IV/IM. Enjektabl Flakon: 500 mg seftizoksım aktivitesine eşdeğer miktarda steril, aprotjen sodyum içeren 1 flakon ile 2 mL enjeksiyonluk su içeren 1 adet çözümü ampul bulunan ambalajlarda. Cefizox® 500 mg IM. Enjektabl Flakon: 500 mg seftizoksım aktivitesine eşdeğer miktarda steril, aprotjen sodyum içeren 1 flakon ile 2 mL enjeksiyonluk suda %0.5 lidokain hidroklorür içeren 1 adet çözümü ampul bulunan ambalajlarda. Cefizox® 1 g IM. Enjektabl Flakon: 1 g seftizoksım aktivitesine eşdeğer miktarda steril, aprotjen sodyum içeren 1 flakon ile 3 mL enjeksiyonluk suda %0.5 lidokain hidroklorür içeren 1 adet çözümü ampul bulunan ambalajlarda. 13.01.2000 tarihi itibarı ile Cefizox® 500 mg IM. ve IV/IM. perakende satış fiyatı: 2.394.000 TL. Cefizox® 1 g IM. ve IV/IM. perakende satış fiyatı: 4.282.000 TL. Reçete ile satılır.

Fujiwara Pharmaceutical Co., Ltd.
Osaka, Japan
tarafından geliştirilmiştir.

Ruhsat sahibi ve üretim yeri
Eczacıbaşı ilaç

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

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

Eczacıbaşı

PEN-OS®

(benzatin fenoksimetil penisilin)

1000 Tablet
400 Süspansiyon
750 Süspansiyon

**Bakteriyel Tonsillofarenjit
tedavisinde ve akut
romatizmal ateş
profilaksisinde
endikedir.**



SA ÜRÜN BİLGİSİ: PEN-OS® 400 ve 750 Oral Süspansiyon, 1000 Tablet. **Formülü:** Her ölçekte 400.000 İÜ veya 750.000 İÜ Benzatin fenoksimetil penisilin, her tablette 1.000.000 İÜ Benzatin fenoksimetil penisilin. **Farmakolojik özellikleri:** PEN-OS® enfeksiyon bölgesinde bakterilerin hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisit etki gösterir. **Endikasyonları:** Duyarlı bakterilerin yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. Davi edici olarak, Streptokoksik enfeksiyonlar, pnömokoksik enfeksiyonlar, penisiline duyarlı stafilokoksik enfeksiyonlarda kullanılır. Koruyucu olarak, akut romatizma hastalığı profilaksisinde, konjenital veya romatizmal kalp kapağı bozukluklarında bakteriyel endokardite karşı kullanılır. **Kullanım şekli ve dozu:** Erişkinlerde günlük doz 50.000 Ü/kg, çocuklarda ise 80.000-100.000 Ü/kg'dir. **Yan etkiler/jadvers etkiler:** Bazı hastalarda görülebilen hafif diyare halı genellikle tedavinin kesilmesini gerektirmez. Anafilaksi, ürtiker, ateş yükselmesi, eklem ağrısı, anjiyönotik ödem, eritema multiforme ve ekzfoliyatif dermatit gibi alerjik reaksiyonlar daha seyrek ve genellikle parenteral penisilin tedavisi sırasında görülenlere oranla daha hafif seyreder. **İlaç etkileşimleri ve diğer etkileşimler:** Eş zamanlı olarak kullanılan tifiyojistik, antiromatizmal ve antipiretik ilaçlarla (özellikle indometazin, fenilbutazon, yüksek doz salisilat) vücuttan dışarı atılmanın kompetitif inhibisyonu dikkate alınmalıdır. **Kontrendikasyonlar:** Penisiline iri duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır. **Uyarılar/önlemler:** Tedavi sırasında alerjik bir durum görüldüğünde ilacın alınmasına son verilmelidir. Stafilokoksik enfeksiyonların tedavisinde bakteri yararlılığı testleri gerekli olabilir. **Ticari takdim şekli ve ambalaj muhtevası:** Süspansiyonun her ölçüğünde (5mL) 400.000 İÜ veya 750.000 İÜ fenoksimetil içerden 80 mL'lik ambalajlarda ve 24 tablettik sterde. Reçete ile satılır.

Biochemie
İsatis ile
Ruhsat sahibi ve üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç

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

Eczacıbaşı

Antibiyotik kullanımı ve hasta uyumu

Dr. Yeşim Çetinkaya Şardan

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

Antibiyotikler tüm dünyada en çok tüketilen, gereksiz ve uygun olmayan kullanımları en yaygın olan ilaçlardır (1, 2). Yaygın ve uygunsuz antibiyotik kullanımının bakterilerde direnç gelişimine ve dirençli bakterilerle enfeksiyon gelişmesine yol açmak, ilaç yan etkilerinin görülme sıklığını ve tedavi maliyetini arttırmak gibi çok önemli olumsuz etkileri vardır (1, 2). Bu nedenle uygunsuz antibiyotik kullanımı her zaman tıp dünyasının gündeminde kalmayı başaran konulardan biri olmuştur. Uygun antibiyotik kullanımının temel ilkeleri şunlardır:

1. Antibiyotik tedavisinin gerekçesinin saptanması:
 - a. Kanıtlanmış bir bakteriyel enfeksiyonun varlığı
 - b. Empirik antibiyotik tedavisi
 - c. Profilaktik antibiyotik tedavisi
2. Enfeksiyon etkeni olabilecek patojenle ilgili bilginin bulunması
3. Kullanılacak antibiyotığın seçimi
4. Antibiyotik tedavisinin yeterliliğinin veya başarısının izlenmesi
5. Antibiyotik tedavisinde başarısızlığın değerlendirilmesi

Bu ilkelerden de anlaşılacağı gibi bir hastaya antibiyotik reçetesi yazarken dikkat edilmesi gereken birçok nokta vardır. Doğru endikasyonda, doğru antibiyotik seçilmiş olsa bile hasta mutlaka tedavinin yeterliliği yönünden izlenmeli ve başarısız sonuç alındığında bunun nedenleri araştırılmalıdır. Bu aşamada karşılaşılan en büyük sorunlardan biri hasta uyumsuzluğudur.

Hasta uyumsuzluğunun tedavi başarısızlığında rol oynayan en önemli faktörlerden biri olduğu bilinmektedir (3). Her yıl sadece önerilen tedavi

rejimine uyulmaması nedeniyle yaklaşık 125.000 ölümün meydana geldiği tahmin edilmektedir (3). Tedavi uyumsuzluğunda genellikle farklı davranış paternleri gözlenir (ilacın hiç alınmaması, günde iki kez alınması gereken ilaçların bir kez alınması, günde üç veya daha fazla kez alınması gereken ilaçlarda doz atlanması, nadiren ekstra doz alınması, vb.). Değişik hasta popülasyonlarında antibiyotik tedavisine uyumu değerlendirmek amacıyla dokuz ülkede yapılan bir çalışmada ortalama uyum oranı %69 olarak bulunmuştur (4). Uyum oranının, çocuklarına ilaç veren annelerde en yüksek, çalışan erişkinlerde ise en düşük olduğu dikkati çekmiştir (Tablo 1). Yine aynı çalışmada antibiyotik tedavisine uyum oranları arasında ulusal farklılıklar olduğu da gözlenmiştir (Tablo 2).

Hastanın uyumunun iyi olması tedavi başarısı (enfeksiyonun kısa sürede rezolüsyonu) ve rekürrens insidansının azalması ile yakından ilişkilidir (5). Finney ve arkadaşları tarafından antibiyotik tedavisine uyumun direnç gelişimini azaltacağı ileri sürülmüştür (6). Tedaviye uyumu etkileyen faktörlerin belirlenmesi oldukça güçtür. Bu konuda yapılan araştırmalar uyumu etkileyen dört interaktif faktörün bulunduğunu göstermiştir: doktor, hasta, altta yatan hastalığın ağırlığı ve tedavi şeması.

Hasta-Doktor İletişimi

Değişik çalışmalarda reçeteyi yazan hekime duyulan güvenin tedaviye uyumu etkileyen en önemli faktörlerden biri olduğu bildirilmiştir (7, 8). Ettlinger ve Freeman hastaların reçeteyi yazan doktoru iyi tanıdığı durumlarda antibiyotik tedavisine uyumun %92 olduğunu göstermiştir (9). Reçeteyi yazan doktoru iyi tanımayan hastalarda ise tedaviye uyum oranı %44 olarak saptanmıştır (9).

Doktorun hastaya gereken zamanı ayırması, kendisiyle ve hastalığıyla ilgilenildiğini hissettirmesi

ve ilaç tedavisine uyumun önemini anlatması önerilen tedavi rejimine uyumu arttır (5). Başarılı bir doktor-hasta görüşmesi hastaya odaklanmalı ve hastanın önerilecek tedavinin uygulanabilirliği dahil olmak üzere birçok konuda görüşü alınmalıdır (8). Ancak, Cockburn ve arkadaşları tarafından incelenen 201 konsültasyonda hasta sorularının hasta-doktor iletişiminin yalnızca %2'lik bölümünü oluşturduğu saptanmıştır (10). Doktorların çoğunun (%75) hastalarına antibiyotik dozu ve tedavi süresiyle ilgili bilgi verdikleri dikkati çekmiştir. Ancak hastaların ancak %46'sına antibiyotik adı söylenmiş ve %10'una muhtemel yan etkiler hakkında bilgi verilmiştir (10). Değişik çalışmalarda tedaviye uyumu arttırmak amacıyla farklı taktikler denenmesi (hastanın yaşam stiline uygun bir tedavi rejimi seçilmesi, ilaç saatini hatırlatacak telefon görüşmeleri, küçük notlar, takvim üzerinde işaretleme, vb.) yararlı bulunmuştur (11-13). Bu tip uygulamalar özellikle günde iki kezden fazla kullanılması gereken ilaçlar ve pediatrik hasta grubu için faydalıdır (11). Önerilen

ilaç kullanım şekliyle ilgili yazılı bilgi verilmesi kısa süreli tedaviler için uyumu arttırır. Ancak uzun süreli tedaviler için aynı ölçüde etkili değildir (14).

Hasta

Hastalığının ciddi olduğuna ve önerilen tedavi rejiminin iyileşme sağlayacağına inanan hastalarda tedaviye uyum oranı daha yüksektir (5, 6). Kronik hastalık veya sakatlık nedeniyle işsiz olan kişilerin tedaviye uyum oranlarında azalma olduğu bildirilmiştir (15). Aynı çalışmada hastalıklarının akut ve tedavi edilebilir bir durum olarak değerlendiren hastalarda uyum oranı daha yüksek bulunmuştur (15). Hastaya verilen bakımın kalitesi, hastalığın ağırlığının hasta tarafından algılanması ile ilişkili sosyoekonomik faktörlerin de tedaviye uyumu etkilediği bilinmektedir (5).

Küçük çocuklar, adolesanlar ve yaşlılar, antibiyotik tedavisine uyumun en kötü olduğu yaş grupları olarak dikkati çekmektedir. Küçük çocuklarda önerilen tedavi rejimine uyum annenin

Tablo 1: Antibiyotik Tedavisine Uyum Oranlarının Kişilere göre Dağılımı (4)

Ankete Yanıt Veren Kişi	Tedaviyi Uyum Oranı (%)	
	Tedavinin Tamamlanması	Tüm Dozların Alınması
Anne	76	78
Yaşlı	70	79
Çalışan erişkin	60	67
Genel	69	75

Tablo 2: Antibiyotik Tedavisine Uyum Oranlarının Ülkelere göre Dağılımı (4)

Ülke	Ankete Katılan Kişi Sayısı	Tedaviye Uyum Oranı (%)
İngiltere	593	90
Fransa	608	82
Belçika	611	82
Türkiye	600	70
İtalya	601	65
Fas	630	62
Kolombiya	630	59
İspanya	597	55
Tayland	626	53

solunum yolu enfeksiyonlarında

Bakteri direncini, hasta uyumsuzluğunu,
etkinlik sorununu, yüksek tedavi maliyetini

aşmak için!



Suprax® GÜNDE
SEFİKSİM TEK
DOZ

“aşmak için”

Kısa Ürün Bilgisi: Suprax® pediyatrik oral süspansiyon ve tablet. Bileşimi 5ml'lik bir ölçekte 100 mg ve her tablette 400 mg sefiksim. **Farmakolojik Özellikleri:** Geniş spektrumlu, bakterisit etkili, beta-laktamaz enzimlerine dirençli bir sefalosporindir. **Endikasyonları:** Üst solunum yolları enfeksiyonları, alt solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları. **Kullanım Şekli ve Dozu:** Yetişkinler ve 12 yaşından büyük çocuklarda, günde 400 mg tek doz ya da iki eşit dozda uygulanabilir. Çocuklarda günde 8 mg/kg toplam doz, bir veya iki defada verilir. **Yan Etkiler/Advers Etkiler:** Mide barsak bozuklukları, baş ağrısı, baş dönmesi, deri döküntüleri, kaşıntı, eklem ağrıları görülebilir. **İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler:** Bu güne kadar diğer ilaçlar arasında belirgin bir etkileşme bildirilmemiştir. Benedict ya da Fehling solüsyonları ile yapılan idrar glikoz testlerinde yalancı pozitif reaksiyon görülebilir. **Kontrendikasyonları:** Sefalosporinlere aşırı duyarlı olan hastalarda kullanılmamalıdır. **Uyarılar/Önlemler:** Özellikle penisilin başta olmak üzere başka ilaçlara duyarlılığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Zorunlu olmadıkça gebelerde kullanılmamalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda gereken önlemler ve doz ayarlaması yapılmalıdır. **Takdim Şekli:** 5 ml'sine (bir ölçek) 100 mg sefiksim içeren 50 ml'lik şişelerde ve her tablette 400 mg sefiksim içeren 5 tabletlik blister ambalajlarda. Reçete ile satılır. Perakende Satış Fiyatı: **Suprax®** 400 Tablet: 8,548,100,-TL, **Suprax®** Süspansiyon: 5,995,100,-TL, (21.04.2000 tarihi itibarıyla) Ruhsat no'su ve tarihi: Suprax 400 Tablet: 153/87 23.11.1990 Suprax Süspansiyon: 153/88 23.11.1990



Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.
Osaka, Japan
tarafından geliştirilmiştir.
Ruhsat Sahibi ve üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç

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

İİEczacıbaşı

(ya da bakım veren kişinin) motivasyonu ile yakından ilişkilidir (5, 16). Annelerle yapılan görüşmeler sonucunda çocuklarının tedaviye uyumunun üç faktör tarafından etkilendiği saptanmıştır: annenin hastalığın ağırlığını algılama düzeyi, annenin sağlığı ve annenin stres düzeyi (5). Uzun süreli antistreptokokkal profilaksi alması gereken adölesanlarda, anne-babadan bağımsızlık düzeyi, kendine güven, uygunluk düzeyi ve sosyoekonomik faktörler tedaviye uyumu etkilemektedir (5). Yaşlı hastalarda medikasyon hatalarıyla sık karşılaşılır (17). Hastaneye yatırılan 315 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada olguların %11.5'inde hospitalizasyon nedeninin tedavi uyumsuzluğu olduğu saptanmıştır (18). Bu çalışmada düşük uyum oranları ile ilişkili olduğu gözlenen faktörler şunlardır: kadın hastalar, mental kapasitenin azalmış olması, reçete edilen ilaç sayısı, sürekli doktor kontrolünün olmaması, ilaç fiyatı (18).

Tedavi Rejimleri

Hem tedavi süresi hem de doz aralığı uyumu etkileyen önemli faktörlerdir (5). Bu problem özellikle hastaneden taburcu edilirken kompleks tedavi rejimleri önerilen hastalar için daha büyük önem taşımaktadır. Doz sıklığı arttıkça tedaviye uyum azalmaktadır (12, 13). Grrenberg tarafından derlenen 100 çalışmada günde bir kez ve iki kez alınması gereken antibiyotiklere uyumsuzluk oranları sırasıyla %27 ve %30, günde üç kez ve dört kez alınması gereken antibiyotikler için ise uyumsuzluk oranları sırasıyla %48 ve %58 olarak bulunmuştur (19). Üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde günde iki kez 200 mg trimetoprim ile günde dört kez 250 mg sefalekssin kullanımını karşılaştıran bir çalışmada tedaviye uyum oranları sırasıyla %93 ve %67 olarak bildirilmiştir (20). Günde tek doz ve günde iki doz uygulanan tedavi rejimlerini karşılaştıran çalışmalarda iki rejim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (3).

Tedavi süresiyle uyum arasındaki ilişki de çok sayıda çalışmayla değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların ortak sonucu kısa süreli tedavi rejimlerinde uyum oranının daha yüksek olduğudur (12, 13). Streptokokkal farenjit ve otitis media için konvansiyonel 7-10 günlük oral penisilin tedavisine uyumu değerlendiren iki çalışmada tedavinin ilk 3-5 gününde %50 civarında olan uyumsuzluk oranının 6.-7. gün sonrasında sırasıyla %71 ve %81'e çıktığı gözlenmiştir (21, 22).

Doz aralığı ve tedavi süresiyle ilgili tüm çalışmalar daha basit tedavi rejimlerine uyum oranlarının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu nedenle antibiyotik kullanımının temel ilkelerine bağlı kalarak etkinliğin kanıtlanmış olduğu her durumda daha basit

tedavi şemaları (günde bir veya iki doz, kısa süreli) tercih edilmelidir.

Antibiyotik tedavisine uyumsuzluk, tedavi başarısızlığı ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle sıklıkla ek konsültasyonlara, ek tedavilere ve ek diagnostik girişimlere ihtiyaç duyulur. Sonuç olarak antibiyotik tedavisine uyumsuzluk beraberinde ciddi bir ekonomik yük getirir (3). Tedavi uyumsuzluğunun diğer bir sonucu düşük plazma ve doku antibiyotik konsantrasyonlarıdır. Bu konsantrasyonlarda bakterilerin eradikasyonunu sağlamak çoğu zaman mümkün olmaz ve direnç gelişimi için uygun bir ortam sağlanmış olur (23).

KAYNAKLAR

1. Wilkowske CJ, Herman PE. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc* 1987;62:789-98.
2. Çetinkaya Y. Antibiyotik kullanımının temel ilkeleri. *İnfeksiyon Hastalıkları Serisi* 2000;3(1):5-10.
3. Ma MY, Rho JP. Considerations in antimicrobial prescribing. *Med Clin North Am* 1995;79(3):537-49.
4. Pechere JC. Parameters for short course therapy. *J Int Med Res* 2000;28 (Suppl 1):2A-12A.
5. Grob PR. *Scand J Infect Dis* 1992;Suppl. 83:7-14.
6. Finney JW, Friman PC, Rapoff MA, Christophersen ER. Improving compliance with antibiotic regimens for otitis media: influence on subsequent middle ear effusion. *Pediatrics* 1981;68:619-22.
7. Garrity T. Medical compliance and the clinician-patient relationship. A review. *Soc Sci Med* 1981;15E:215-22.
8. Stewart MA. What is a successful doctor-patient interview. *Soc Sci Med* 1984;19:167-75.
9. Ettliger PRA, Freeman GK. General practice compliance study: is it worth being a personal doctor? *Br Med J* 1981;282:1192-94.
10. Cockburn J, Reid AL, Sanson-Fischer RW. The process and content of general practice consultations that involve prescription of antimicrobial agents. *Med J Aust* 1987;147:321-24.
11. Cockburn J, Reid AL, Sanson-Fischer RW. The process and content of general practice consultations that involve prescription of antimicrobial agents. *Med J Aust* 1987;147:324-28.

12. Sanson-Fischer R, Bowman J, Armstrong S. Factors affecting nonadherence with antibiotics. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992;15(4 Suppl):103S-109S.
13. Sclar DA, Tartaglione DA, Fine MJ. Overview of issues related to medical compliance with implications for outpatient management of infectious diseases. *Infect Agents Dis* 1994;3(5):266-73.
14. Ley P. Giving information to patients. In: Eiser JR, ed. *Social Psychology and Behavioral Medicine*. New York, John Wiley 1983:120-25.
15. Cockburn J, Gibberd RW, Reid AL. Determinants of noncompliance with short-term antibiotic regimens. *Br J Med* 1987;295:814-18.
16. Finney JW, Hook RJ, Friman PC, Christopherson ER. The overestimation of adherence to pediatric medical regimens. *Child Health Care* 1993;22(4):297-304.
17. Hurd PD, Butkovich SL. Compliance problems and the older patient: assessing functional limitations. *Drug Intell Clin Pharm* 1986;20:228-30.
18. Col N, Fanale JE, Kronholm P. The role of medication non-compliance and adverse drug reactions in hospitalizations in elderly. *Arch Intern Med* 1990;150:841-45.
19. Greenberg RN. Overview of patient compliance with medication dosing: a literature review. *Clin Ther* 1963;6:592-99.
20. Cheung R, Sullens CM, Seal D, et al. The parado. Of using a 7 day antibacterial course to treat urinary tract infections in the community. *Br J Clin Pharmacol* 1988;26:391-95.
21. Bergman AB, Werner RJ. Failure of children to receive penicillin by mouth. *N Engl J Med* 1963;268:1334-38.
22. Mohler DN, Wallin DG, Dreyfus EG. Studies in the home treatment of streptococcal disease I. Failure of patients to take penicillin by mouth as prescribed. *N Engl J Med* 1955;252:116-18.
23. Finney JW, Friman PC, Rapoff MA, et al. Improving compliance with antibiotic regimens for otitis media. Randomized trial in a pediatric clinic. *Am J Dis Child* 1985;139:89-95.

Duktal karsinoma in situ: radyolojik yaklaşım

Dr. Meltem Gülsün¹, Dr. Macit Anyürek²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Radyoloji Anabilim Dalı Uzmanı¹, Profesörü²

Meme kanserlerinin %90'ı duktus epitelinden, %10'u ise lobül epitelinden köken alır. Duktal karsinoma in situda (DKİS) malign hücreler sadece laktiferöz duktal sistem içinde yer alırlar; yani bazal membranı infiltre etmezler. Duktal sistem boyunca devamlılık göstererek ya da sıklıkla devamlılık göstermeden yayılırlar. Bu nedenle DKİS genellikle multisentriktriktir. En sık 40-60 yaşları arasında görülür (1). Mamografik taramanın yaygınlaşmasının bir sonucu olarak DKİS saptanma oranı belirgin olarak artmıştır (2). Bunun esas nedeni, mamografi ile saptanan DKİS olgularının çoğunda mikrokalsifikasyon bulunmasıdır. DKİS'nin tüm meme kanserlerine oranı, sadece klinik bulgusu olan hastalarda %3-5 iken günümüzde bu oran tarama grubunda %20-30'lara ulaşmıştır (3). Ayrıca klinik semptomu olan hastalarda, semptomu bulunmaksızın mamografik tarama ile saptanan DKİS olgularına oranla tutulumun daha yaygın olduğu bildirilmiştir (4).

DKİS'de histolojik olarak beş tip tanımlanmıştır (Tablo 1). Fakat genel olarak komedo ve non-komedo DKİS (diğer dört tipi kapsayan) şeklinde gruplandırılırlar.

Tablo 1: Duktal karsinoma in situnun histolojik sınıflaması ve insidansları

Komedokarsinom	% 30-50
Solid karsinom	% 9-22
Kribriform karsinom	% 20-28
Mikropapiller karsinom	% 8-14
Papiller karsinom	% 4-7

Komedokarsinomda nekroza giden santral hücreler kalsifiye olur. Duktuslar kesildiklerinde, deri komedomları gibi hafif bir bası ile dışarı fıskuran peynirimsi nekrotik tümör dokusu ile karşılaşılır. Bu benzerlikten dolayı DKİS'nin bu tipine komedokarsinom adı verilmiştir. Komedokarsinom, diğer tiplere göre daha anaplastik görünümündedir (1).

Nonkomedokarsinomların solid subtipi ve kribriform karsinom çoğunlukla tek kadranda yerleşimli ve iyi derecede diferensiyedirler. Mikropapiller karsinomlar genellikle birden çok kadranda yayılırlar ve yüksek oranda multisentrik büyüme gösterirler. Papiller karsinoma in situ, tipik duktusla sınırlı DKİS ve intrakistik papiller DKİS olarak ikiye ayrılır (1).

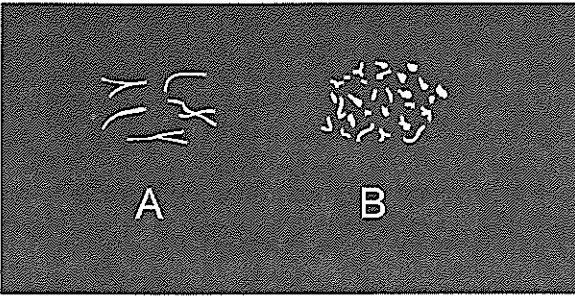
Tüm intraduktal kanserlerin zamanla invazif duruma almalarının kaçınılmaz olup olmadığı henüz açıklığa kavuşmamıştır. Bazı yayınlarda DKİS'lerin yaklaşık %70'inin invazif hal aldığı ileri sürülmektedir (5). Geri kalanların zamanla invazif olup olmayacağı tartışmalıdır.

Çoğunlukla geleneksel histopatolojik sınıflandırma kabul edilse de bahsedilen subtiplerin beklenen ve gerçek klinik davranış ve prognozları arasında uyumsuzluklar bulunmaktadır. Bu nedenle yeni sınıflamalar ileri sürülmüştür. Bunların hiçbirisi mükemmel değildir, ancak Van Nuys sınıflandırması sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Bu sınıflamada belirleyici kriter olarak nükleer derecelendirme ve nekroz esas alınmaktadır (6). Taramalarda DKİS lezyonlarının sadece %10'u klinik olarak belirgindir. Klinik bulgular genellikle palpabl anomallik, nadiren de patolojik akıntı veya meme başının Paget hastalığı şeklinde görülür. DKİS çok nadiren tek taraflı ve menstrüel siklusla ilişkisi olmayan lokalize ağrı ile kendini gösterebilir.

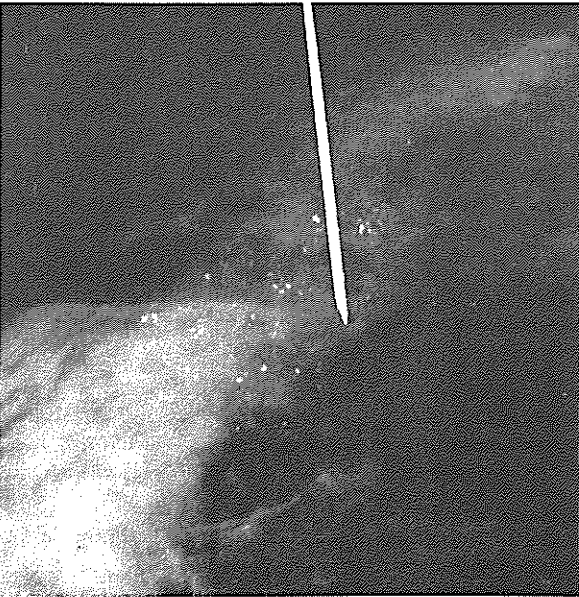
DKİS'nin radyolojik tanısında en sık mamografi kullanılır. Bunun yanında ultrason ve manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) de tanıda yeri bulunmaktadır.

Mamografi:

Mamografi ile saptanan DKİS lezyonlarının yaklaşık %80'inde mikrokalsifikasyonlar tek bulgudur (7). Duktuslar içinde biriken tipik çizgisel, dallanan, pleomorfik kalsifikasyonlar DKİS'nin mamografik olarak saptanabilmesini sağlarlar (Çizim 1 ve Resim 1). Mikrokalsifikasyonlar nadiren yumuşak doku dansitesi ile sarılıdır. Çevresel yumuşak doku dansitesi invazif komponenti temsil edebileceği gibi,



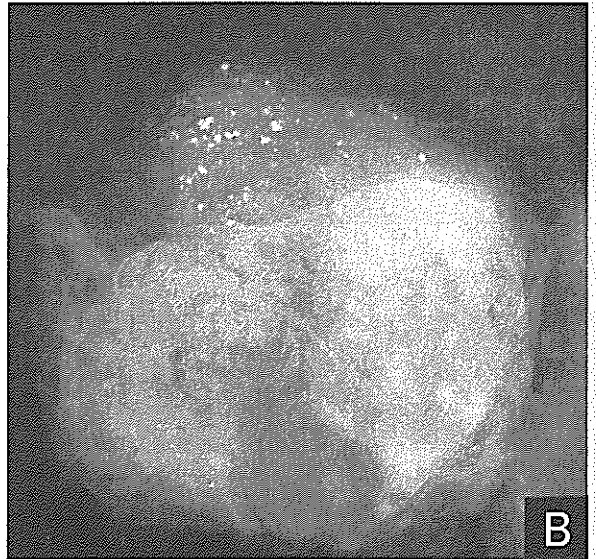
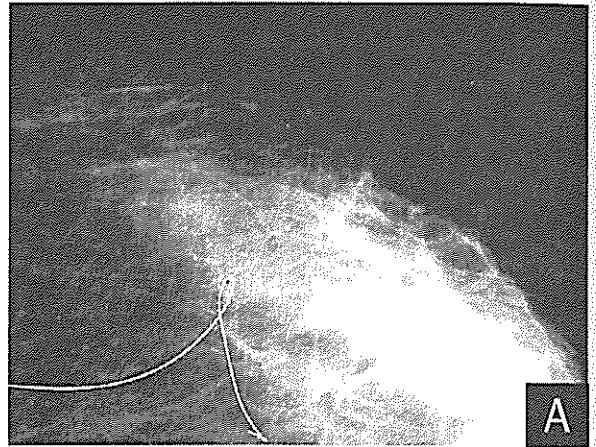
Çizim 1: DKİS'de mamografik olarak izlenen mikrokalsifikasyonların görünümü. A. Çizgisel ve dallanma gösteren, B. Pleomorfik mikrokalsifikasyonlar.



Resim 1: Sol meme üst dış kadranda yer alan pleomorfik mikrokalsikasyonlar. Tel ile işaretleme işlemi sırasında elde edilen grafi. Histolojik tanı: Komedo tip DKİS.

invazyon olmayan bazı DKİS olgularında reaktif periduktal fibrozis olarak açıklanabilir.

DKİS'de bulunan mikrokalsifikasyonlar bazı lezyonlarda göreceli karakteristik patern gösterirken, diğer olgularda benign kalsifikasyonlardan ayırtedilemezler (Resim 2a ve 2b). DKİS'yi temsil edebilecek tüm kalsifikasyonların cerrahi olarak çıkarılması ya da biyopsi ile değerlendirilmesi, DKİS'nin saptanmasındaki sensitiviteyi arttıracak, fakat kabul edilemeyecek düzeyde yüksek biyopsi oranına sebep olacaktır (saptanan her DKİS için 10'dan fazla benign bulgunun eksize edilmesi gibi). Mamografik kalsifikasyonların detaylı analizi ve



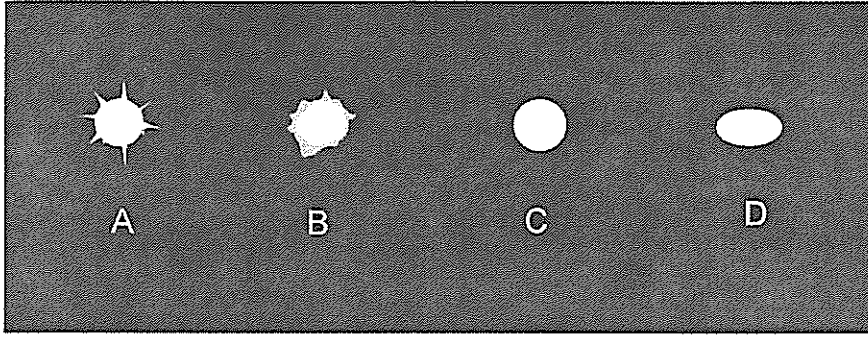
Resim 2A ve B: Sağ meme üst dış kadranda yer alan pleomorfik mikrokalsikasyonlar (A). Tel ile işaretleme işlemi sonrasında elde edilen spesimen grafisi (B). Histolojik tanı: fibrokistik değişiklikler ve atipik duktal hiperplazi.

yardımcı yöntemlerin sınırlamaları göz önünde bulundurularak uygun sensitivite ve spesifisite elde edilebilir.

Mikrokalsifikasyonlar, mamografilerde en az iki projeksiyonda izlenmelidir. Gerekirse 90 derece mediolateral projeksiyonda (özellikle benign kalsifikasyonlardan kalsiyum sütünün seviyelenmesini göstermek amacıyla) grafler alınmalıdır. Magnifikasyon grafisi, kalsifikasyonların morfolojisinin ve miktarının incelenmesi açısından çok önemlidir.

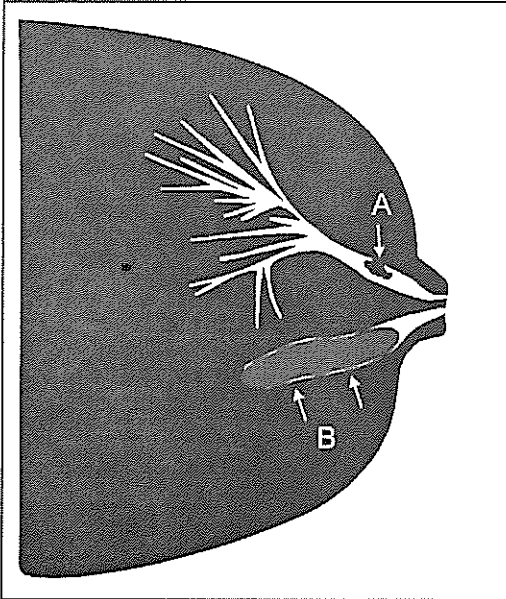
DKİS, mamografide mikrokalsifikasyonlar dışında spiküler kitle (%10), irregüler kenarlı kitle (%5), iyi sınırlı nodüler kitle (<%5), çok nadiren sadece kalınlaşmış bir kanal ya da galaktografide dolun

defekli veya ampüte kanal şeklinde izlenebilir (7,8) (Çizim 2 ve 3). Mamografik olarak belli bir subtip karar vermek, sadece bazı olgularda mümkün olmaktadır. Ayrıca bir subtip nadiren tek başına bulunur. Ek olarak, bazal membran mamografik olarak görülemediği ve bazı saf DKİS olgularında bir kitle (DKİS'nin kendisini ya da bunun komşuluğundaki reaktif komponenti temsil eder) bulunabileceği için, görüntülemeye dayanarak DKİS invazif karsinomdan ayırt edilemez (Resim 3). Bu nedenle kalsifikasyonların mamografik görünüşleri esas alınarak ya da bir kitlenin veya dansitenin varlığına dayanılarak invazyon tahmin edilmeye çalışılmamalıdır.

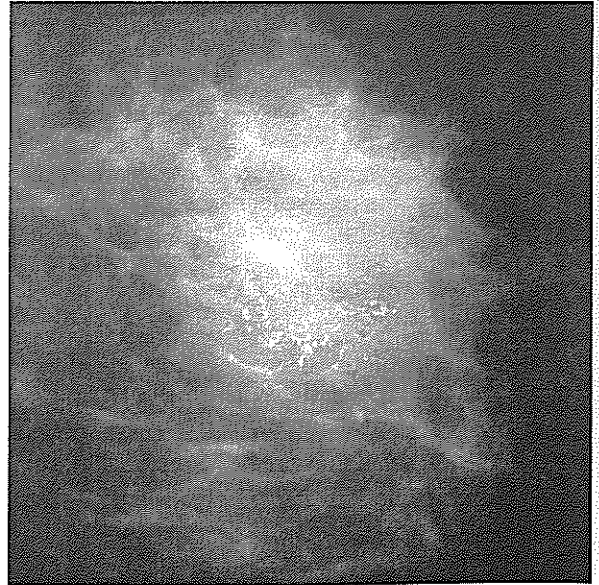


Çizim 2: DKİS'de mamografik olarak görülebilen spiküler (A), düzensiz konturlu (B), düzgün konturlu yuvarlak (C) veya oval (D) nodüler lezyonlar.

Mamografi, DKİS'nin saptanmasının yanında mikrokalsifikasyonlar sayesinde yaygınlığı hakkında da bilgi sağlamaktadır. DKİS'nin tam olarak çıkarılması tedavi açısından önemlidir. Ancak DKİS'nin kalsifiye olmayan kısımları genellikle mamografik olarak görülmezler. Bu da intraduktal karsinomların büyüklüğünün mamografik olarak sıklıkla olduğundan



Çizim 3: DKİS'nin galaktografideki dolun defekli (A) ya da ampüte, genişlemiş kanal görünümünün (B) şematik çizimi.



Resim 3: Mediolateral oblik grafide sağ memede grup oluşturan pleomorfik mikrokalsifikasyonlar izlenmektedir. Biyopsi sonrası histolojik tanı: invazif duktal karsinom.

daha az tahmin edildiği anlamına gelir. Büyüklüğün en iyi şekilde tahmin edilebilmesi için, optimal tekniklerle (magnifikasyon), preoperatif mamografi ve spesimen radyografisinin rutin olarak kullanılması ve bütün mikrokalsifik odakların spesimen üzerinde patoloğ için işaretlenmesi gerekmektedir. Meme koruyucu cerrahi uygulandıktan sonra cerrahi bölgenin mamografisinin çekilmesi ise rezidüyu saptamada önemlidir.

Ultrasonografi:

DKİS çoğu olguda mikrokalsifikasyon şeklinde görüldüğünden ve mikrokalsifikasyonlar da genellikle sonografik olarak normal meme dokusundan ayırdedilemediğinden, ultrasonografinin DKİS'nin saptanmasında ve ayırıcı tanısında önemli bir yeri bulunmamaktadır. Yoğun meme dokusu içinde yer alan, bu nedenle mamografide görülemeyen kitle şeklindeki DKİS'ler ise ultrasonografi ile yoğun doku içinde saptanabilirler (9).

MRG:

MRG'nin DKİS'nin tanısındaki potansiyel yeri hala araştırma sürecindedir. Değişik araştırmalarda sensitivite %50-90 arasında değişmektedir (10,11). MRG, diğer yöntemlerle görülemeyen DKİS'leri saptayabilir. MRG'nin preoperatif lokal evrelemede DKİS'nin yaygınlığını ve multisantrikliğini araştırmak üzere kullanılması tartışmalıdır. Kontrastlı MRG ile şu andaki deneyimler sınırlıdır. MRG'nin mikrokalsifikasyonların değerlendirilmesinde yeri bulunmamaktadır.

Perkütan Biyopsi:

Konvansiyonel perkütan biyopsinin doğruluğu DKİS'de invazif karsinoma oranla daha düşüktür (12). Bunun nedeni, DKİS'nin devamlılık göstermeden büyüebilmesi ve DKİS'yi gösteren mikrokalsifikasyonların malign hücrelerden uzakta olabilmesidir. Böylece örnekleme hatası oluşabilir. Daha fazla doku örneklemesine olanak sağlayan biyopsi yöntemlerinin (vakum biyopsisi ve 'advanced breast biopsy instrumentation'=ABBI gibi) bu problemi azalttıkları görülmektedir (13).

Kitle şeklinde izlenen DKİS, konvansiyonel perkütan biyopsi veya vakum biyopsisi ile stereotaksi ya da sonografi kılavuzluğunda değerlendirilebilir. Biyopsi sonucu mamografik görünüm ile uyumlu değilse, mamografide izlenen lezyonun biyopsi ile çıkarılamamış olması ihtimali düşünülüp, biyopsi tekrarlanmalıdır.

Tel ile İşaretleme:

Mamografik kalsifikasyonlar DKİS'nin en sık bulgusu ve preoperatif tel ile işaretlemenin en yaygın endikasyonudur. Cerrahin amacı tüm anormal alanı eksize etmek ya da anormal alandan sadece örnek almak olabilir (14). Mamografide izlenen lezyonların

eksizyonuna kılavuzluk etmek üzere değişik tel ile işaretleme teknikleri kullanılmaktadır. Bazen yaygın kalsifikasyon alanları bulunur. Bu durumda geniş lezyonların çıkarılmasında birden fazla iğne kullanılabilir.

Tedavi:

DKİS için standart bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Günümüzde bazı DKİS olguları aksiller diseksiyon yapılmaksızın basit mastektomi ile tedavi edilmektedir. Aksiller lenf bezi örnekleme sadece bulgular yaygınsa önerilmektedir. Mastektominin tedavideki başarısı %100'e yakındır.

Birçok araştırma DKİS'nin meme koruyucu cerrahi yaklaşımla başarılı bir şekilde tedavi edilebileceğini belirtmektedir. İlave radyoterapinin gerekli olup olmadığı tartışmalıdır.

İlk tanı ve tedavi anındaki yaygınlıkla lokal rekürren hastalık gelişme olasılığı arasında bir ilişki bulunmaktadır. Lagios ve arkadaşları 25mm'den küçük ve büyük çaplı DKİS'si olan hastaları karşılaştırmışlar, multisantrik olma oranında %14'ten %46'ya; gizli invazyonda %0'dan %46'ya ve aksiller lenf bezi tutulumunda %0'dan %4'e artış bulmuşlardır (15).

Tedavi Sonrası Görüntüleme:

Meme koruyucu cerrahi sonrası radyoterapiye başlanmadan ilk olarak kalsifikasyonlarla ortaya çıkan lezyonlar için lumpektomi bölgesinin magnifikasyon görüntüsü alınmalıdır. Radyoterapi öncesi çekilen mamografi sayesinde operasyon bölgesinde postoperatif rezidüel kalsifikasyonlar ile cerrahi veya radyoterapi tarafından oluşturulan kalsifikasyonların ayırımı yapılabilir. Rezidüel kalsifikasyonların görülmesi, patoloğun spesimenin kenarlarını tekrardan daha dikkatli incelemesini ve radyoterapiye başlanmadan yeniden eksizyonu gerekli kılabilir (14).

Hasta, lumpektomi sonrası alınan magnifikasyon grafisini takiben ilk iki veya üç sene 6 aylık aralarla, daha sonra en az yılda bir mamografilerle takip edilir. Meme koruyucu tedavi sonuçlarını bildiren geniş serilerde rekürrensin ortalama süresi yaklaşık 3-4 yıl bulunmuştur (15,16). Rekürren DKİS'lerin yaklaşık üçte biri sadece mamografik olarak saptanabilir (17). Üçte ikisinde ise sadece klinik veya klinik ve mamografik bulgularla tanı konur. DKİS genellikle orijinal cerrahi bölgesinde veya bunun yakınında tekrarlar. Orijinal lezyon kalsifikasyon göstermese de, lumpektomi bölgesindeki yeni kalsiyum birikintileri erken rekürrensin en yaygın mamografik bulgusudur (17). Sonuç olarak mamografi DKİS'nin tanısında olduğu gibi tedavi sonrası takibinde de en önemli görüntüleme yöntemidir.

KAYNAKLAR

1. Robbins SL, Kumar V. Tumors of the breast. In: Basic Pathology. 4th ed. W.B. Saunders Philadelphia 1982; pp:662-9.
2. Feig SA. Ductal carcinoma in situ: implications for screening mammography. Radiol Clin North Am 2000; 38:653-8.
3. Stomper PC, Conolly JL. Ductal carcinoma in situ of the breast: correlation between mammographic calcification and tumor subtype. AJR 1992; 159:483-5.
4. Evans AJ, Pinder S, Ellis IO, et al. Screening-detected and symptomatic ductal carcinoma in situ: mammographic features with pathologic correlation. Radiology 1994; 191:237-40.
5. Editorial. Intraductal carcinoma of the breast. Lancet 1984; 2:24-7.
6. Poller DN, Silverstein MJ, Galea M, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: a proposal for a new simplified histological classification association between cellular proliferation and c-erb B 2 protein expression. Mod Pathol 1994; 7:257-62.
7. Ringberg A, Andersson J, Aspergren K, Linell F. Breast carcinoma in situ in 167 women: incidence, mode of presentation, therapy and follow-up. Eur J Surg Oncol 1991; 17:466-76.
8. Evans AJ, Wilson AR, Burrell HC et al. Mammographic features of ductal carcinoma in situ (DCIS) present on previous mammography. Clin Radiol 1999; 54:644-6.
9. Skaane P. The additional value of US to mammography in the diagnosis of breast cancer. A prospective study. Acta Radiol 1999; 40:486-90.
10. Gilles R, Zafrani B, Guinebretiere JM, et al. Ductal carcinoma in situ. MR imaging: histopathologic correlation. Radiology 1995; 196:415-9.
11. Orel SG, Medonca MH, Reynolds C et al. MR imaging of ductal carcinoma in situ. Radiology 1997; 202:413-20.
12. Liberman L, Dershaw DD, Glassman JR, et al. Analysis of cancers not diagnosed at stereotactic core breast biopsy. Radiology 1997; 203:151-7.
13. Jackman RJ, Marzoni FA, Nowels KW. Percutaneous removal of benign mammographic lesions: comparison of automated large-core and directional vacuum assisted biopsy techniques. AJR 1998; 171:1325-30.
14. Stomper PC, Margolin FR. Ductal carcinoma in situ: the mammographer's perspective. AJR 1994; 162:585-91.
15. Lagios MD, Margolin FR, Westdahl PR, Rose MR. Mammographically detected duct carcinoma in situ: frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence. Cancer 1989; 63:618-24.
16. Schwartz GF, Finkel GC, Garcia JC, et al. Subclinical ductal carcinoma in situ of the breast. Cancer 1992; 70:2468-74.
17. Stomper PC, Recht A, Berenberg AL, et al. Mammographic detection of recurrent cancer in the irradiated breast. AJR 1987; 148: 39-43.

DNA mikroçipleri ve moleküler tanıda kullanımı

Dr. İncilay Sinici¹, Dr. H. Asuman Özkara²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı Uzmanı¹, Doçenti²

Son yıllarda klinik laboratuvar yöntemlerinde iki önemli gelişme olmuştur. Bunlardan biri maliyeti daha düşük ve sağlık sisteminin yükünü azaltacak yeni teknolojilerin organize edilmesi, yenilenmesi ve uygulanması; diğeri akılcı yöntemlerin bulunup bunların genetik testlerden elde edilecek bilgilere uygulanmasıdır. Bu iki gelişme sayesinde moleküler biyoloji ve mühendislik bilimleri biraraya gelmiş ve genetik analiz için mikroçipe dayalı sistemlerin kurulabilmesi mümkün olmuştur. Sonunda, genetik analiz tekniklerinde en heyecan verici gelişmelerden biri olan, DNA mikroçipleri ortaya çıkmıştır. Yakın bir gelecekte mikroçip teknolojisi moleküler araştırmalar ve klinikte tanıda standart bir araç olarak kullanılacaktır (1,2).

DNA mikroçipleri, aynı anda binlerce DNA molekülünün ölçümünün yapılabilirdiği, DNA molekülünün spontan olarak kendisini tamamlayan diziyi bulması ve buna özgül, tersinir bir şekilde bağlanması esasına dayanan mikrosistemlerdir. Deteksiyon sistemlerinde ileri teknolojinin tüm inceliklerinden yararlanılmıştır (2). Bu nedenle DNA mikroçipleri, geniş çaplı analizler, genlerin miktarının belirlenmesi ve gen ekspresyonu için radikal ve farklı bir yaklaşım sağlamıştır; genlerin fonksiyonlarının anlaşılmasına, hastalıkların patofizyolojisine ve sınıflandırılmasına, farmakoloji alanında ilaç geliştirilmesine yeni bir anlayış getireceği beklenmektedir. Değişik dokuların gen ekspresyon durumlarını çıkarmada, bunların normal ve hastalıklı dokularda karşılaştırılmasında, ilaç etkilerini ve mekanizmalarını incelemeye, genetik polimorfizm ve mutasyonlar ile ilgili bilgi toplamada, bir hastalığın farklı alttiplerinde gen durumunu belirlemede, tümör oluşumunda ve diğer hastalıklarda yer alan genetik değişiklikleri incelemeye, hastalığın seyri ile ilgili kesin ve doğru bilginin alınmasında, tedavinin optimize edilmesinde ve daha sayamayacağımız

kadar çok konuda bize kesin, doğru, hızlı ve kapsamlı bilgi sağlayacağı öngörülmektedir (3,4)

Mikroçiplerin kullanımı ilk olarak ekspresyon analizinde olmuştur. Bunu daha sonra DNA varyasyonları izlemiştir. Bu iki uygulamanın ortak tarafları olmasına rağmen, küçük farklılıklar iki farklı çipin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Varyasyon analizinde hedef DNA ile prob arasında oluşan reaksiyonun yanlış çiftleşmiş baz çiftini ayarabilecek özellikte olması önemlidir. Bu nedenle mümkün olduğu kadar küçük prob kullanıp duyarlılığı fazla bir ayırım yapmak gerekir. Ekspresyon düzeyinin ölçülmesinde ise dizi ayırımı çok önemli değildir, kantitatif ölçüm önemlidir.

DNA mikroçip tipleri:

Sıklıkla kullanılan iki DNA çipi vardır: Oligonükleotid çipler ve cDNA çipleri. Bunlar nükleik asit dizilerinin büyüklüğü açısından farklılık gösterirler. Oligonükleotid çipler, 25 nükleotide kadar küçük nükleik asit bileşiklerini içerirler. cDNA mikroçipleri, genellikle 100 nükleotitten daha büyük nükleik asit bileşiklerini içerirler.(2,5).

Çip tipi ne olursa olsun kullanımda dört basamak esastır: 1. mikroçiplerin üretimi, 2. hibridizasyon, 3. çiplerin okunması, 4. verilerin analizi.

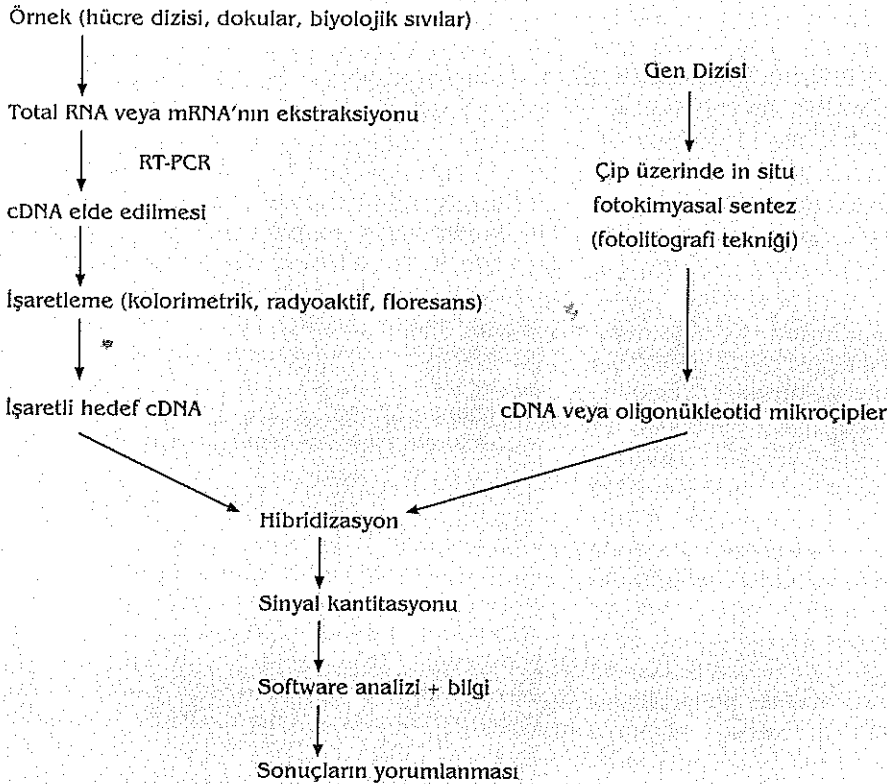
cDNA ve oligonükleotid çiplerin yapımı ve uygulanması:

Bu çipler cam yüzeylere, naylon membranlara, mikroskop 'slide'larına robotik bir hassasiyetle dizilmiş binlerce sentetik oligonükleotitten veya cDNA parçalarından oluşurlar. Oligonükleotid çiplerde kısa prob kullanılarak yanlış eşleşmiş tek bir baz çiftinin bile ayırımının sağlanacağı hassasiyet elde edilir ve bu çipler dizi analizi, ekspresyon analizlerinde kullanılır. Uzun problemlerin kullanıldığı cDNA çipleri daha çok ekspresyon çalışmaları için uygundur.

Hibridizasyon işlemi 'Southern blot'a benzer. Bu teknolojideki iki gelişme mikroçip teknolojisini geliştirmiştir. Bunlardan biri, cam gibi deliksiz katı yüzeylerin ve floresan bazı deteksiyon sistemlerinin kullanılmasıdır. Binlerce gen bir mikroskop 'slide' üzerine robotik olarak yerleştirilebilir ve cDNA çipleri için işaretli problemlerle hibridize edilebilir. Diğer ise, oligonükleotidlerin yüksek yoğunluklu sentezidir. Bunlar arasında fotolitografik maskeleyme teknikleri 20 mikrometrekarelik alana binlerce oligonükleotidin yerleştirilmesine adapte edilmiştir. Oligonükleotid çipler, küçük cam veya silikon yüzeylerde binlerce oligonükleotid içerirler. DNA'nın bir bölgesi için tek bir pozisyonu sorgulayacak 4 prob tasarlanmıştır. Bunlardan biri referans dizinin kısa bir bölgesine tamamlayıcı olarak tasarlanmıştır. Diğer üçü, birinciye benzer ancak şüpheli bölgede birinciden farklılık gösterir. Bu bölgeye diğer 3 bazdan biri yerleşmiştir. En güçlü sinyal, referans diziyi tamamlayan diziden alınacaktır. Dört probun 1 milyon çifti, dizinin 1 milyon bazını sorgulamak için paralel olarak kullanılabilir. 'Affymetrix' firması tarafından üretilen oligonükleotid çiplerde 1.28 cm² lik bir alanda

60.000 yer bulunur. Bunların her 50x50 mikron kare elementi 1-10 milyon nükleotid içerir. Bu çipler için oligonükleotidin fotolitografi veya katı faz DNA sentezi teknikleri kullanılarak in situ sentezi yapılabilmektedir. Fotolitografi tekniği, çiplerde çok fazla bilgi içeriğinin yapılmasına izin verir: 1.28cm²'lik çip alanına bir milyondan fazla prob dizilebilir. cDNA çiplerinde insitu sentez yerine dışarıda sentezlenmiş nükleik asitler (PCR ürünleri, klonlanmış DNA vs.) yüzeye robotik hassasiyetle yerleştirilir. Prob'ların in situ sentez veya yerleştirilmesi 20 µm²lik alana 'inkjet printer' ile 'print' edilerek yapılabilmektedir. Çiplerin üretiminde problemlerin seçimi önemlidir. Problemler, 'GenBank'(6), 'dbEST'(7), 'UniGene'(8), veya diğer veri tabanlarından (9) doğrudan seçilebilir. cDNA'nın tümü, protein yapısına yansıdığı bilinen baz dizilimine sahip cDNA'lar (expressed sequence tag, EST) veya ilgilenilen herhangi bir kütüphaneden rastgele seçilmiş cDNA'lar kullanılabilir. İnsan 'UniGene' veri tabanı klonların seçimi ve ekspresyon profillerini değerlendirmede ihtiyaç duyulan tüm bilgileri içerir ve çok iyi bir modeldir. Burası belirli bir genin

Şekil 1: Örneklerin hazırlanması, oligonükleotid çiplerin üretimi



fonksiyonunu, genomik yerleşimini, geni içeren klonları, diğer ilişkili veri tabanı ve bibliyografi kaynakları ile bağlantıyı içerir. Mikroçiplerin üretimi ve cDNA çiplerin üretkenliği robotiğin doğru çalışması, robotiğin parçaları olan 'printing pen'lerin kalitesi, 'printing' solüsyonlarının viskozitesi, nem, kir, slide kalitesi gibi birçok faktöre dayanır (2, 10, 11).

Araştırılacak örnekler oligonükleotid çiplerde fluoresan veya biyotin ile, cDNA çiplerinde fluoresan veya radyoaktif madde ile işaretlenir. Şekil 1'de ana hatları ile örneklerin hazırlanması ve sisteme girdikten sonra gerçekleşen olaylar, oligonükleotidlerin üretimi ve uygulaması gösterilmektedir. İşaretlenmiş nükleik asit örnekleri sisteme enjekte edilir. Çipteki tamamlayıcı oligonükleotidler ile hibridizasyon gerçekleşir. Her bir spesifik oligonükleotid veya cDNA çipi için oligonükleotidlerin veya cDNA'ların tasarımının ve hibridizasyon yöntemlerinin optimize edilmesi gereklidir. Hibridizasyon gerçekleştikten sonra yıkama ve boyama işlemleri yapılarak çip, tarayıcı tarafından okunabilir hale gelir. Epifloresans konfokal mikroskopisine dayanan bir tarayıcı ile fluorometrik okuma gerçekleşir (2, 10).

Oligonükleotid ve cDNA çiplerinden elde edilen oldukça büyük veriyi kontrol edebilmek için "Affymetrix"(5), "Biodiscovery"(12), "Scan Analyze"(13), diğer firmalar ve akademik gruplar tarafından çok özel karmaşık yapıları yazılımlar tasarlanmıştır. Bu yazılımlar ile davranış, fonksiyon, kromozomal yerleşim, metabolik yol, fenotip gibi farklı deneysel parametreler sorulabilir, çeşitlendirilebilir, kümelendirilebilir, görüntülenebilir. Aynı zamanda sonuçlar diğer bilgi veri tabanları ile de bağlantıya sokulabilir.

Mikroçiplerin uygulama alanları:

Oligonükleotid çipler, gen ekspresyonunun kantitatif analizi, polimorfik bölgenin belirlenmesi, cytP450, p53 mutasyonları veya HIV tanısı gibi analizler, insan genotiplendirmesi, belli genlerin mutasyon analizi için kullanılabilir. Bu işlemler için farklı oligonükleotid çipler üretilmiştir (10, 14).

İnsan genom projesi ile yaklaşık 19000 gen ve oldukça fazla sayıda da protein yapısına yansdığı bilinen baz dizileri (expressed sequence tag, ESR) tanımlanmıştır. Bu genlerin çoğu kısmen belirlenmiş ve büyük çoğunluğunun fonksiyonu da hala bilinmemektedir. cDNA mikroçip teknolojisi ile insan genomundaki tüm genlerin ekspresyonu tek bir gecelik hibridizasyon işlemi ile ölçülebilir hale gelmiştir (15). İnsan kanserlerinde birçok gen tanıma ve hastalığın seyrinin belirlenmesinde kullanılabilir. Bu teknoloji sayesinde lenfoma, lösemi, melanoma gibi malignensiler ile akciğer kanseri, kolon kanseri, ve over kanserlerinde moleküler düzeye dayalı alt

sınıflama oluşmaya başlamıştır (16, 17). Mikroçip analizi klinik davranışı önceden haber vermede kullanışlı olacak genleri de tanımlayabilmektedir. Bu tür bir çalışma ALL ve AML tanısında kullanılabilir belirlenmiş genlerin saptanması için yakın bir zamanda yapılmıştır (18, 19).

Mikroçiplerin uygulama alanları 3 gruba ayrılabilir:

1- Gen ekspresyon analizi: Dokular, sıvılar veya bakterilerden elde edilen RNA'lar mikroçiplere uygulanır. Bu yolla onbinlerce genin ekspresyon düzeyi elde edilebilir; bir genomdaki tüm genler izlenebilir.

Gen ekspresyon teknolojisi ile hücresel immunoloji, moleküler düzeyde daha geniş bir bakış açısı ile daha önce tahmin edilmeyen yönlerde doğru anlaşılmasına başlanmıştır. Lenfosit, monosit farklılaşma yolları, tolerans mı immünite mi kararı, B hücre transformasyonu gibi olaylarda bu teknoloji uygulanmıştır (20). Tolerogenik dendritik hücrelerde mRNA mikroçip profillerine bakılmış, T baskılayıcı hücrelerle uyarılan olgun olmayan dendritik hücrelerin farklı bir fenotiple olgun dendritik hücrelere farklılaştığı tespit edilmiştir. Yeni tedavi stratejilerinin gelişiminde dendritik hücre farklılaşmasında T baskılayıcı ile indüklenmiş yolların tanımlanması önemlidir (21). Akut lösemi, B hücre lenfoması, melanoma ve meme kanserinde ekspresyon analizi, hastalığın aşamalarının belirlenmesi ve sınıflandırmada, tümörler veya hücre topluluklarında ekspresyon edilen genlerin bilgisine dayanan yeni yöntemlerin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Örneğin, akut lösemide akut lenfoid lösemi ve akut myeloid lösemisinin ayırımında 6817 genin ekspresyon profili kullanılmıştır. Herhangi bir histolojik veya histokimyasal tanı olmaksızın 38 lösemi hastasına ait kemik iliği veya periferik kandan elde edilen örneğin 36'sına doğru sınıflandırma yapılmıştır. Diğer iki örnek bu iki sınıftan herhangi birine dahil edilememiştir. Benzer çalışmalar metastatik ve metastatik olmayan melanoma, meme kanseri ve kolorektal kanserler için yapılmaktadır. Bu tür çalışmalar daha geniş bir kanser grubuna uygulanabilecektir. Böylece hem daha iyi hedeflenmiş bir tedavi sağlanabilecek, hem de bu hastalıkların moleküler patogenezinin anlaşılması ile yeni tedaviler geliştirilebilecektir (10).

Akut rejeksiyonu saptayabilmek için de ekspresyon analizi kullanılmıştır. İnsan allogreft rejeksiyonu sırasında 6800 genin ekspresyon analizi yapılmıştır. Akut rejeksiyonlu allogreft böbrek biyopsileri ile rejeksiyonsuz allogreft böbrek biyopsileri arasında genlerin ekspresyon durumları karşılaştırılmıştır. Akut rejeksiyona giden transplant yapılmış dokularda gen ekspresyon profillerinin

taranması yararlı bulunmuş ve hangi genlerin akut rejeksiyon ile ilgili olduğu tespit edilerek rejeksiyonun mekanizmalarına ve tanıya yeni anlayışların geleceği söylenmiştir (22).

Nörolojik hastalıkların anlaşılmasında da DNA mikroçiplerinden yararlanılabilir (5) Multiple sklerozun immün sistemde regulasyon bozukluğuna yol açan poligenik bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Bu hastalıkta oligonükleotid çipler kullanılarak 11000 genin ekspresyon profilleri araştırılmıştır (23)

Yine endokrin hastalıklardan otonom fonksiyon gören tiroid nodüllerinin patofizyolojisinin araştırılmasında, soğuk tiroid nodüllerinin moleküler etyolojisinin aydınlatılmasında cDNA ekspresyon çipleri kullanılmıştır. Tiroid nodüllerinin fonksiyonları ile ilişkili 6 farklı sınıf proteinlerden 588 tane bilinen genin ekspresyon profili nodüllerde ve çevresini saran dokuda çalışılmış, farklı eksprese olan genlerin çoğunun sinyal iletim proteinlerinin genleri olduğu bulunmuştur. DNA bağlayan moleküllerin, stres cevap proteinlerin transkripsiyonlarında bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir. Otonom fonksiyon gören tiroid nodüllerinde dominant bir spesifik sinyal iletim yolu aktivasyonunun varlığı ortaya çıkmıştır (24).

Başka bir çalışmada ülkemizde insidansı yüksek olan Mycobacterium tuberculosis ile enfeksiyondan 1-6-12 saat sonra makrofajlarda oluşan gen ekspresyon profilleri incelenmiş, immün regülasyonda rol aldığı düşünülen 375 adet gen içeren mikroçip kullanılmıştır (25). M. tuberculosis, HIV ve diğer patojenler için geliştirilen mikroçipler, antibiyotiğe direnç genlerinin ekspresyonunu saptamada ve viral alttipleri belirlemede yardımcı olmayı amaçlamaktadır.

Anjiyogenezde regülatör ağda yer alan genlerin tanımlanmasında yine mikroçipler kullanılmıştır (26).

2- Genotip Analizi: Kan veya tükürükten elde edilen genomik DNA, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile çoğaltılır ve mikroçipe uygulanır. Tek bir hibridizasyonla bir gen üzerindeki yüzlerce veya binlerce genetik belirleyicinin genotipi saptanabilir. Bu hem araştırma, hem de klinik uygulamada risk değerlendirmesinde kullanılır (10).

DNA dizisindeki varyasyon, türler içinde ve türler arasında gözlenen farklılıkları belirler. Genotipteki farklılıkların yerini belirleme, tanımlama ve katologlandırma normal ve hastalıklı durumda fenotipik varyasyonla genetik varyasyonun ilişkisini belirlemede ilk basamaklardır (27).

Bin bazlık bir dizinin sorgulanması için bin tane 4 probluk set paralel olarak kullanılır. Referans dizisi ile ilişkili varyantların saptanması bu şekilde başlanır. Pozisyonu gösterir. Farklılıkları açığa çıkarır. Fakat

uzun polimorfizmlerin veya büyük delesyon ve insersiyonların araştırılmasında uygun değildir (1).

İnsan genomunda en sık rastlanan varyasyon tipi tek nükleotid polimorfizmleridir (SNPs). Aynı pozisyon için iki alternatif baz bulunur. İnsan popülasyonunda %1'in üzerinde bir sıklığı vardır. İnsan genom projesi son 2 yıldan fazla bir süredir 2 milyon tek nükleotid polimorfizmini genetik belirleyici olarak saptamıştır. Geleneksel jele dayalı dizi analizi ve oligonükleotid mikroçiplerin kombinasyonu tek nükleotid polimorfizmleri tanımlamada ve taramada yardımcıdır. Uygun sette problemler seçilip mikroçipte sentezlenirse insanlar arasındaki milyon tane bazdan oluşan dizideki varyasyonlar taranabilir. SNPs çipleri, linkage, heterozigot çalışmaları ve polimorfizmlerin taranmasında kullanılabilir.

Vücutta pek çok ilaç sitokrom P450 yolu ile metabolize edilmektedir. Sitokrom P450 genindeki polimorfizmler bazı ilaçların iyi metabolize edilmesine, bazılarının da yan etkilerinin belirginleşmesine neden olabilir. P450 mikroçipleri ile ilaçların farmakogenetiği izlenebilir (10).

3- Mutasyon saptama: Kandan elde edilen DNA çoğaltılır ve uygun bir mikroçipe uygulanır. DNA'nın binlerce baz çifti normal dizisi bilinen özgül genlerdeki mutasyonlar için tek bir mikroçip ile taranabilir. Bu karmaşık genetik hastalıklar ve tek gende doğru moleküler tanı için önemlidir. BRCA1 ve p53 gibi kanserden sorumlu genlerin mutasyonlarının saptanmasında tüm genin taranması mümkün olabilmektedir (14, 28-30).

Mikroçip teknolojisine dayalı pekçok test henüz gelişme aşamasındadır. Mikroçiplerle elde edilen klinik bilginin artması, gelecek üç beş yıl içinde bunların rutin klinik uygulamada kullanımını arttıracaktır. Sonuç olarak DNA mikroçip teknolojisi olgunlaşmada daha erken basamaklardadır, fakat çok hızlı bir gelişme göstermektedir. Temel araştırmalarda hücresel biyoloji bilgimizi genişleteceği, yakın bir gelecekte rutin olarak klinikte çok geniş bir sahada kullanım alanına gireceği düşünülebilir. Birkaç yıl içinde tek bir çip üzerinde tüm insan genomu hedefi gerçeğe dönüşecektir. 'Laboratory on a chip' hayali olası gözükmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- McGlennen RC. Miniaturization technologies for molecular diagnostics. Clin Chem 2001;47(3): 393-402.
- 2- Sanchez-Carbayo M, Bornman W, Cordon-Cardo C. DNA microchips: Technical and practical

- considerations. <http://www.bentham.org/coc-sample/carbayo/carbayo.htm>
- 3- Greenberg SA. DNA microarray gene expression analysis technology and its application to neurological disorders. *Neurology* 2001;57(5): 755-61.
 - 4- Wilson K, Walker J. Principles and Techniques of Practical Biochemistry. 5th ed. Cambridge, 2000.
 - 5- <http://www.affymetrix.com>
 - 6- Benson DA, Boguski MS, Lipmann DJ et al. GenBank. *Nucleic Acids Res.* 1997;25: 1-6.
 - 7- Boguski MS, Lowe TM, Tolstoshev CM. DbEST—database for expressed sequence tag. *Nat Genet.* 1993; 4: 332-3.
 - 8- Schuler GD, Epstein JA, Ohkawa H et al. Entrez molecular biology database and retrieval system. *Methods Enzymol.* 1996;266: 141-62.
 - 9- Schuler GD, Boguski MS, Stewart EA et al. A gene map of human genome. *Science.* 1996;274(5287): 540-6.
 - 10- Altman TJ. DNA microarrays in medical practice. *BMJ* 2001;323:611-5.
 - 11- Southern EM. DNA chips: analysing sequence by hybridization to oligonucleotides on a large scale. *TIG* 1996;12(3):110-5.
 - 12- Biodiscovery image analysis software. <http://www.biodiscovery.com/software.html>
 - 13- Scan Analyze image analysis software. <http://www.bronzino.stanford.edu/scanalyze>
 - 14- Kricka LJ. Microchips, microarrays, biochips and nanochips: personal laboratories for the 21st century. *Clin Chim Acta* 2001;307: 219-23.
 - 15- Shoemaker DD, Schadt EE, Armour CD et al. Experimental annotation of the human genome using microarray technology. *Nature.* 2001;409(6822): 922-7.
 - 16- Alizadeh AA, Ross DT, Perou CM et al. Towards a novel classification of human malignancies based on gene expression patterns. *J Pathol.* 2001;195(1): 41-52.
 - 17- Tonin PN, Hudson TJ, Rodier F et al. Microarray analysis of gene expression mirrors the biology of an ovarian cancer model. *Oncogene.* 2001;20(45): 6617-26.
 - 18- Golub TR, Slonim DK, Tamayo P et al. Molecular classification cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science.* 1999;286: 531-7.
 - 19- Strausberg RL. The cancer Genome Anatomy Project: new resources for reading the molecular signatures of cancer. *J Pathol.* 2001;195(1): 31-40.
 - 20- Glynne RJ, Watson SR. The immune system and gene expression microarrays—new answers to old questions. *J Pathol.* 2001;195(1): 20-30.
 - 21- Suciú-Foca CN, Piazza F, Ho E et al. Distinct mRNA microarray profiles of tolerogenic dendritic cells. *Hum Immunol.* 2001;62(10): 1065-72.
 - 22- Akalin E, Hendrix RC, Polavarapu RG et al. Gene expression analysis in human renal allograft biopsy samples using high-density oligoarray technology. *Transplantation.* 2001;72(5): 948-53.
 - 23- Ibrahim SM, Mix E, Bottcher T et al. Gene expression profiling of the nervous system in murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain.* 2001;124(Pt 10): 1897-9.
 - 24- Eszlinger M, Krohn K, Paschke R. Complementary DNA expression array analysis suggests a lower expression of signal transduction proteins and receptors in cold and hot thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(10): 4834-42.
 - 25- Ragno S, Romano M, Howell S et al. Changes in gene expression in macrophages infected with *Mycobacterium tuberculosis*: a combined transcriptomic and proteomic approach. *Immunolgy.* 2001;104(1): 99-108.
 - 26- Peale FV, Gerritsen ME. Gene profiling techniques and their application in angiogenesis and vascular development. *J Pathol.* 2001;195(1): 7-19.
 - 27- Hacia J. Resequencing and mutational analysis using oligonucleotide microarrays. *Nat Genet* 1999;21: 42-7.
 - 28- Mayani H, Salcedo M. DNA microchips: a new tool in the molecular diagnosis of cancer. *Invest Clin* 2000;52: 600-2.
 - 29- Diamandis EP. Sequencing with microarray technology- a powerful new tool for molecular diagnostics. *Clin Chem* 2000;46(10): 1523-5.
 - 30- Kwok PY. Finding a needle in a Haystack: detection and quantification of rare mutant alleles are coming of age. *Clin Chem* 2000;46(5): 593-4.

Anti nötrofil sitoplazmik antikolarlar: güncel yaklaşım

Dr. Mustafa Cankurtaran¹, Dr. Sedat Kiraz²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanı¹, Romatoloji Bilim Dalı Doçenti²

Antinötrofil sitoplazmik antikolar(ANCA) son 15 yıldır otoimmün bir çok hastalıkla ilgili literatürde giderek artan sıklıkta yer almaktadır. Değişik ANCA alt tiplerinin çeşitli hastalıkların patogeneğinde, teşhisinde, hastalık aktivasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir.

ANCA ilk olarak 1982 yılında Davies ve arkadaşları tarafından 8 segmental nekrotizan glomerülo nefritli hastada tanımlanmıştır(1). Van Der Woude ve arkadaşları Wegener hastalarında etanol ile fikse edilmiş nötrofillerde diffüz granüler sitoplazmik patern gösteren antikoların hastalık için spesifik olabileceğini yayınlamışlardır(2). Falk ve Jennet mikroskopik polianjitisli hastalarda (MPA) miyeloperoksidazın(MPO) temel hedef antijen olduğu ve bu hastalarda perinükleer sitoplazmik boyanan antikoların varlığını ilk kez göstermişlerdir(3). Son yıllarda yeni hedef antijenler ve hastalık ilişkileri üzerinde çalışılmaktadır.

ANCA -LABORATUVAR TANI YÖNTEMLERİ

Halen kullanılan 3 ANCA ölçüm tekniği vardır:

- 1- İndirekt immünfloresan (IIF)
- 2- Standart enzim linked immunosorbent assay(ELISA)
- 3- Sandviç ELISA

IIF yöntemi ile c- ANCA etanol ile fikse nötrofillerde sitoplazmik boyanan , kaba granüler, sitoplazmik floresan paternine denir. Burada antikolar temel olarak nötrofil azurofilik granüllerindeki serin proteazlardan biri olan proteinaz 3'e karşı oluşmuştur(4). Laboratuvar çalışma yöntemi ve tecrübesi Wegener hastalığındaki spesifik c- ANCA ile diğer diffüz sitoplazmik boyama paternine yol açan antijenleri (bakteriyel geçirgenlik arttırıcı protein BPI ve nadir olarak MPO) ayırt etmede belirleyicidir(5,6).

IIF yöntemi ile p-ANCA etanol ile fikse nötrofillerde perinükleer boyanan paternine denir(7). Gerçek bir p-ANCA ile diğer yüklü antijenlerin sebep olduğu antinükleer antikoların ayırımında nötrofiller ayrıca formalin ile fikse edilir. Formalin ile gerçek p-ANCA diffüz granüler sitoplazmik boyanırken antinükleer antikolar nükleer boyanır. Ancak bazı hastalarda p-ANCA ve ANA'nın birlikte pozitif olabileceği de unutulmamalıdır.

ANCA ile ilgili hedef antijenler Tablo-1 de gösterilmiştir. Elisa ile standart ya da sandviç yoluyla bu antijenler ve oluşan antikolar çalışılmaktadır. En sık miyeloperoksidaz olmak üzere elastaz(8), katepsinG(9), azuroksidin(10), laktoferin(11), lizozim(12), bakteriyel geçirgenlik arttırıcı protein(BPI) (13) ve nadiren proteinaz3(14) antijenlerine karşı p-ANCA oluştuğu gösterilmiştir. Şu aşamada önemli bir grup p-ANCA pozitif hastada hedef antijen belli değildir.

Standart elisa yönteminde hedef antijen direkt olarak plastik ile kaplanır. Bu sebeple antijen hazırlama şekli, protein yapısında kaplama sırasında olabilecek değişiklikler sonucu etkileyecektir. Bugün için proteinaz 3 için kullanılan direkt elisa yönteminin spesifite ve sensitivitesi düşüktür(15) ve rutin klinik uygulamada IIF ile yapılan ölçümlerin yerini almamıştır. Miyeloperoksidaz için yapılan direkt elisa yönteminin sonuçları ile ilgili yayınlanmış veriler yetersizdir ve özellikle IIF ile negatif olan hastalarda miyeloperoksidaz antijeninin varlığının direkt elisa yöntemi ile kaç hastada saptanabileceği çalışılmaktadır(16).

Sandviç elisa yönteminde ise antijen birçok farklı monoklonal antikolar ile yüzeye fikse edilmekte ve antijen yakalanmaya çalışırken sensitivite arttırılmaya çalışılmaktadır (17).

Tablo 1: ANCA - Hedef antijenler

Proteinaz 3	c-ANCA, nadiren p-ANCA
Miyeloperoksidaz	p-ANCA, nadiren c-ANCA
Elastaz	p-ANCA
KatepsinG	p-ANCA
Azurosidin	p-ANCA
Laktoferin	p-ANCA
Lizozim	p-ANCA
BPI	p-ANCA, atipik c-ANCA

ANCA- HASTALIK İLİŞKİLERİ

ANCA günümüzde sistemik vaskülitler başta olmak üzere otoimmün romatizmal hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalıkları, otoimmün hepatitler, ilaç reaksiyonları, diyabetes mellitus tanı ve patogenezinde kullanılmaktadır. Ancak ANCA tespit yöntemlerindeki yetersizlikler, oluşan farklı floresan paternleri, spesifik hedef antijenlerin saptanmasındaki zorluklar klinik kullanımı zorlaştırmaktadırlar.

1) Sistemik vaskülitler ve ANCA

Gösterilmiş en net ilişkiler Wegener hastalığıyla proteinaz 3 (PR3)ANCA arasındadır(18). Wegener hastalığındaki ANCA pozitifliğinin %85-95 c-ANCA'dır. %5-15 hasta miyeloperoksidaz varlığı ile p-ANCA pozitif olabilir(19).

MPA'da MPO-ANCA pozitifliği %40-80 arasındadır (20), antiMPO negatif hastalarda sıklıkla antiPR3 pozitifdir. Burada ki sorun mikroskopik polianjitis tanısını koymadaki problemidir. Bugün geçerli olan görüş MPA hastalarında ANCA pozitif, Poliarteritis nodozalı hastalarda negatiftir(21).

Son yıllarda sistemik vaskülitli hastalarda BPI-ANCA ve azurosidin-ANCA pozitifliği saptanmıştır, ancak bunların hastalık patogenezi ve aktivitesi ile ilişkileri açıklanamamıştır.

Churg-Strauss sendromlu(CSS) hastalarda ANCA negatif, PR3-ANCA pozitif, MPO-ANCA pozitif olabilir(22). Bu farklı sonuçlar CSS ile hipereozinofilik sendrom, MPA, Wegener aynının klinikte her zaman yapılamamasından kaynaklanmaktadır.

Henoch Schönlein Purpura hastalarında vaka raporları şeklinde ANCA pozitifliği bildirilmiştir. Ancak klinikte bir belirleyici olarak kullanılmamıştır. Behçet hastalığında ANCA ile ilişki kurulamamıştır(23).

2) Otoimmün romatizmal hastalıklarda ANCA

Romatoid artrit, Lupus, Sjögren, Polimiyozit, Dermatomiyojit, reaktif artrit ve antifosfolipid sendromu gibi birçok hastalıkta p-ANCA pozitifliği sıklıkla gösterilmiştir (24). Burada antijenler ve hastalıklar arasında bir korelasyon kurulamamıştır.

Sklerodermalı hastalarda ANCA pozitifliği son derece nadir olduğundan pozitif hastalarda tanıdan uzaklaşılmalıdır(25). Otoimmün hastalıklarda ki vaskülit gelişim sıklığı ile ANCA pozitifliğinin ilişkisi üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

ANCA pozitifliği sıklıkla primer sklerozan kolanjit, tip1 diyabet ve otoimmün tip1 hepatit gibi otoimmün hastalıklarda gösterilmiştir (26). Ancak primer biliyer siroz ile bir ilişki kurulamamıştır.

3) ANCA ve İlaçlar

Bugün için mekanizmaları ve kliniği anlaşılmış ilaçlar Tablo-2'de gösterilmiştir(27,28,29). İlaçlar kesildikten sonra semptomlar ve antikor titrelerinde azalma gösterilmiştir.

Tablo 2: ANCA ve İlaçlar

Hidralazin	AntiMPO ve antielastaz antikorları ile lupus benzeri klinik
Minosiklin	AntiMPO ve anti laktoferin antikorları ile vaskülit
Propiltiyourasil	AntiMPO ile ateş, artrit ve livedo retikularis
	PR3, MPO, elastaz ile vaskülit

4) ANCA ve enfeksiyonlar

ANCA ve enfeksiyonlar giderek önem kazanan bir ilişki haline gelmiştir. Endokarditli, solunum yolu hastalığı olan kişilerde ANCA pozitifliğine sık rastlanması sistemik vaskülit açısından hastanın değerlendirilmesi fikrini desteklemektedir (30). ANCA geçici bir enfeksiyon sırasında ortaya çıkıyor ve sonradan otoimmün bir hastalığa sebep oluyor hipotezi henüz doğrulanmamıştır.

Kistik Fibrozisli hastalarda BPI-IgG-ANCA %91, BPI-IgA-ANCA %83 pozitif bulunmuştur(31). Antikor titrelerinde bakteriyel hastalığın şiddetine paralel değişimler gösterilmiştir.

Kromomikozisli hastalarda atipik ANCA pozitifliği saptanmıştır. Buradaki ve Wegenerdeki bulguların benzerliği ortak bir patogenezi düşündürmektedir(32).

HIV pozitif hastalarda, malarya hastalarında katepsinG'nin hedef antijen olduğu atipik c ya da p-ANCA pozitifliği saptanmıştır(33,34).

İnvazif amebiyazis PR3-ANCA pozitifliğinin şu ana kadar gösterilebildiği tek enfeksiyon hastalığıdır (35).

ANCA-PATOGENEZ ÜZERİNE ETKİLER

ANCA hedef antijenlerinin görevleri Tablo-3'te gösterilmiştir. Bu hedef antijenlerin bir çoğu nötrofil

granüllerinin, özellikle azürofilik granüllerin elemanıdır. Aktif halde depo edilen proteazlardır. Ekstraselüler alana geçtiklerinde dolaşan ANCA'lar ile etkileşirler. PR3 için inaktif ve aktive nötrofil yüzeylerindeki eksprese olan hedef antijen miktarı değişken olması antijenlerin sunumu ile hastalık aktivitesi arasında korelasyon olabileceğini düşündürmektedir(36). Tüm bu antijenlerin proteolitik özellikleri fonksiyonlarında belirgindir. Hedef antijenlerdeki farklı epitoplara varlığı farklı ve değişken fonksiyonlara sebep olmaktadır. ANCA ile hedef antijenler bağlandığında ortaya çıkan sonuçlar heterojendir, antagonist olabileceği gibi agonistik etkileri de olmaktadır(37). Bu etkilerin daha iyi anlaşılması için antijenlerdeki spesifik ANCA reaktif epitoplara ortaya çıkarılması gerekmektedir.

ANCA; Wegener, MPA, CSS gibi hastalıklarda pozitif olabiliyor. Bu hastalıkların ortak bir diğer özelliği de etkilenen dokularda açık şekilde bir

immün kompleks birikiminin olmamasıdır (pauciimmüne). Ancak biyopsilerde birçok immünoreaktif ve inflamatuvar hücre varlığı pauciimmüne teriminin geçerli olmayabileceğini düşündürmektedir.

Wegener hastalarında biyopsi bulguları farklı alanlarda çok değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle olabildiğince büyük doku örneği alınmalıdır. Böbrek biyopsilerinde tipik bulgular fokal segmental nekrotizan kresentik glomerülonefrit olurken akciğer biyopsilerinde görülen granulomatöz değişiklikler ve nötrofilik mikroapseler olmamaktadır. PR3 antikorlarının Wegener patogenezinde önemli yeri vardır. Ancak tedavi edilmemiş tüm hastalarda olması gerekirken durum böyle değildir. Aktif hastalıkta %80 pozitif iken inaktif hastalıkta %50 pozitifliğe düşmektedir. Ancak buradada ANCA ölçüm tekniklerinin sensitivite sorunu ortaya çıkmaktadır. ANCA'nın Wegener patogenezinde belirgin rol oynadığı bazı destekleyici bulgular vardır(38). Aktif

Tablo 3: ANCA hedef antijenlerinin fonksiyonları

PR3	Inflamasyonlu dokuya nötrofillerin migrasyonu C1 inhibitör, IL-8, TNF α , TGF β gibi inflamatuvar mediyatörlerin aktivasyonu Platelet aktivasyonu Trombine bağlı platelet, endotel hücre aktivasyonunun inhibisyonu E. Coliye karşı antibakterisidal etki
MPO	Bakteri, fungus, virüslere karşı mikrobisidal etki Makrofaj fonksiyonlarının düzenlenmesi
BPI	Gram negatiflere karşı sitotoksik Lipopolisakkaridlerle oluşan etkilerin inhibisyonu Sitokin salınımının inhibe edilmesi
Azurosidin	Gram negatiflere karşı sitotoksik Monosit ve T lenfositler için kemotaksis Lipopolisakkaridin indüklediği IL-6 ve TNF α salınımının azaltılması
KatepsinG	Inflamasyonlu dokuya nötrofillerin migrasyonu Lenfositlerin stimülasyonu, platelet aktivasyonu Bakterisidal etki
Elastaz	Inflamasyonlu dokuya nötrofillerin migrasyonu E. Coliye karşı antibakterisidal etki
Laktoferin	Bakterisidal ve bakteriyostatik etki, fagositik aktivite Immün cevabın modülasyonu

Wegener hastalığında nötrofilik alveolit pulmoner olayların başlamasına sebep olmaktadır. Golmerülonefritli Wegener hastalarında PR3 ve MPO glomerüllerde, kresentte, tubuler epitelde saptanmıştır. Endotel hücrelere ya da ekstrasellüler matrikse ANCA hedef antijenlerinin bağlanması ile endotel hücre apoptozu ve sitolizi olmaktadır. Nötrofil aktivasyonu ile birçok sitoplazmik protein hücre yüzeyine transfer olur ve böylece immünolojik olaylarda kullanılırlar. Son yıllarda Fc γ RIIIB alelinde polimorfizimden bahsedilmekte ve ağır Wegenerli hastalarda daha fazla ANCA oluşturulduğu hipotezi ortaya atılmıştır. Net ilişkiler bilinmese de endotel hücreleri inflamatuvar hücrelerin ve bunların adezyonunun vasküler hasarın olduğu bölgeye yönelmesinde esas rol oynar. PR3-ANCA nötrofillerin adezyonunu endotel-lökosit-adezyon-molekül (ELAM1) ve mononükleer hücrelerin adezyonunu vasküler-hücre-adezyon-molekül (VCAM1) ile sağlar. Renal biyopsi preparatlarında artmış VCAM1 ekspresyonu gösterilmiştir (39). ANCA ayrıca birçok sitokinin nötrofil (özellikle IL-1) ve monositlerden (IL-8) salgılanmasında aracı rol oynar. PR3-ANCA 5'lipooksijenaz yoluyla lökotrien B-1 artışına sebep olur ve böylece nötrofil kemotaksisi artmış olur. PR3 antijeni temel olarak α 1-antitripsin ile inhibe olur. Wegener hastalarında azalmış α 1-antitripsin üretimi gösterilmiştir. Hastaların 2/3ünde ANCA titreleri ile hastalık aktivasyonu arasında korelasyon gösterilmiştir.

Bütün bu bulgulara rağmen bugün için selektif olarak neden bazı organların ve de damarların vaskülitik olayda daha çok etkilendiği gösterilememiştir. Hedef antijenler ve antikolar üzerinde yapılan çalışmaların devamının gerekliliği ortadadır.

Mikroskopik polianjitis(MPA)'de ANCA'nın patogenezdeki yeri de henüz net olarak açıklanamamıştır. Bunun bir nedeni de bu hastalık ile ilgili tanı ve sınıflamanın yetersizliğidir. Diğer bir çok hastalık ile karıştırılmaktadır. Viral çalışmalar, ilaç öyküsü, yetersiz biyopsi miktarı öncelikle düşünülmelidir. Nongranulomatöz küçük damar vaskülitisi bulunan pulmoner ve renal tutulumlu her hastanın MPA olduğu ne derece kesindir bilinmemektedir. Wegener, MPA, CSS gibi pauciimmün tip hastalıkların bugün için ayıncı tanısı güçlük çıkarmaktadır. Burada ANCA titrelerinin tespitindeki yöntemlerin yetersizliği de ön plandadır. ANCA için hedef antijenler ile ilgili moleküler çalışmalara devam edilmelidir.

SONUÇ

Bugün için ANCA ile ilgili en kesin yargı ANCA'lann heterojenitesidir. Wegener ve Mikroskopik Polianjitis başta olmak üzere birçok hastalığın tanı ve takibinde

kullanılmaktadır. Hedef antijenler ve ANCA alt tipleri ile ilgili bilgilerin sayısı arttıkça hastalık patogenezini ve aktivasyonları ile ilişkileri daha iyi anlaşılacaktır. Vaskülitlerin sınıflamasında ANCA pozitifitesinin yeri mevcut çalışmalarla aydınlatılamamıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Davies DJ, Maran JE, Niall JF. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody , possible Arbovirus aetiology. *BMJ* 1982; 285:606.
- 2- Van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes in Wegener disease. *Lancet* 1985;1:425-9.
- 3- Falk RJ, JenneteJC. Antineutrophilcytoplasmic autoantibodies, their immunodiagnostik value. *NEJM* 1988; 25:1651-57.
- 4- Lüdemann J,Csernock E, Ulmer T, et al. Antineutrophilcytoplasmic autoantibodies in Wegener's granulomatosis and characterisation of target antigens. *Neth J Med* 1990; 36:157-62.
- 5- Zhao MH, Jones SJ, Lockwood CM. Bactericidal permeability increasing protein is an important antigen for Antineutrophilcytoplasmic autoantibodies. *Clin Exp Immunol* 1996; 99:49-56.
- 6- Lesavre P, et al. Antineutrophilcytoplasmic autoantibodies specificity. *Am J Kidney Dis* 1991;18:159-63.
- 7- Wilk A,van der Woude FJ. The new ACPA/ANCA nomenclature. *Neth J Med* 1990; 35:107-8.
- 8- Cohen T, et al. Occurrence of autoantibodies to human leucocyte elastase in Wegener. *Ann Rheum Dis*1993; 52:115-20.
- 9- Haibwach S, et al. Antineutrophilcytoplasmic autoantibodies directed against cathepsinG in ulcerative colitis, Chrons disprimary sclerosing cholangitis. *Clin Exp Immunol* 1992;90:79-84.
- 10- Zhao MH, Jones SJ, Lockwood CM. Azurocidin is a novel antigen for Antineutrophilcytoplasmic autoantibodies in systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1996;103:397-402.
- 11- Coremans EM et. al. Antilactoferrin antibodies in patients with rheumatoid arthritis are associated with vasculitis. *Arthritis Rheum* 1992; 35:1466-75.
- 12- Hauschild S, et al. Antineutrophilcytoplasmic autoantibodies in systemic vasculitis. *Adv Exp Med Biol* 1993;336:245-51.

- 13- Schultz H, et al. Use of native and recombinant bactericidal permeability increasing protein as antigens for detection of BPI-ANCA. *J Immunol Methods* 1997;205:127-33.
- 14- Jennings JG, et al. Antiproteinase 3 antibodies and their characterisation and disease associations. *Clin Exper Immunol* 1994;95:251-6.
- 15- Wang G, et al. Comparison of eight commercial kits for quantification of antineutrophilcytoplasmic autoantibodies. *J Immunol Methods* 1997;208:203-11.
- 16- Velloso JA, et al. Prospective study of antineutrophilcytoplasmic autoantibody tests in the diagnosis of idiopathic necrotising crescentic glomerulonephritis and renal vasculitis. *Kidney Int* 1993; 68:561-5.
- 17- Sommarin Y, et al. Characterisation of monoclonal antibodies to proteinase 3 and application in the study of epitopes for classic antineutrophilcytoplasmic autoantibodies. *Exp Nephro* 1995;3:249-56.
- 18- Venning MC, et al. ANCA are of distinct diagnostic value in systemic vasculitis. *QJM* 1990;77:1287-96.
- 19- Savige J, et al. Target antigens recognised by circulating antibodies in ANCA associated vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1990;82:238-43.
- 20- Bosch X, et al. Anti myeloperoxidase antibodies in patients with necrotising glomerular and alveolar capillaritis. *Am J Kid Dis* 1992;20:231-9.
- 21- Jennete JC, et al. Nomenclature of systemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 1994; 37:187-92.
- 22- Hauschild S, et al. Antineutrophilcytoplasmic autoantibodies in systemic polyarteritis nodosa with and without hepatitis B infection and CSS. *J Rheumatol* 1994; 21:173-5.
- 23- Baranger TA, et al. Absence of antineutrophilcytoplasmic autoantibodies in giant cell arteritis. *J Rheumatol* 1994;21:871-3.
- 24- Afeltra A, et al. Antineutrophilcytoplasmic autoantibodies in synovial fluid and in serum of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996;23:10-5.
- 25- Jocke IC, et al. Autoantibodies to myeloperoxidase in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1997; 24:86-9.
- 26- Orth T, et al. Actin is a target antigen of ANCA in autoimmune type 1 hepatitis. *J Hepatology* 1997;26:37-47.
- 27- Antineutrophilcytoplasmic autoantibodies in systemic lupus erythematosus and in hydralazine induced lupus. *Clin Exp Immunol* 1990;81:380-3.
- 28- Tanemato S, et al. Myeloperoxidase antineutrophilcytoplasmic autoantibodies positive crescentic glomerulonephritis. *Am J Kid Dis* 1995;26:774-80.
- 29- Eklayom O, et al. Minocycline induced arthritis associated with fewer livedo reticularis and p-ANCA. *Ann Rheum Dis* 1996; 55:769-71.
- 30- Davenport A, et al. Clinical relevance of testing of antineutrophilcytoplasmic autoantibodies with a standard IIF ANCA test in patients with upper and lower respiratory diseases. *Thorax* 1994; 49:213-7.
- 31- Eptihimio J, et al. Antineutrophilcytoplasmic autoantibodies, cystic fibrosis and infection. *Lancet* 1991;337:1037
- 32- Galperin C, et al. Antineutrophilcytoplasmic autoantibodies in patients with chromocytosis. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:479-83.
- 33- Savige JA, et al. Antineutrophilcytoplasmic autoantibodies in HIV infected patients. *Autoimmunity* 1994;18:205-11.
- 34- Wenisch C, et al. Detection of antineutrophilcytoplasmic autoantibodies after acute plasmodium malaria. *Clin Diagnostic Lab Immun* 1996; 3:132-4.
- 35- Pudifin DJ, et al. Invasive amebiasis is associated with the development of antineutrophilcytoplasmic autoantibodies. *Clin Exp Immunol* 1994;97:48-51.
- 36- Audrain M, et al. Antinative and recombinant myeloperoxidase monoclonals and human antibodies. *Clin Exp Immunol* 1997;107:127-34.
- 37- Dolman KM, et al. Relevance of classic antineutrophilcytoplasmic autoantibodies in Wegeners disease. *Clin Exp Immunol* 1993;93: 405-10.
- 38- Hoffman G, Specks U. Antineutrophilcytoplasmic autoantibodies. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1521-37.
- 39- Rostaldi M, et al. Intraglomerular and interstitial leucocyte infiltration, adhesion molecules in 15 cases of antineutrophilcytoplasmic autoantibodies associated vasculitis. *Am J Kid Dis* 1996;27:48-57.

Meta-analizinde istatistiksel yöntemler

Dr. Mehtap Akçil Temel¹, Dr. Ergun Karaağaoğlu²

Başkent Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi İstatistik ve Bilgisayar Bölümü Yardımcı Doçenti¹,
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı Profesörü²

ÖZET: Meta-Analizi çalışması planlayan bir araştırmacı ilgilendiği sorunu tam olarak belirlendikten ve detaylı literatür taraması yaptıktan sonra konusuna ilişkin saptadığı kriterlere göre çalışmaları seçer. Sonuçların doğruluğu ve güvenilirliği açısından bu aşama çok fazla dikkat ve önem gerektirir. Çalışmalar toplanıp, özet tablolar çıkarıldıktan sonra çalışmaların sonuçlarının birleştirilmesi aşamasına geçilir. İlgilenilen etki ölçütü ve model varsayımı saptandıktan sonra sonuçlara istatistiksel meta-analizi yöntemleri uygulanarak özet bulgular elde edilir.

GİRİŞ

Meta-analizi birbirleriyle ilişkili araştırma sonuçlarını sistematik ve sayısal olarak birleştirmeye ve o konuda genel bir sonuca ulaşmaya yardımcı olan istatistiksel bir yöntemdir (1 - 4).

İlgilenilen araştırma konusu saptandıktan ve detaylı literatür taraması yapıldıktan sonra, başlangıçta belirlenen kriterlere göre çalışmalar seçilir. Sonuçların doğruluğu ve güvenilirliği açısından uygun/doğru çalışmaların analize dahil edilmesi çok önemlidir (1). Son adım toplanan çalışmaların sonuçlarına istatistiksel yöntemler uygulayarak birleştirmektir.

1. ETKİ ÖLÇÜTÜNÜN SEÇİMİ

Aynı konudaki çalışmalar toplanıp, gerekli olanlar seçildikten sonra, tüm çalışmalar için "ortak bir etki ölçütü" belirlemeye gereksinim vardır. Meta-analizinde yaygın olarak kullanılan etki ölçütleri verinin biçimine göre değişiklik göstermektedir. Bunlardan birincisi 2X2 tablo düzeninde verilen ikili (binary; dichotomus) veri kümesine (Tablo 1), diğeri de sürekli, nicel veri kümesine dayanmaktadır (1, 5 - 7). İkili veri kümesine ilişkin en yaygın kullanılan üç ölçütten birincisi, iki olasılık değerinin farkına dayanan "Risk farkı (Risk Difference)", ikincisi bu iki olasılığın oranından bulunan "Risk Oranı (Risk

Ratio)", üçüncü ölçüt ise tedavi grubunun odds'unun kontrol grubunun odds'una oranlayarak bulunan "Odds oranı (Odds Ratio)" dir.

Rasgele (randomize) denemeler ve kohort çalışmalarda tedavi etkisi genellikle yukarıda belirtilen üç ölçüt ile de gösterilmektedir. Yorumlaması kolay olması nedeniyle en sık "Risk farkı" kullanılmaktadır. Vaka-kontrol çalışmalarında ise etki genellikle odds oranı ya da risk oranı ile tahmin edilir.

Meta-analizi çalışması yapan bir araştırmacının etki ölçütünün seçiminde pek fazla şansı yoktur. Genellikle kararı çalışmalarda kullanılan ölçütler belirler (5 - 7).

Tablo 1: i.Klinik Çalışmanın 2x2 Tablo Düzenindeki Veri Özeti

Sonuç	Tedavi Grubu	Kontrol Grubu	Toplam
İyileşen	a ₁	b ₁	g ₁
İyileşmeyen	c ₁	d ₁	h ₁
Toplam	e ₁	f ₁	n ₁

2. İSTATİSTİKSEL MODEL SEÇİMİ

Çalışma sonuçlarının birleştirilmesinde istatistiksel model seçimi de etkili olmaktadır. Sabit etki modeli (Fixed effect model) ve Rasgele etki modeli (Random effects model) olmak üzere iki istatistiksel modele dayanarak çıkarımlar yapılmaktadır (1,8,9).

2.1. Sabit Etki Modeli (Fixed Effect Model)

Bu modeldeki temel varsayım, her bir çalışmanın tamamen aynı etkiyi tahmin etmesidir. Oysa ki, çalışmalar, farklı kitlelerde, farklı zamanlarda ve

farklı biçimlerde yürütülebileceğinden, her çalışma aynı etkiyi kestiremeyebilir. Bu durumda çalışmalar arası değişkenliğin dikkate alınması gerekir. Bununla birlikte eğer varsayım doğruysa, her bir (individual) çalışma sonucunun varyansının tersiyle elde edilen ağırlıklar kullanılarak en küçük varyanslı ağırlıklı ortalama bulunur. Varsayımın sağlanamadığı durumda iki seçenek çözüm bulunmaktadır. Birincisi, veriyi alt gruplara ayırarak (örneğin, hastaları genç-yaşlı, erkek-kadın veya çalışmaları vaka-kontrol –

Farklı model varsayımına ve farklı etki ölçeğine göre geliştirilmiş pek çok meta-analizi yöntemi vardır (Tablo 2). Burada en yaygın olarak kullanılan yöntemlerin verilmesi amaçlanmıştır.

META-ANALİTİK YÖNTEMLER

1. MANTEL-HAENSZEL YÖNTEMİ

İkili veri kümesi şeklinde verilen (Tablo1) çalışma sonuçlarını özetlemekte/birleştirmekte çok yaygın olarak kullanılan ve sabit etki modeline dayanan

Tablo 2: Etki ölçeğine ve model varsayımına göre meta-analizinde

Model Varsayımı	Yöntemler	Etki Ölçütleri
Sabit Etki	Mantel-Haenszel	ORAN (En çok ODDS ORANI; nadiren RISK ORANI)
Sabit Etki	Peto	ORAN (ODDS ORANI)
Sabit Etki	Genel Varyansa Dayalı	ORAN (ODDS ORANI, RISK ORANI); RISK FARKI
Rasgele Etki	Dersimonian-Laird	ORAN (ODDS ORANI, RISK ORANI); RISK FARKI ORTALAMA (Sürekli Veri)

kohort v.b.) tekrar meta-analizi uygulaması yapmaktır. İkinci seçenek ise , hem çalışmalar arası hem de çalışma içi varyansı içeren "Rasgele Etki Modeli"ni tercih etmektir (1, 5-9) .

2.2. Rasgele Etki Modeli (Random Effects Model)

Sabit etki varsayımı uygun olmadığı durumda, daha yaygın olarak kullanılan rasgele etki modeli yöntemlerdir. Bu modele ilişkin meta-analizi yöntemlerinde hem çalışmalar arası değişim (varyans) hem de çalışmaların kendi içerisindeki değişim analize dahil edilmektedir. Çalışmalar arası varyans beklenen varyansın büyük ya da küçük olabilmektedir. Varyans beklenenden az ise sabit ya da rasgele etki modeline dayanan yöntemler hemen hemen aynı sonucu verecektir. Ters durumda, çalışmalar arası varyansın çalışmaların ağırlıklandırılmasında kullanılması gereklidir .

Meta-analizi konusunda çalışan uzmanlar hangi modelin daha üstün olduğuna ilişkin tam olarak fikir birliğine varamamışlardır. Rasgele etki modelinin sabit etki modeline göre daha geniş güven aralığı verdiği kesindir. Ancak hepsinin ortak düşüncesi toplanan veri grubuna her iki modeli uygulayarak sonuçları karşılaştırmak olmaktadır (1, 5-9).

İstatistiksel bir yöntemdir. Etki ölçütü "Oran" olarak verildiği zaman kullanılabilir.

Tıpta herhangi bir tedavinin odds oranlarının birleştirilmesinde en eski ve en çok kullanılan Mantel-Haenszel yöntemidir (2 -7).

2X2 düzenindeki tablolardan odds oranının hesaplanmasında dikkat edilecek bir nokta, tablodaki gözlerden biri sıfır değerini içeriyorsa tüm dört göze Cox tarafından önerilen _ eklemesi yapmaktır (6,7).

K tane çalışma kullanıldığında özet odds oranı ve %95 güven aralığı aşağıdaki gibi tahmin edilir;

$$OR_{mh} = \frac{\sum_{i=1}^K OR_i \times W_i}{\sum_{i=1}^K W_i}$$

$$OR_i = \frac{(a_i \times d_i)}{(b_i \times c_i)}$$

$$W_i = \frac{1}{Var_i}$$

$$Var_i = \frac{n_i}{(b_i \times c_i)}$$

Özet odds oranının %95 Güven Aralığı ;

$$\%95 \text{ G.A.} = e^{\ln OR_{mh}} \pm 1.96 \sqrt{\text{Var}OR_{mh}}$$

$$\text{Var } OR_{mh} = \left(\sum_{i=1}^K \left(1 / (a_i)^1 + (b_i)^1 + (c_i)^1 + (d_i)^1 \right) \right)^{-1}$$

2. PETO YÖNTEMİ

Sabit etki modeline dayanan bir yöntemdir. Etki ölçütü oran olduğunda alternatif birleştirme yöntemidir. Mantel-Haenszel yöntemine benzer ancak hesaplaması daha kolaydır. Genellikle rasgele denemelerin meta-analizinde kullanılmaktadır (5 - 7).

Peto yöntemi ile özet odds oranı ve %95 güven aralığı aşağıdaki adımlarla hesaplanır ;

A. Her bir çalışmanın tedavi grubundaki olayların beklenen sayısı hesaplanır (Tablo 1'den) :

$$E_i = \frac{(e_i \times g_i)}{n_i}$$

B. Her bir çalışmanın tedavi grubundaki olguların gözlenen (Observed) sayısı ile beklenen sayısı arasındaki fark hesaplanır :

$$\text{Fark}_i = O_i - E_i$$

C. Her bir çalışmanın gözlenen ile beklenen olgu sayısı farkının varyansı tahmin edilir :

$$\text{Var}_i = \frac{(E_i \times f_i \times h_i)}{n_i (n_i - 1)}$$

D. Gözlenen ve beklenen fark değerlerinin toplamı hesaplanır ;

$$\text{Toplam} = \sum_{i=1}^K (O_i - E_i)$$

E. Varyans toplamları hesaplanır ;

$$\text{Toplam Varyans} = \sum_{i=1}^K \text{Var}_i$$

F. Toplam fark değerinin toplam varyansa bölünmesiyle odds oranının doğal logaritması tahmin edilir.

$$\ln OR_p = \frac{\sum_{i=1}^K (O_i - E_i)}{\sum_{i=1}^K \text{Var}_i}$$

G. In OR_p 'nin üstel değeri alınarak özet odds oranı tahmin edilir ;

$$OR_p = e^{\ln OR_p}$$

H. Son olarak özet odds oranının %95 Güven aralığı tahmin edilir ;

$$\%95 \text{ G.A.} = e^{OR_p \pm 1.96 \sqrt{\sum_{i=1}^K \text{Var}_i}}$$

3. GENEL VARYANSA DAYALI YÖNTEM

Peto ve Mantel-Haenszel yöntemleri genellikle özet odds oranlarının tahmin edilmesinde kullanılmaktadır. Risk ve Oran farkı ölçütlerinin birleştirilmesinde varyansa dayalı yöntemi kullanmak daha uygundur (7).

Özet Risk farkının ve %95 güven aralığının tahmin edilmesinde aşağıdaki adımlar izlenir ;

A. Her bir çalışmanın risk farkı hesaplanır ;

$$RD_i = P_{Ti} - P_{Ci}$$

$$P_{Ti} = \frac{X_{Ti}}{N_{Ti}} \quad P_{Ci} = \frac{X_{Ci}}{N_{Ci}}$$

B. Her çalışmaya verilecek ağırlıklar hesaplanarak özet risk oranı tahmin edilir;

$$W_i = \frac{1}{\text{var}_i} \quad \text{var}_i = \frac{(g_i \times h_i)}{(e_i \times f_i \times n_i)}$$

$$\text{Özet } RD_s = \frac{\sum_{i=1}^K (W_i \times RD_i)}{\sum_{i=1}^K W_i}$$

C. Özet Risk farkı kestiriminin %95 Güven aralığı ;

$$\%95 \text{ G.A.} = \text{Özet } RD_s \pm 1.96 \sqrt{\text{Var}_s}$$

$$\text{Var}_s = \frac{1}{\sum_{i=1}^K W_i}$$

Özet Risk oranı ve %95 güven aralığının tahmin edilmesinde ise aşağıdaki adımlar izlenir ;

A. Tedavi ve kontrol grubuna ilişkin risk oranlarının logaritması alındıktan sonra genel varyansa dayalı yöntem uygulanabilir. İlk önce her bir çalışmanın risk oranlarının logaritması hesaplanır;

$$\ln RR_i = \ln \left(\frac{P_{Ti}}{P_{Ci}} \right)$$

B. Daha sonra özet logaritmik risk oranı ve varyansı tahmin edilir ;

$$\ln RR_s = \frac{\sum_{i=1}^K (W_i \times \ln RR_i)}{\sum_{i=1}^K W_i}$$

$$\text{Var}(\ln RR_i) = \frac{(1 - P_{Tl})}{n_{Tl} \times P_{Tl}} + \frac{(1 - P_{Cl})}{n_{Cl} \times P_{Cl}}$$

$$W_i = \frac{1}{\text{Var}(\ln RR_i)}$$

C. Özet logaritmik risk oranının %95 güven aralığı tahmini;

$$\%95 \text{ G.A.} = e^{\ln RR_s \pm 1.96 \sqrt{\text{Var}_s}}$$

$$\text{Var}_s = \frac{1}{\sum_{i=1}^K W_i}$$

4. RASGELE ETKİ VARSAYIMINA DAYANAN ODDS ORANININ ÖZETLENMESİ-DERSIMONIAN-LAIRD YÖNTEMİ

DerSimonian-Laird yöntemi rasgele etki varsayımına dayanmaktadır. Burada oran ölçütlerinden sadece odds oranının birleştirilmesine değinilecektir. Özet odds oranı aşağıdaki gibi hesaplanmaktadır (5,7,10);

$$\ln OR_{DL} = \frac{\sum_{i=1}^K (W_i^* \times \ln OR_i)}{\sum_{i=1}^K W_i^*}$$

Burada ORDL odds oranının DerSimonian-Laird özet kestirimi, W_i^* i.çalışmanın DerSimonian-Laird ağırlık faktörü ve OR_i ise i.çalışmanın odds oranıdır. Çalışma içi ve çalışmalar arası varyansın içerildiği W_i^* ağırlık faktörü aşağıdaki gibi tahmin edilir ;

$$W_i^* = \frac{1}{\left[D + \left(1/W_i \right) \right]} \quad W_i = \frac{1}{\text{Var}_i}$$

Burada i.çalışmanın varyansı (Var_i), daha önceden sözü edilen Mantel-Haenszel yöntemi kullanılarak tahmin edilir. Rasgele etki modeli hem çalışma içi hem de çalışmalar arası varyansı içerdiği için aşağıdaki çalışmalar arası varyans olan D değeri hesaplanır;

$$D = \frac{\left[Q - (K - 1) \right] \times \sum_{i=1}^K W_i}{\left[\left(\sum_{i=1}^K W_i \right)^2 - \sum_{i=1}^K W_i^2 \right]}$$

Eğer $D > 0$ ise, çalışmalar arası varyans önemlidir ve bu değer yukarıdaki ağırlık faktöründe (W_i^*) yerine konularak tekrar hesaplamalar yapılır.

Eğer $D = 0$ ise, çalışmalar arası varyansın önemsiz olduğu, bir başka deyişle çalışmaların homojen olduğu anlaşılır, bu durumda sonuçlar sabit etki modeliyle aynıdır.

Burada K, toplam çalışma sayısıdır. Çalışma içi sonuçların homojenlik testi olan Q değeri aşağıdaki gibi hesaplanır ;

$$Q = \sum_{i=1}^K W_i (\ln OR_i - \ln OR_{DL})^2$$

D değerinin sıfırdan büyük bir değer çıkması, çalışmaların homojen olmadığını göstermenin bir yoludur ve sabit etki modelinde bu etkinin de ağırlıklandırmaya dahil edilmesi gerekmektedir. Eğer D sıfır ya da negatif değer alıyorsa bulunan özet odds oranı sabit etki modeliyle aynı sonucu verecektir. Ancak %95 güven aralığı daha geniş olacaktır ;

$$\%95 \text{ G.A.} = e^{\ln OR_{DL} \pm 1.96 \sqrt{\text{Var}_s}}$$

$$\text{Var}_s = \sum_{i=1}^K W_i^*$$

UYGULAMA

Hine ve arkadaşları (11), kuşkulu ya da kanıtlanmış akut miyokard enfarktüsü hastalarda Lidocaine'nin profilaksisini ortaya çıkarabilmek için rasgele kontrollü denemelerde mortalite oranını inceleyen 6 çalışmaya meta-analizi yöntemlerinden birini uygulamışlardır. Her bir çalışmada, kalp krizi sonrası Lidocaine kullanımının profilaksisini görmek için, hastalar rasgele olarak "intravenöz Lidocaine" ve "kontrol" gruplarına atanmışlar ve izlem sonrası her iki gruptaki ölen kişi sayıları saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3: Altı Çalışmanın Lidocaine ve Kontrol Grubundaki Yaşayan ve Ölen Kişi Sayıları

Çalışmalar	Lidocaine			Kontrol		
	n	Ölen	Yaşayan	n	Ölen	Yaşayan
Chopra ve ark.	39	2	37	43	1	42
Mogensen	44	4	40	44	4	40
Pitt ve ark.	107	6	101	110	4	106
Darby ve ark.	103	7	96	100	5	95
Bennett ve ark.	110	7	103	106	3	103
O'Brian ve ark.	154	11	143	146	4	142

Bu 6 çalışmadan birincisinin 2x2 tablo şeklinde gösterimi ve ilgili hesaplamalar aşağıdaki gibidir :

	Lidocaine	Kontrol	Toplam
Ölen	2(a)	1(b)	3(g)
Yaşayan	37(c)	42(d)	79(h)
Toplam	39(e)	43(f)	82(n)

1. Mantel-Haenzsel yöntemine göre 1. çalışmanın odds oranı, varyansı ve ağırlık faktörünün hesaplanması :

$$OR_1 = \frac{2 \times 42}{37 \times 1} = 2.27$$

$$Var_1 = \frac{82}{1 \times 37} = 2.216$$

$$W_1 = \frac{1}{2.216} = 0.451$$

Aynı şekilde tüm çalışmaların hesaplanmış sonuçları Tablo 4'de görülmektedir;

Yukarıdaki tabloda da görüldüğü gibi, tek, tek çalışmalar, Lidocaine'in mortalite (ölüm oranı) üzerinde önemli bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Altı çalışmanın odds oranlarının

homojen olduğu sonucuna varılmıştır ($p=0.91$). Sabit etki varsayımına dayanan Mantel-Haenzsel yöntemine göre özet odds oranı 1.789 olarak bulunmuştur. %95 güven aralığının 1'i içermemesi elde edilen sonucun istatistiksel olarak önemli olduğunu göstermektedir. Oysa ki çalışmaların tek, tek %95 güven aralığına bakıldığında hepsinin 1'i içerdiği bu nedenle odds oranlarının önemli olmadığı anlaşılmaktadır.

2. Peto yöntemine göre 1. çalışmanın odds oranı ve varyansının hesaplanması;

$$E_1 = \frac{e_1 \times g_1}{n_1} = \frac{39 \times 3}{82} = 1.426$$

$$O_1 = 2 \quad O_1 - E_1 = 2 - 1.426 = 0.6$$

$$Var_1 = \frac{E_1 \times f_1 \times h_1}{n_1 (n_1 - 1)} = \frac{1.426 \times 43 \times 79}{82 \times 81} = 0.73$$

Tablo5'de tüm çalışmaların hesaplanmış değerleri, birleştirilmiş odds oranı ve %95 güven aralığı görülmektedir.

Tablo 4: Mantel-Haenzsel Yöntemine Göre 6 Çalışmanın Sonuçları ve Özet Odds Oranı ve %95 Güven Aralığı Değerleri

Çalışmalar	OR	lnOR	Var	W	OR %95 Güven Aralığı	
					Alt	Üst
Chopra ve ark.	2.270	0.820	2.216	0.451	0.198	26.082
Mogensen	1.000	0.000	0.550	1.818	0.234	4.280
Pitt ve ark.	1.574	0.454	0.537	1.862	0.431	5.744
Darby ve ark.	1.385	0.326	0.423	2.364	0.425	4.520
Bennett ve ark.	2.333	0.847	0.699	1.431	0.587	9.276
O'Brian ve ark.	2.731	1.005	0.524	1.908	0.849	8.870
Özet OR = 1.789 %95 G.A.: (1.032; 30.103)						
Homojenlik testi Q = 1.5371 p = 0.91						

Tablo 5: Peto Yöntemine Göre 6 Çalışmanın Sonuçları ve Özet Odds Oranı ve %95 Güven Aralığı Değerleri

Çalışmalar	O-E	OR	Var	OR %95 Güven Aralığı	
				Alt	Üst
Chopra ve ark.	0.600	2.193	0.730	0.221	21.765
Mogensen	0.000	1.000	1.839	0.236	4.244
Pitt ve ark.	1.100	1.563	2.395	0.440	5.545
Darby ve ark.	0.900	1.379	2.836	0.431	4.417
Bennett ve ark.	1.900	2.218	2.395	0.625	7.873
O'Brian ve ark.	3.300	2.519	3.572	0.893	7.108
Özet OR = 1.757 %95 G.A.: (1.036; 2.981)					
Homojenlik testi Q = 1.4131 p = 0.92					

Sabit etki modeline dayanan Peto yöntemine göre bulunan özet odds oranı (1.757) Mantel-Haenzsel odds oranına (1.789) çok yakın bulunmuştur. İki yöntemin güven aralıkları da hemen hemen aynı sonucu vermiştir.

3. Genel Varyansa Dayalı Özet Risk farkı için
1. Çalışmanın Örnek Hesaplaması :

$$RD_1 = P_{TI} - P_{CI}$$

$$= \frac{2}{39} - \frac{1}{43} = 0.051 - 0.023 = 0.028$$

$$Var_1 = \frac{g_1 \times h_1}{e \times f \times n} = \frac{3 \times 79}{39 \times 43 \times 82}$$

$$= \frac{237}{137514} = 0.0017$$

$$W_1 = \frac{1}{Var} = \frac{1}{0.0017} = 588.24$$

4. Rasgele Etki Modeline Dayanan DerSimonian-Laird Yöntemine Göre Çalışma Sonuçları ;

Daha önce hesaplanan Mantel -Haenzsel yönteminde çalışma sonuçlarının homojen dağıldığı saptanmıştır. Çalışmalar arası varyans ;

$$D = \frac{\left[Q - (K - 1) \right] \times \sum_{i=1}^K W_i}{\left[\left(\sum_{i=1}^K W_i \right)^2 - \sum_{i=1}^K W_i^2 \right]}$$

$$D = \frac{\left[1.531 - (6 - 1) \times 9.834 \right]}{(9.834)^2 - (18.252)} = - 0.434$$

negatif çıktığından, çalışmaların sonuçları arasında değişim olmadığı (homojen dağıldıkları) sonucuna burada da varılmaktadır. Bu nedenle, rasgele etki modeline dayanan bulguların tümü Mantel-Haenzsel yönteminin sonuçlarına eşit çıkmıştır (Tablo 4).

Tablo 6: Genel Varyansa Dayalı 6 Çalışmanın Sonuçları ve Özet Risk Farkı ve %95 Güven Aralığı Değerleri

Çalışmalar	RD	lnRD	Var	RD %95 Güven Aralığı	
				Alt	Üst
Chopra ve ark.	0.028	0.028	0.002	-0.055	0.111
Mogensen	0.000	0.000	0.004	-0.120	0.120
Pitt ve ark.	0.020	0.020	0.001	-0.036	0.076
Darby ve ark.	0.018	0.018	0.001	-0.047	0.083
Bennett ve ark.	0.035	0.035	0.001	-0.020	0.091
O'Brian ve ark.	0.044	0.044	0.001	-0.004	0.093

Özet RD = 0.0294 %95 G.A.: (0.0038; 0.0551)

Homojenlik testi Q = 0.8597 p = 0.97

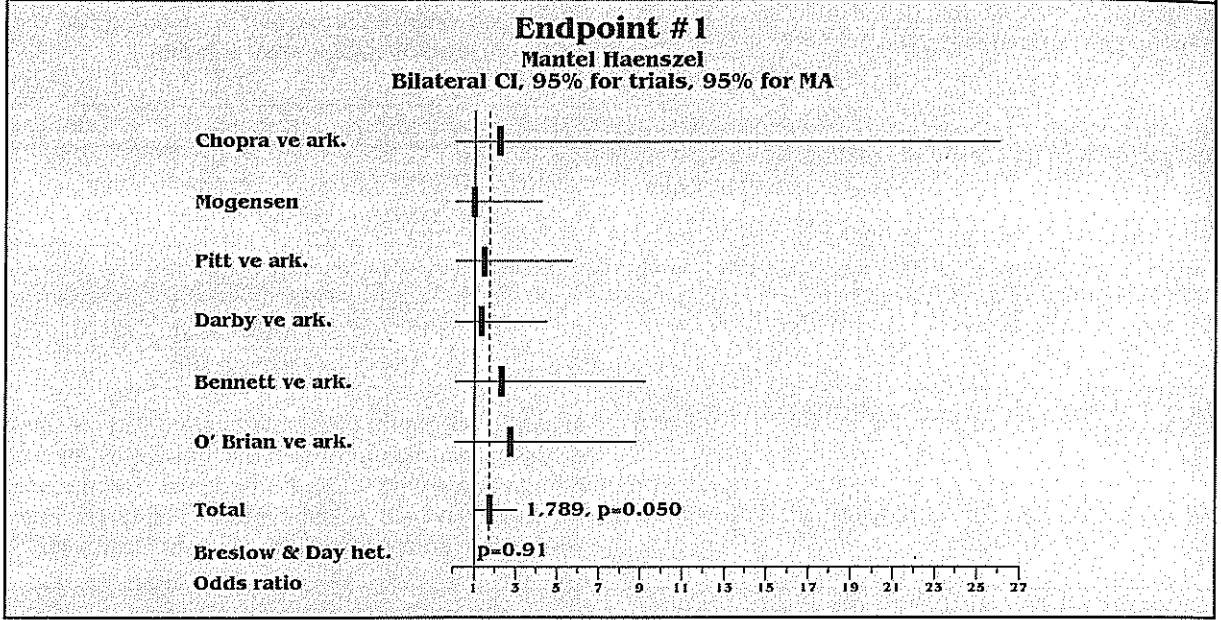
Ölçüt değişikliği yapıp çalışmaların risk farkları incelendiğinde, altı çalışmada da risk farklarının pozitif çıktığı görülmüştür. Bir başka deyişle, Lidocaine grubundaki ölüm oranlarının kontrol grubundan daha yüksek olduğu anlaşılmaktadır. Altı çalışmanın sonuçları birleştirildiğinde özet risk oranı 0.0294 ve %95 güven aralığı 0.0038 - 0.051 olarak bulunmuştur. Güven aralığının sıfır değerini içermemesi özet risk farkının istatistiksel açıdan önemli olduğu sonucunu göstermektedir. Özet odds oranlarında da güven aralığının birini içermemesi, ölçüt farkı olsa da sonuçların birbirini desteklediğini göstermektedir.

Pek çok tıp dergisindeki meta-analizi yayınları incelediğinde sonuçlar tablolara ek olarak aşağıdaki şekillerle de gösterilmektedir (Şekil 1 ve Şekil 2).

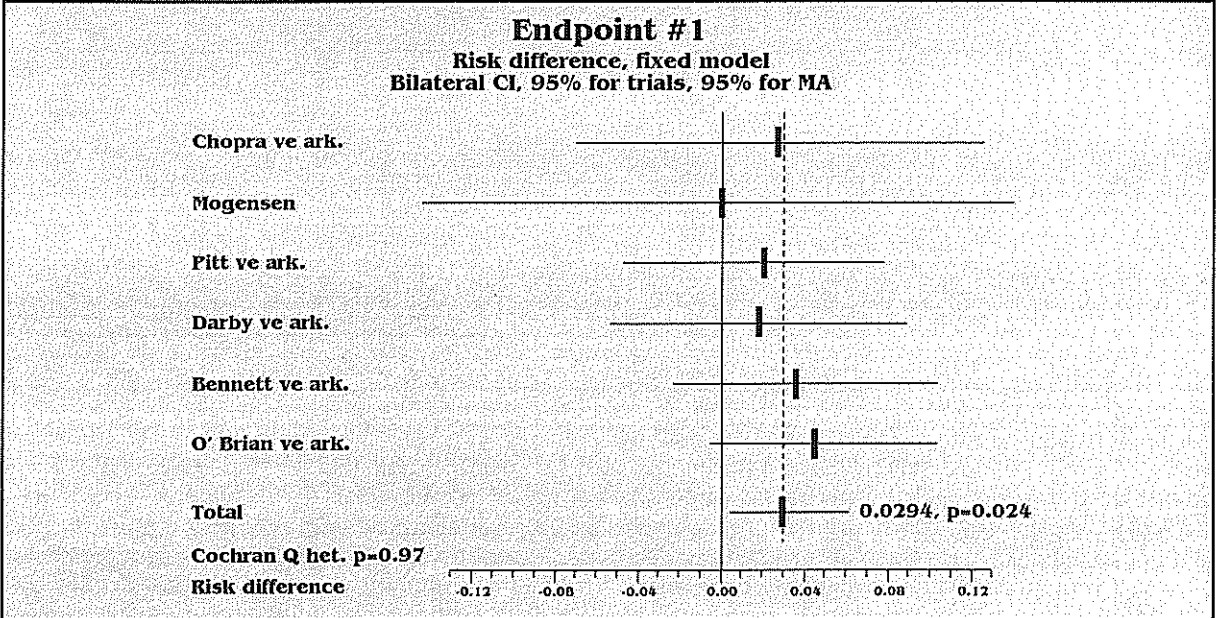
Çalışmaların odds oranlarına ve bunların özet sonuçlarına ilişkin bilgiler Şekil 1'de görülmektedir. Daha önce yapılan açıklamalarda olduğu gibi Şekil 1'de de her bir çalışmanın odds oranlarının %95 güven aralığı 1 değerini içerirken (istatistiksel olarak önemsiz), özet odds oranının istatistiksel olarak önemli (p=0.05) ve güven aralığının 1'i içermediği görülmektedir.

Altı çalışmanın Risk farklarının , %95 güven aralıklarının ve özet risk farkı sonuçlarının görsel olarak daha iyi anlaşılabilmesi için literatürde çok

Şekil 1: Lidocaine'nin Etkinliğine İlişkin Altı Çalışmanın Odds Oranları ve Özet Odds Oranı Sonuçları



Şekil 2: Lidocaine'nin Etkinliğine İlişkin Altı Çalışmanın Risk Farkları ve Özet Risk Farkı Sonuçları



sık rastlanılan gösterim Şekil 2'deki gibidir. Şekilde de görüldüğü gibi çalışmaların risk farkları sıfır değerini içerdiği halde özet risk farkı içermemektedir. Bu nedenle Lidocaine verilen grubun mortalite oranı ile kontrol grubunun mortalite oranı arasındaki fark 0.0294 olarak bulunmuştur ($p= 0.024$) . Bu fark

Lidocaine grubundaki mortalite oranının daha yüksek olduğunu açık olarak göstermektedir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Farklı model varsayımına ve ölçüt seçimine karşın, Lidocaine çalışmalarının sonuçları birbirini destekler şekildedir. Çalışmalara ilişkin etkilerin

yönü ve önemliliği, seçilen özet istatistiklere (özet odds oranı, risk farkı) bakmaksızın aynı sonucu vermiştir. Bir başka deyişle, %95 güven aralığında risk farkının 0'ı ve odds oranının 1'i içermesi / içermemesi şeklinde sonuçlar birbirine uyumludur. Örneğin, Mantel-Haenzsel yöntemine göre özet odds oranı 1.789 ve %95 güven aralığı 1.032 ; 3.013 bulunurken, aynı çalışma sonuçlarının risk farkları varyansa dayalı yöntemle birleştirildiğinde özet risk farkı 0.0294 ve %95 güven aralığı 0.0038;0.0551 olarak elde edilmiştir. Özet odds oranı 1'i ve özet risk farkı 0'ı içermediğinden sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır. Sonuç olarak Lidocaine grubunda ölüm oranı kontrol grubuna göre önemli derecede daha yüksek çıkmıştır. Meta analizi yapacak araştırmacıların, meta analizi uygulanacak literatürde verilen etki ölçütüne ve etkinin sabit yada rasgele olmasına dayalı olarak uygun yöntemi seçmeleri gerekmektedir.

Meta-analizi, araştırmanın amacına göre tanımlayıcı ya da analitik olabilmektedir. Yukarıdaki uygulamada olduğu gibi eğer bir araştırmacı ilgilendiği konuya yönelik tanımlayıcı bir analiz yapmak istiyorsa, burada amaca ulaşılmıştır. Ancak analitik bir araştırma planlayıp çalışmalar arasında değişikliğe neden olabilecek faktörleri incelemek istediğinde, araştırma burada bitmez ve ileri meta-analitik yöntemler uygulaması gerekir. Duyarlılık analizi, alt grup analizi, heterojenlik analizi ve meta-regresyon yöntemleri literatürde yer alan ileri meta-analitik yöntemlerden birkaçıdır. Bu yöntemlere daha sonraki bölümlerde değinilecektir.

Meta-analizi uygulamaları ile ilgili Windows altında çalışan pek çok program vardır. Meta-99, Metawin, Comperhansive Meta-analysis ve meta-roc yazılım programlarından birkaçıdır. Bunlardan meta-99 ve metawin'nin demo sunumları internette bulunabilir.

KAYNAKLAR

1. Akçil, M, Karaağaoğlu, E. : Tıpta Meta-Analizi, Hacettepe Tıp Dergisi, 32(2):184-190, 2001.
2. Jenicek, M. : Meta-Analysis in Medicine : Where we are and where we want to go, J-Clin-Epidemiol., 42(1): 35-44, 1989.
3. Yach, D. : Meta-Analysis in Epidemiology, S-Afr-Med-J., 78: 94-97, 1990.
4. Mosteller, F. ve Colditz, G.A. : Understanding Research Synthesis (Meta-Analysis), Annu-Rev-Public-Health, 17:1-25., 1996.
5. Normand, S.L.T. : Tutorial in Biostatistics Meta-Analysis: Formulating, Evaluating, Combining and Reporting, Stat-Med., 18:321-359, 1999.
6. Hasselblad, V. : Meta-Analysis in Environmental Statistics, G.P.Patil and C.R. Rao Editors, Handbook of Statistics, 12: 691-716, North-Holland, Amsterdam, London, Newyork, Tokyo, 1994.
7. Petitti, D.B. : Meta-Analysis, Decision Analysis and Cost-Effectiveness Analysis : Methods for Quantitative Synthesis in Medicine, Oxford University Press, 1994.
8. Walter, S.D. ve Janad, A.R. : Meta-Analysis of Screening Data: A Survey of the Literature, Stat-Med., 18: 3409-3424, 1999.
9. Titchler, D: Modelling Study Quality in Meta-Analysis, Stat-Med, 18:2135-2142, 1999.
10. DerSimonian, R. ve Laird, N. : Meta-Analysis in Clinical Trials, Controlled-Clin-Trials., 7: 177-188, 1986.
11. Hine, L.K, Laird, N., Hewitt,P. Ve Chalmers, T.C.: Meta-Analytic Evidence Against Prophylactic use of Lidocaine in Myocardial Infarction, Archives of Internal Medicine, 149:2694-2698, 1989

İdrar yolu enfeksiyonlarında
akılda kalıcı **E**tki...

Enoksetin



- Gram pozitif ve Gram negatif patojenlere karşı geniş spektrumludur.
- Pseudomonas aeruginosa'ya etkilidir.
- Penisilin, sefalosporin ve diğer antibiyotiklere dirençli patojenlerin çoğuna etkilidir.
- Vücutun doğal savunma sistemiyle sinerjik etki gösterir.
- Plazmid yoluyla direnç gelişmez.
- Vücut doku ve sıvılarına dağılımı çok iyidir.
- Hastalar tarafından iyi tolere edilir.

Enoksetin[®]
Enoksasin

 DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO. LTD.
İsana ile
Ruhhat sahibi ve üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç

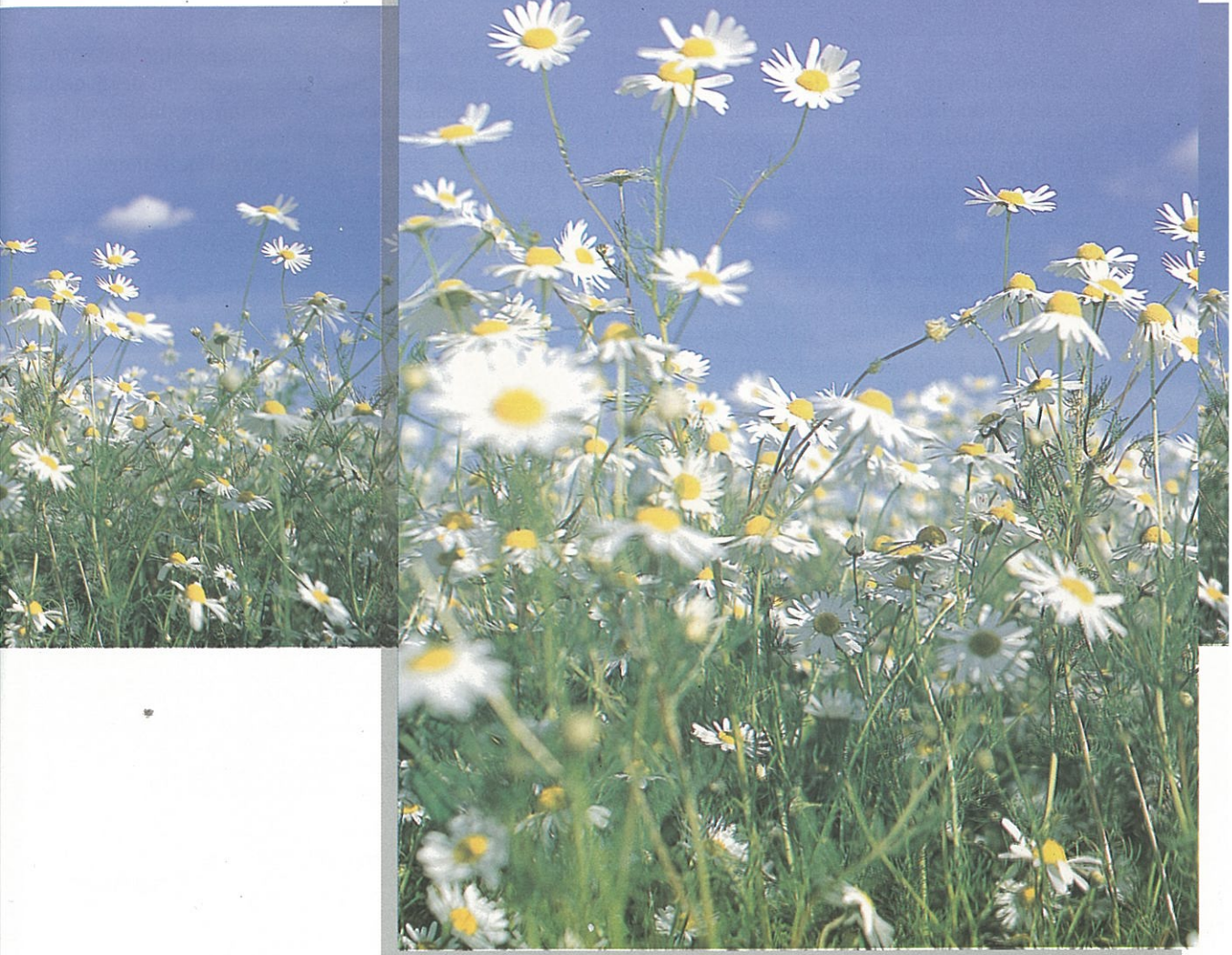
Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.
Eczacıbaşı İlaç Pazarlama
Büyükdere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

 Eczacıbaşı

farenjit, otitis media), ALT solunum yolu enfeksiyonları (bronşit, bronkopnömoni, pnömoni), Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (enteekte egzema, selülit, impetigo, yüzeyel varolar), Genital sistem enfeksiyonları (üretal ve endoservikal gonore, yunmuşak sankoro), Sirolo, ÖNTRENİNGASYONU, Knolon sınıfı antibiyotiklere aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda ve ergenlik dönemi öncesi çocuklarda kullanılmamalıdır. KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU: Ağız yolu ile alınır. Sistemik enfeksiyonlarda 7-14 gün süre ile günde 2 defa yemeklerden önce veya sonra 400 mg olarak alınabilir. Gonore tedavisi için 400 mg ile yapılır. Shigeloz tedavisinde doz 5 gün süre ile günde 2 defa 400 mg'dir. UYARILAR: Böbrek yetmezliği olan hastalarda ilacın plazma temizlenme süresi uzar. Tedavi sırasında bakteriyolojik testlerin yapılması yararlıdır. Konvülsiyon istidadi yaratan hastalıkları olanlarda Enoksetin tedavisi için kullanılmalıdır. Enoksetin ve diğer kinolon türeli ilaçlar, aynı anda teofilin kullanan hastalarda plazmadaki teofilin düzeylerini yükseltirler. YAN ETKİLER: İyi tolere edilen, güvenlidir. Enoksetin tedavisi sırasında baş ağrısı ve baş dönmesi, Etki BİLGİ: Tek ve dozunun etkisi 2-3 saat sürer. İlacın plazma yarılanma süresi 4-6 saattir. Enoksetin bronş salgısına, bronş mukozasına, safra ve deri vezikül sıvısına, bubreğ, prostat, pelvis ve adale dokularına sertumdaki şayan yoğunluklarda geçer. Enoksasin %30 oranında plazma proteinlerine bağlanır. TİCARİ ŞEKLİ: Enoksetin tablet 400 mg, 10 tabletlik ambalajlarda.

DE-NOL®

Kolloidal bizmut subsitrat



FORMÜLÜ: Her tablete, Kolloidal bizmut subsitrat 300 mg (120 mg Bi_2O_3 eşdeğeridir). Literatürde etken madde, çoğunlukla koordinasyon bileşiği olarak tripotasyum disitratobizmutat (TDB) adıyla geçmektedir. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** De-Nol tabletin yutulmasından sonra midede gastrik asidin etkisiyle bizmut içeren bir çökeltilin oluştuğu gösterilmiştir. Bu çökeltili özellikle ülser bölgesinin üzerine sıkıca bağlanmaktadır. Mide ve duodenum ülseri olan hastaların tedavisinde De-Nol'un yüksek orandaki iyileştirici etkinliği klinik araştırmalarla kanıtlanmıştır. De-nol'un antibakteriyel etkisi, mide mukozasındaki enfeksiyonların iyileşmesini sağlar. **ENDİKASYONLARI:** Mide ve duodenum ülserleri, gastrit ve mide mukozasındaki bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. **KONTRENDİKASYONLARI:** Ağır böbrek yetmezliği. **Gebelikte ve Çocuklarda Kullanım:** Gebelikte, süt veren annelerde ve çocuklarda kullanımı tavsiye edilmez. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** De-Nol alımından yarım saat önce ve yarım saat sonra antasit ilaçlar ve süt alınmamalıdır. Çünkü ülser üzerindeki koruyucu tabakanın oluşumu için gastrik asit gereklidir. Tedavi sırasında alkol alınmamalıdır. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Bizmut sülfid oluşumu nedeniyle dışkı siyah renkte olabilir. Dilde esmerleşme, bulantı ve kusma görülebilir. Bu yan etkiler, tehlikeli değildir ve tedavinin bitiminden sonra kaybolur. **BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ. İLAÇ ETKİLEŞMELERİ VE DİĞER ETKİLEŞMELER:** Tedavi sırasında diğer bizmutlu bileşiklerin kullanımı ya da alkol alınması tavsiye edilmez. Birlikte kullanıldığında tetrasiklinlerin etkisini inhibe eder. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Aç karnına günde iki defa 2 tablet sabah kahvaltısından yarım saat önce ve 2 tablet akşam yemeginden yarım saat önce veya aç karnına günde 4 kez birer tablet alınmalıdır. Bu durumda, tabletler 3 ana öğünden yarım saat önce veya yarım saat sonra ve yatmadan önce alınmalıdır. Tabletler su ile yutulmalıdır. Tedavi 4-8 hafta sürer. Bu süreden sonra, 8 hafta boyunca De-Nol ya da diğer bizmut bileşikleri kullanılmamalıdır. Daha sonra eğer gerekirse 4-8 haftalık ikinci bir tedavi uygulanabilir. Hasta belirli bir öğünde yemek yemese bile De-Nol tableti almamalıdır. Ağrılar azalsa dahi, doktorun önerdiği miktar ve süre değiştirilmemelidir. **DOZ AŞIMI HALİNDE ALINACAK TEDBİRLER:** Doktor tarafından belirlenir. Doz aşımı halinde spesifik bir antidotu yoktur. Bu durumda destekleyici tedavi uygulanır. **SAKLAMA KOŞULLARI:** De-Nol oda ısısında, kuru bir yerde saklanmalıdır. Doktora danışmadan kullanılmamalıdır. Çocukların ulaşamayacakları yerlerde ve ambalajında saklayınız. **TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI:** De-Nol Yutma Tableti: 60 tabletlük ambalajlarda. Gist-Brocades, Hollanda lisansı ile üretilmektedir. PERAKENDE SATIŞ FİYATI(PSF) KDVL'İ: 5.828.000 TL. Reçete ile satılır. © Tescilli edilmiş marka

Gist Brocades, Hollanda
lisansı ile
Ruhşat sahibi ve üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç

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

Eczacıbaşı

Bir olgu nedeni ile inflamatuvar bel ağrısına yaklaşım

Dr. Şule Apraş Bilgen

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Ünitesi Yardımcı Doçenti

Yirmi beş yaşında bir bayan hasta 7 aydan beri sabahları daha belirgin olarak devam eden bel ağrısı ve tutukluğu yakınmaları ile bölümümüze başvurdu. Bel ağrısı ve tutukluk yakınması başlangıçta hafif ve aralıklı iken giderek şiddetlenmiş ve süreklilik kazanmış. Bazen sabahın erken saatlerinde uykudan uyandıracak düzeye ulaşmış. Gün içinde hareket ettikçe rahatlıyormuş.

Hastanın 4 yıl önce bir aracın arkadan çarpması sonucu trafik kazası geçirdiği öğrenildi. Bu dönemde non-steroidal antiinflamatuvar ajanlar, yatak istirahati ve traksiyon tedavisi uygulanmış. Çekilen lumbosakral tomografisi normal bulunmuş. Birkaç ay içinde herhangi bir yakınması kalmamış.

Sistem sorgulamasında yaklaşık 10 ay önce sağ gözde iritis atağı geliştiği ve topikal tedavi uygulandığı öğrenildi.

Fizik muayenesinde; bel ön-arka ve lateral fleksiyonlarında belirgin kısıtlanma ve sakroiliak eklemler üzerinde duyarlılık saptandı. Laboratuvar bulgularında, eritrosit sedimentasyon hızında hafif artış (38mm/saat) mevcuttu. Biyokimyasal, serolojik ve mikrobiyolojik testleri normaldi. Direkt sakroiliak eklem radyolojisinde bilateral sakroiliak eklem yüzlerinde skleroz ve düzensizlik görüldü (Şekil 1). Takiben yapılan HLA B27 incelemesi pozitif bulundu. Bu bulgularla hastaya ankilozan spondilit tanısı konularak sulfasalazin, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar başlandı ve egzersiz programı önerilerek izleme alındı.

Tartışma

Bel ağrısı, klinik pratikte oldukça sık karşılaşılan bir sağlık sorunudur ve romatizmal yakınmaların %30-50'sini oluşturmaktadır. Dünya popülasyonunun %65-80'inde yaşamın herhangi bir döneminde bel ağrısı gelişebilmektedir. Bel ağrısı yakınması ile başvuran olguda detaylı bir öykü ve fizik muayene,

sadece ağrılı bölgenin değerlendirilmesi ve spinal hareketlerdeki kısıtlılığın saptanması için değil, geniş bir spektrum içinde ayırıcı tanının yapılabilmesi için zorunludur. Burada tartışılacak olan olgu ile ilişkili olarak genç erişkindeki bel ağrısı nedenleri Tablo-1'de ele alınmıştır.

Tablo 1: Genç Erişkinde Bel Ağrısı Nedenleri

Mekanik

Ligamentöz
Kas spazmı ve disk hernisi
Spondilozis ve spondilolistesis

İnflamatuvar

Ankilozan spondilit
Reaktif artrit (Reiter's sendromu)
Psöriatik artrit
Enteropatik artritler

Neoplastik

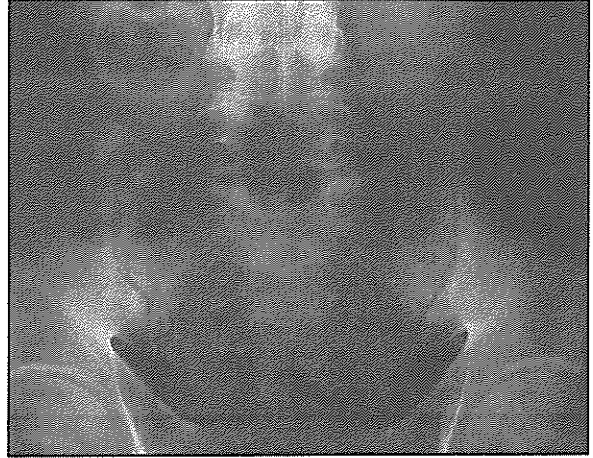
Osteoid osteoma
Ekstradural tümörler

Visseral

Böbrek, pankreas, barsak, uterus ve overlerden yansıyan ağrılar

Bu olguda olduğu gibi dinlenme ve inaktivite periyodlarını takiben, uzun süren sabah tutukluğunun eşlik ettiği bel ağrısı varlığında inflamatuvar kökenli

bir omurga patolojisi akla gelmelidir. Ancak bu patolojilere girmeden önce inflammatuar ve mekanik bel ağrısının özelliklerini gözden geçirmek uygun olacaktır (Tablo-2).



Şekil 1. Sakroiliak eklem direkt grafisinde eklem yüzlerinde skleroz ve düzensizlik

Ankilozan spondilit (AS), reaktif artrit (ReA), psöriatik artrit (PsA) ve enteropatik artropati (EAP) inflammatuar bel ağrısına yol açan spodiloartropati (SPA) grubu hastalıkları oluştururlar. Ayırıcı tanı, her birinin kendine özgü klinik ve radyolojik özelliklerinin değerlendirilmesi ile yapılır (Tablo-3). Burada sunulan olgu; tipik bel ağrısı, schober testlerinde kısıtlanma, geçirilmiş iritis öyküsü ve radyolojik olarak bilateral

Tablo 2: İnflamatuar ve Mekanik Bel Ağrısının Özellikleri

İnflamatuar

Kırk yaşından önce başlar
Sinsi başlangıç
En az 3 aydır devam etmesi
İstirahat sonrası artma
Egzersizle düzelme

Mekanik

15-90 yaşlar arasında başlar
Akut başlangıç
İstirahat sonrası azalma
Egzersizle artma

Tablo 3: SPA Grubu Hastalıkların Klinik Özellikleri

Özellikler	AS	ReA	PsA	EAP**
Başlama yaşı	<40	Genç-orta yaş	Genç-orta yaş	Genç-orta yaş
Cinsiyet oranı	K / E:3	E > K	E = K	E = K
Başlangıç tipi	Sinsi	Akut	Değişken	Sinsi
Sakroilit / spondilit	%100	<%50	≅%20	<%20
Simetrik şakroilit	+	Asimetrik	Asimetrik	+
Periferik eklem	≅%25	≅%90	≅%95	%15-20
HLA B27	≅%90	≅%75	<%50	%15
Göz tutulumu*	%25-30	≅%50	≅%20	≅
Kalp tutulumu	%1-4	%5-10	Nadir	Nadir
Deri/tırnak bulguları	—	<40	%100	Olağan değil
İnfeksiyon patojen	Bilinmiyor	+	Bilinmiyor	Bilinmiyor

* : ReA ve PsA'da öncelikle konjonktivit, AS ve EAP'de üveit

** : Kronik inflammatuar barsak hastalıkları ile birliktelik

Neuvitan, Tiamin
(B₁ vitamini)
türevi ve
riboflavin
(B₂ vitamini)
içeren
bileşimdir.¹
**Bileşim sayesinde
yağda çözünen
Neuvitan, ince
barsaklardan
diğer tiamin
preparatlarından
çok daha etkili ve
hızlı bir şekilde
emilir.¹**

Yüksek emilim oranı
Yüksek doku afinitesi
Uzun etki süresi

Püf Noktası



Neuvitan®

Tiamin, riboflavin



Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.
Osaka, Japan
tarafından geliştirilmiştir.

Ruhsat sahibi ve üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç

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

İç Eczacıbaşı

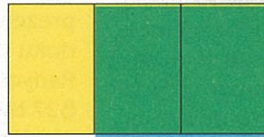


ETKİLEŞİMLER: B1 vitamini levodopaminin etkilerini antagonize eder. Bu nedenden dolayı kullanılmamalıdır. KULLANIS ŞEKLİ: Büyüklere günde ortalama 50-100 mg. Doz hastanın yaşına ve durumuna göre azaltılır ya da artırılır. Özellikle nevroit, nevralji, sinir felci gibi sinir hastalıklarında günde bir ila yüksek dozlar önerilir. TİCARİ ŞEKLİ: Neuvitan Draje 50 mg: Her birinde 50 mg tiamin-8-(metil-6-asetildihidrothoktat), disilfit bulunan 30 drajelik ambalajlarda. Not: Yüksek dozlarda tiamin, idrardaki riboflavin miktarını arttırdığından, Neuvitan drajelerine %10 riboflavin eklenmiştir. KAYNAKLAR: 1- Neuvitan Prospektüs bilgileri

USA OF
Bioscop
Bazm
Ayda e
rik dan
Kat bu
hidrim
sıfırın
stetini
kullanır
Boehringer
Rubat sa
Eczacıbaşı

Bazı anlar
sadece kadınlara
özeldir... **o an** ■■■

safralı yolları ve üriner sistemin
krampları ve ağrılarında
menstrüel sancılarında



Buscopan®
plus

ÜN BİLGİSİ: Buscopan Plus film kaplı tablet **FORMÜLÜ:** Her film kaplı tablet, 10 mg Hyosin-N-butilbromür ve 500 mg parasetamol içerir. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** Gastro-intestinal, safra ve üriner sistem ve kadın genital organlarının düz kaslarındaki spazmları giderir. Parasetamolün analjezik özellikleri bu etkiyi artırır. **ENDİKASYONLARI:** Mide ve barsak hastalıklarındaki paroksizmal ağrılar, safra ve üriner sistem kanalları ve kadın genital organlarındaki dismenore gibi işlev bozuklukları ve spastik sindirim bozuklukları. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Erişkinler için günde 3 kez 1-2 tablet az miktarda suyla yutulur. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Ender olarak deri kızarıklıkları olabilir. Daha ender olarak, ekzantem biçiminde alerjik reaksiyonlar ve ender olarak alerjik trombositopeni ya da lökopeni görülebilir. Predispoze astımlı hastalarda bronkospazm görülebilir. Kserostomi, taşıkardi, dihidroz, akomodasyon bozuklukları ve idrar retansiyonu gibi antikolinerjik yan etkiler görülebilir. Etkiler genellikle hafif ve geçicidir. Özellikle deri reaksiyonları olmak üzere çok seyrek olarak alerjik reaksiyonlara neden olabildiği bildirilmiştir. Bronşiyal astım ve alerji hikayesi bulunan hastalarda çok ender olarak dispne görüldüğü bildirilmiştir. **İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER:** Trisiklik antidepressanlar, antihistaminikler, kinidin, amantadin, dizopramid, metaklopramid, beta-adrenerjik ilaçlar, antiplateletikler, rifampisin, propanolol, metoklopramid, kloramfenikol, AZT ile ilaç etkileşimleri olabilir. **KONTRENDİKASYONLARI:** İçindeki maddelere ağır duyarlılık gösteren kişiler, megakolon, myasthenia gravis. **UYARILAR/ÖNEMLER:** Karaciğer işlev bozukluğu, böbrek işlev bozukluğu, dar açılı glaukom, prostat büyümesi veya üriner obstrüksiyon ve taşı-arıtmı, Gilbert sendromu gibi durumlarda Buscopan Plus yalnızca tıbbi gözetim altında kullanılmalı, gerekirse doz azaltılmalı ya da dozlar daha seyrek verilmelidir. Hyosin-N-butilbromürün emziren kadınlarda emzirmesinin güvenilir bir uygulama olup olmadığı henüz gösterilmemiştir. **TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI:** 20 film tabletki ambalajlarda. Reçete ile satılır.

simetrik sakroiliit bulguları ile AS tanısı aldı. Bu bulgular dışında HLA B27 pozitifliği de tanımızı destekledi.

AS, öncelikle sakroiliak eklemleri ve omurgayı tutan SPA grubu hastalıkların prototipini oluşturan kronik, sistemik bir hastalıktır. Kronik bel ağrısı ve tutukluğu tipik olarak AS'in başlangıç semptomlarını oluşturur. Bunun dışında bir diğer erken belirti yer değiştiren gluteal ağrı yakınmasıdır. İnflamatuar bel ağrısı AS'i düşündürülen önemli bir bulgu olsa da hastaların bir kısmı tipik radyolojik bulgulara rağmen non-spesifik bir ağrı ile ya da belirgin bir bel ağrısı yakınması olmaksızın başvurabilir. Hastaların 1/3'ünde omuz ve kötü prognozlu gidişe işaret eden kalça eklem tutuluğu gelişebilir. Daha az sıklıkta, AS'li hastalar genellikle diz eklemine tutan tipik mono- veya oligoartiküler artrit bulguları ile başvurabilir. Entesitis, AS'de görülen bir diğer bulgudur, tendon ve bağların kemiğe yapışma yerlerindeki inflamasyonu tanımlar. Entesitis, aşil tendon ve plantar tendon yapışma yerleri başta olmak üzere, interkostal kas bağlantılarında, kostakondral bileşke yerlerinde, krista iliaka, tuberostaz iski ve büyük trokanterde gelişebilir. AS göz, kardiovasküler sistem, akciğer, böbrek gibi aksiyal iskelet dışındaki doku ve organları da etkileyebilir. Uzun süren hastalık seyrinde cauda equina sendromu ve amiloidozis gelişebilir. Burada sunulan olgu ile ilişkili olarak, akut anterior üveitin (iritis veya iridosiklitis) AS hastalarında gözlenen en yaygın ekstraskeletal bulgu olduğunu belirtmekte yarar vardır (%25-30). Bu komplikasyon, HLA B27 pozitif hastalarda daha sık görülme eğiliminde olup genellikle unilateral ve akut başlayarak sekel bırakmaksızın 2-3 ayda tamamen iyileşme özelliği gösterir.

AS'de saptanan en erken fizik muayene bulgusu sakroiliak eklemler üzerine basınç uygulamakla (sakroiliak eklem duyarlılık testi) ya da kalçaların hiperekstansiyonu ile sakroiliak eklemler üzerinde duyarlılık gelişiminin saptanmasıdır. Bunun yanısıra schober testi ile bel ön-arka ve lateral hareketlerindeki kısıtlanmayı saptamak ve spinal tutulumu belirlemek mümkündür. Torakal vertebra ve kostakondral eklem tutulumu nedeniyle gelişen göğüs ekspansiyonunda kısıtlılık, inspiriyum ve ekspiriyumda göğüs duvarının ölçülmesi ile belirlenir. Uzun süren hastalıkta lomber lordozda düzleşme, omuzlarda çökme, torakal ve servikal vertebralarda öne eğilme, karında belirginleşme, kalçalarda hafif fleksiyon kontraktürü gelişerek tipik AS'li hasta postürünü oluşturur.

Genç bir erkek hastada inflamatuvar bel ağrısı semptomları ve fizik muayenede tipik spinal anormalliklerin varlığı AS tanısını kuvvetle

düşündürmelidir (Tablo-4). En spesifik tanısal bulgu ise karakteristik radyolojik değişikliklerdir. Özellikle sakroiliitis bilateral ise kesin tanı konulur. Zaten radyografik olarak sakroiliitis ayırıcı tanısı oldukça sınırlıdır. En sık nedenleri spondiloartropatiler ve infeksiyonlardır (piyojenik infeksiyonlar, tüberküloz, brusella, Whipple's hastalığı). Dejeneratif bir patoloji olan osteitis kondensans ilii, özellikle kadın hastalarda sakroiliit ile karışabilen radyolojik bir görüntüye neden olabilirse de bu patolojide erozyon olmaksızın sadece iliak kanatlarda üçgen şeklinde skleroz görünümü mevcuttur. Vertebral kolondaki inflamatuvar lezyonlar; radyolojik olarak sindesmofit gelişimi, "kare vertebra" görünümü, "shiny corner", apofizial eklemlerin kapanması ve spinal ligaman ossifikasyonu ile sonuçlanır. Apofizial eklemlerin kapanması ve spinal ligaman ossifikasyonu "bambu kamışı" görünümüne yol açar.

Tablo 4: AS için Modifiye New York Tanı Kriterleri

1. En az 3 aydır süren egzersizle rahatlayan, istirahatle artan bel ağrısı
2. Lomber omurganın ön-arka ve lateral fleksiyonlarında kısıtlanma
3. Yaş ve sekse göre normal değerlerle kıyaslandığında göğüs ekspansiyonunda azalma
4. Bileteral sakroiliitis, grade 2-4
5. Unilateral sakroiliitis, grade 3-4

* Unilateral grade 3-4 veya bilateral grade 2-4 sakroiliite ek olarak klinik kriterlerden birinin varlığı kesin AS tanısı konulur.

Tipik bir AS hastasında radyolojik olarak sakroiliitis varlığı tanı için yeterlidir. Ancak hastanın prezentasyonu atipik ise, özellikle erken dönemde doku tiplendirmesi tanı açısından yardımcı olabilir. Radyolojik olarak sakroiliit yokluğunda, negatif HLA B27 testi AS tanısını ekarte etmede % 95 güvenilirliği olan bir testtir. AS semptom ve bulguları yerleşmiş ise doku tiplendirmesi gerekli değildir.

AS'li hastaların tedavisinde amaç; semptomları düzeltmek, postürü, hareketi, göğüs ekspansiyonunu ve periferik eklemleri korumaktır. Fiziksel tedavi AS tedavisinde gelişebilecek sakatlıkları önlemede çok önemli rol oynamaktadır. Tedavinin önemli bir bölümünü egzersiz oluşturur. Non-steroidal antienflamatuar ilaçlar AS'li olguların sabah tutukluğu

ve ağrısının rahatlatılmasında gerekli ajanlardır. Temel etkili ilaçlardan sulfasalazinin 1980'lerin başından beri SPA tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir. AS yanı sıra ReA ve PsA tedavisinde de kullanılmaktadır. AS tedavisinde, metotreksatin (MTX) 7.5-15mg/hafta dozlarında hem periferik artrit, hem de spinal hastalık üzerinde etkili olduğu bildirilmektedir.

AS tanısı erken dönemde özellikle kadın hastalarda gözden kaçabilmektedir. Bunun belki de

en önemli nedeni, klasik olarak AS'in genç erkek popülasyonu etkileyen bir hastalık olarak bilinmesi ve bundan dolayı kadın hastalarda olası tanılar arasında değerlendirilmemesidir. Ancak bugün hastalığın kadın cinsiyeti de nadir olmayarak etkilediği ve neredeyse seks dağılımının eşitlenme eğilimi gösterdiği bilinmektedir. Bunun yanısıra AS'in kadın hastalarda belirli yönleri ile farklı prezentasyon göstermesi (Tablo-5) ve daha hafif seyretmesi tanıda zorluk yaratan bir diğer etkindir. Bu nedenle bel ağrısı yakınması ile başvuran kadın hastaları değerlendirirken bu faktörlerin göz önünde bulundurulması sağlıklı bir ayırıcı tanının yapılabilmesine olanak sağlayacaktır.

Tablo 5: Kadın ve Erkek AS Kliniği

	Erkek	Kadın
HLA B27	>%90	>%90
Progresyon	+++	+
Şiddet	+++	+
Periferik eklem hastalığı		
Başlangıçta	+	++
İzlemede	+	+++
Spinal ankiloz	++	+
Boyun yakınması	+	++
Osteitis pubis	+	+++
Tanımda gecikme (yıl)	3	10

KAYNAKLAR

1. Arnett FC. Ankylosing spondylitis. In Arthritis and Allied Conditions. Ed. Koopman WJ, 14th edition, Williams and Wilkins, Philadelphia 2001; 1311-23.
2. Khan MA. Spodyloarthropathies. Curr Opin Rheum 1998; 10: 279-81.
3. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 1984; 27: 361-7.
4. Haslock I. Ankylosing spondylitis: Management. In Rheumatology. Eds; Klippel JH, Dieppe PA, Mosby, London, 2nd edition 1998: 6.19.1-10.

HACETTEPE'DEN HABERLER

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ AKADEMİK ÖDÜLLERİ

Bilime Hizmet Ödülü

Prof. Dr. Nihat Şişli, Fen Fakültesi

Sanatta Hizmet Ödülü

Prof. Dr. Adnan Turani, Güzel Sanatlar Fakültesi

Bilim Ödülü

Prof. Dr. Tarık Çelik, Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Abdurrahman Tanyolaç, Mühendislik Fakültesi

Prof. Dr. Ayşe Ayhan Dinçtürk, Tıp Fakültesi

Sanat Ödülü

Sanatçı Öğr. El. Çetin Işıközlü, Devlet Konservatuarı

Bilimde Teşvik Ödülü

Doç. Dr. Şuayip Yalçın, Tıp Fakültesi

Doç. Dr. Engin Yılmaz, Tıp Fakültesi

Doç. Dr. H. Saruhan Çekirge, Tıp Fakültesi

Sanatta Teşvik Ödülü

Yrd. Doç. Hüseyin Özçelik, Güzel Sanatlar Fak.

ARAŞTIRMA GRUBU BAŞARI ÖDÜLÜ

Edebiyat Fakültesi Sanat Tarihi Bölümü Araştırma Grubu

Prof. Dr. Aynur Durukan, Edebiyat Fakültesi

Yrd. Doç. Dr. Mustafa Akpoiat, Edebiyat Fakültesi

Öğr. Gör. Meryem Acara, Edebiyat Fakültesi

Ar. Gör. Suat Alp, Edebiyat Fakültesi

Ar. Gör. Atilla Engin, Edebiyat Fakültesi

Ar. Gör. Muhammet Görür, Edebiyat Fakültesi

Sema Gündüz, Edebiyat Fakültesi

Ceren Erel, Edebiyat Fakültesi

Abdurrahman Şener, Edebiyat Fakültesi

Fen Fakültesi Kimya Bölümü Araştırma Grubu

Prof. Dr. Ömer Genç, Fen Fakültesi

Prof. Dr. Sema Bektaş, Fen Fakültesi

Ar. Gör. Dr. Nuray Şatiroğlu, Fen Fakültesi

Ar. Gör. Ebru Büyüktuncel, Fen Fakültesi

Ar. Gör. Çiğdem Arpa, Fen Fakültesi

Ar. Gör. Ayşenur Sağlam, Fen Fakültesi

Eczacılık Fakültesi Radyofarmasi Anabilim Dalı

Araştırma Grubu

Prof. Dr. Yekta Özer, Eczacılık Fakültesi

Prof. Dr. Atilla Hincal, Eczacılık Fakültesi

Ar. Gör. Betül Arıca, Eczacılık Fakültesi

Ar. Gör. Suna Erdoğan, Eczacılık Fakültesi
Doç. Dr. Meliha Korkmaz, Eczacılık Fakültesi
Uzm. Ecz. Gürhan Abuhanoğlu, Eczacılık Fak.
Uzm. Ecz. Ferhad S. Farshi, Eczacılık Fakültesi
Uzm. Ecz. Fariba Mazda, Eczacılık Fakültesi
Uzm. Ecz. Cemil Al-Muhammed, Eczacılık Fak.
Prof. Dr. Meral B. Tercan, Tıp Fakültesi
Doç. Dr. Muzaffer Eryılmaz, Tıp Fakültesi
Doç. Dr. Arzu Sungur, Tıp Fakültesi
Dr. Ahmet Saniç, Tıp Fakültesi
Dr. Kubilay Aydın, Tıp Fakültesi
Dr. Mehmet Kılıç, Tıp Fakültesi
Doç. Dr. Emir B. Denkbaş, Fen Fakültesi

DUYURULAR

- **Tıp Fakültesi**, Pediatrik Nöroloji Bölümü'nden Prof. Dr. Banu Anlar Avrupa Pediatrik Nöroloji Derneği (EPNS) yönetim kuruluna seçilmiştir.
- **Tıp Fakültesi**, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Geriatri Ünitesi Kasım 2001'den itibaren Hastanenin D katı Dahiliye Polikliniği'nde hizmet vermeye başlamıştır. Tel:1249
- **Tıp Fakültesi**, Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Ayşe Akın, Dünya Sağlık Örgütü 51. Genel Kurulu toplantısında Genel Kurul İcra Başkanlığına seçilmiştir.
- **Doping Kontrol Merkezi'miz** son akreditasyon testlerinde de IOC 17025 Belgesi alındıktan sonra resmi olarak doping kontrol analizleri yapmaya başlayacaktır.
- **Üniversitemiz Yönetim Kurulu**, Kabil'de bulunan Atatürk Çocuk Hastanesi'nin yardım çağrısı üzerine sağlık hizmetleri ve eğitim alanında Afganistan'a her türlü yardımı yapma kararı almıştır.
- **Onkoloji Enstitüsü'nden**, Prof. Dr. Şevket Ruacan Yüksek Öğretim Kurulu üyeliğine seçilmiştir.
- **Hacettepe Üniversitesi Mezunlar Derneği** Başkanlığına Dişhekimliği Fakültesi'nden Prof. Dr. Osman Taha Köseoğlu seçilmiştir.
- **Aile Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Merkezi**, 2001-2002 Akademik Yılı boyunca Aile Araştırmalar Kurumu ile birlikte aileleri eğitmeyi, geliştirmeyi ve bilinçlendirmeyi amaçlayan "Aile Söyleşileri" isimli panellerden oluşan bir projeyi gerçekleştirecektir.

YENİ KİTAPLAR

YENİDOĞAN BAKIMINDA HACETTEPE UYGULAMALARI

Olca Oran,
Gülşen Erdem,
Gülsevin Tekinalp,
Murat Yurdakök,
Şule Yiğit.

Güneş Kitabevi, Ankara 2001

Ülkemizde son yıllarda neonatoloji ile ilgili kitap sayısında önemli artış olmasına karşın, günlük pratik uygulamalarda yenidoğan bebeklerin sağlıklarıyla ilgilenen hekimlerin kolayca kullanabilecekleri kitapların sayısı oldukça azdır. Özellikle gelişmiş ülkelerde büyük yenidoğan merkezleri tarafından hazırlanan "yenidoğan bakımında uygulanan protokoller" konusunda kitaplar ülkemizde bulunmamaktadır. Bu tür kitaplar büyük merkezlerin bilgi ve deneyimlerini yansıttığı için yalnız o merkezde değil, ülkenin değişik yörelerinde hizmet veren hastanelerde de oldukça yararlı olmaktadır.

Bu kitap ülkemizdeki bu konu ile ilgili gereksinimi kısmen de olsa karşılamak, pratik bilgi ve deneyimleri paylaşmak, Hacettepe Üniversitesi'nde yenidoğan bakım uygulamalarını aktarmak, konu ile ilgili çalışanlara bir örnek oluşturmak amacı ile hazırlanmıştır. Kitaptaki bilgilerin bilimsel gelişmelerin önderliğinde kısa zamanda değişebileceği

bilinmektedir. Ancak kitap yenidoğan bakımındaki uygulamaların standardizasyonu için başlangıç olarak kabul edilebilir.

Kitabın içerdiği bölümler şunlardır: Doğum odasında çocuk hekimi, yenidoğan bebeğin resüsitasyonu, sağlıklı bebek bakımı ile ilgili uygulamalar, yenidoğan ünitesinde enfeksiyon kontrolü, yenidoğanda endotrakeal entübasyon, umbilikal arter ve ven kateterizasyonu gibi girişimler, mekanik ventilasyon uygulamaları, persistan pulmoner hipertansiyon, neonatal sepsis, enfekte annelerin bebeklerine yaklaşım, hiperbilirübineminin tedavisi, sıvı elektrolit tedavisi, kardiyovasküler sistem hastalıklarına yaklaşım, bazı önemli üriner sistem ve nörolojik hastalıklara yaklaşım, yenidoğanda taramalar, prematüre osteopenisi, bronkopulmoner displazi tedavisi, prematürelerin aşılması.

DUYURU

SÜREKLİ TIP EĞİTİMİ PROGRAMI

PET VE NÜKLEER TIP

15 OCAK 2002

Prof. Dr. Tülin ARAS Konferans Salonu 1
Saat: 13.00 - 14.00

SİGARA İLE SAVAŞIN NERESİNDEYİZ?

22 OCAK 2002

Prof. Dr. Nazmi BİLİR Konferans Salonu 1
Saat: 13.00 - 14.00

APOPTOZİS VE KANSER

29 OCAK 2002

Prof. Dr. Şükriye AYTER Konferans Salonu 1
Saat: 13.00 - 14.00

**HACETTEPE TIP DERGİSİNE
AŞAĞIDAKİ ADRESTEN
ULAŞABİLİRSİNİZ.**

www.tip.hacettepe.edu.tr

www.tip.hacettepe.edu.tr

www.tip.hacettepe.edu.tr

y e n i a d r e s i m i z

www.tip.hacettepe.edu.tr

www.tip.hacettepe.edu.tr / www.tip.hacettepe.edu.tr / www.tip.hacettepe.edu.tr / www.tip.hacettepe.edu.tr

Hacettepe Tıp Dergisi 2001 Yılı Yazar İndeksi

A	
Ağca Erhan	228
Akçil Temel Mehtap	184, 362
Akova Murat	197, 237, 281
Altun Bülent	72
Anadol Deniz	36
Apraş Bilgen Şule	372
Ariyürek Macit	64, 148, 276, 347
Arslan Serap	292
Ay İlknur	56

B	
Babaoğlu Ö. Melih	56

C	
Cankurtaran Mustafa	292, 357
Ceyhan Mehmet	44
Coşkun Turgay	29, 313

Ç	
Çeliker Reyhan	237
Çetinkaya Şardan Yeşim	342
Çevik Mustafa Aydın	237
Çöplü Lütü	100

D	
Dalkara Turgay	138
Demir Başaran	125
Demirpençe Ediz	138
Derman Orhan	302

E	
Eczacıbaşı Bülent	331
Erdem Adnan	19
Ergan Begüm	100
Ertenli İhsan	228, 309

G	
Göçmen Ayhan	36
Gönen Can	81
Güç Oğuz	251
Güçer Şafak	160
Güçer Tacettin	19
Gülsün Meltem	148, 276, 347
Gürsoy-Özdemir Yasemin	138

H	
Hallıoğlu Olgü	4
Hazıroğlu Rifki	138

K	
Kabakçı Elif	125
Kanra Güler	114
Kara Ateş	114
Karaağaoğlu Ergun	184, 362
Kiper Nural	108
Kiraz Sedat	81, 357
Kocaepe Çetin	88
Kocagöz Sesin	237
Koroğlu Mert	64

O	
Orer S. Hakan	56
Oyan Başak	72

Ö	
Öksüz Kanbur Nuray	302
Özbalkan Zeynep	309
Özen Haluk	331
Özen Hasan	208
Özer Sema	4, 215
Özgüç Meral	88
Özkara Asuman	23, 352

S	
Sinici İncilay	352
Söylemezoğlu Figen	138

T	
Tangün Merih	134
Tınaztepe Keriman	160
Tokatlı Ayşegül	169
Tuncel Mürvet	284
Tuncer Z. Selçuk	298
Tunçbilek Ergül	331

U	
Uzun Ömrüm	154, 260

Y	
Yaralı Hakan	16
Yalçın Ebru	108
Yurdakök Murat	202

Z	
Zarakolu Pınar	273

Hacettepe Tıp Dergisi 2001 Yılı Konu İndeksi

BİRİNCİ BASAMAK

Öksürüklü çocuğa yaklaşım	32(1):36
Döküntülü hastalıklar	32(1):44
Reçete yazma	32(3):251
Antibiyotik kullanımı ve hasta uyumu	32(4):342

DERLEME

Akut romatizmal ateş	32(1):4
Endometriozis tanı ve tedavisinde endoskopinin yeri	32(1):16
Plastik cerrahide lazer kullanımı	32(1):19
Koroner arter hastalıklarının tanısında kullanılan biyokimyasal belirleyiciler	32(1):23
GABA metabolizması bozuklukları	32(1):29
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	32(2):100
Çocukluk çağı pnömonileri	32(2):108
Kuduz, patogenez, tanı ve profilaksi	32(2):114
Yeme bozuklukları	32(2):125
İletişim becerileri	32(2):134
Biyoterörizm ve biyolojik silahlar	32(3):197
Yeni doğan bebeğin resusitasyonu	32(3):202
Çocuklarda dilate kardiyomyopati	32(3):215
Çocuklarda gastroözofageal reflü	32(3):208
Artritli hastaya yaklaşım	32(3):228
Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında yeni tedaviler	32(4):292
Cinsel yolla bulaşan hastalıklar: Human papillomavirus infeksiyonu	32(4):298
Adolesansda klinik değerlendirmenin temel prensipleri	32(4):302
Qut	32(4):309
İmmünonutrisyon	32(4):313

GÜNDEMDEKİ SORUN

Fenilpropanolamin dedikodusu ve öğrettikleri	32(1):56
--	----------

İSTATİSTİK

Tıpta meta-analizi	32(2):184
Metaanalizde istatistiksel yöntemler	32(4):362

NASIL TEDAVİ EDELİM

Gebelikte üriner sistem infeksiyonları	32(2):154
Akut bakteriyel menenjit	32(3):260
Erişkinde akut bronşit tedavisinde akılcı antibiyotik kullanımı	32(2):273

PANEL

Prion hastalıkları	32(2):138
Brusellozis	32(3):237
Hekim-endüstri ilişkileri	32(4):331

RADYOLOJİ

Görüntüleme eşliğinde perkütan toraks biyopsisi	32(1):64
Radyolojik görüntüleme eşliğinde yapılan meme biyopsileri	32(2):148
Plevral fissürlerin radyolojisi	32(3):276
Duktal karsinoma insitu: Radyolojik yaklaşım	32(4):347

SORUN VAKA

Bir olgu nedeniyle inflamatuvar bel ağrısına yaklaşım	32(4):372
---	-----------

TEMEL TIPTAN KLİNİĞE

Akuaporinler	32(1):72
Lupus patogenezinde postreseptör sinyalizasyon defektleri	32(1):81
Mitokondri yapısı ve mitokondrial kalıtım	32(1):88
Böbrek hastalıklarının apoptozisin rolü	32(2):160
Metabolik kardiyomyopatiler	32(2):169
Betalaktam antibiyotiklerin klinik kullanımı ve beta laktamaz direnci	32(3):281
Konfokal mikroskop	32(3):284
DNA mikroçipleri ve moleküler tanıda kullanımı	32(4):352
Antinötrofil sitoplazmik antikorlar: Güncel Yaklaşım	32(4):357

OKUYUCU ANKETİ

Dergimiz içeriği konusunda siz okurlarımızın değerli görüşlerini almak, ayrıca sizlere gönderdiğimiz dergilerin elinize ulaştığından emin olmak ve adres listemizi güncelleştirmek istiyoruz.

Bu nedenle aşağıdaki formu eksiksiz doldurarak,
faks, posta veya size dergiyi ulaştıran arkadaş aracılığı ile bize gönderiniz.

Katkılarınız için teşekkür ederiz. Saygı ve sevgilerimizle
Yayın Kurulu

1. Dergi elinize nasıl ulaşıyor?

- a. Adresime posta ile gönderildi
 b. İlaç firması aracılığı ile elden
 c. Diğer (açıklayınız)

2. Dergide en çok ilginizi çeken bölümler hangileridir?

- a. Derleme yazılar
 b. Panel
 c. Nasıl tedavi edelim
 d. Birinci basamak
 e. Bir konu iki görüş
 f. Sorun vaka
 g. Temel tıptan kliniğe
 h. Radyoloji
 i. İlaç değerlemesi
 j. Tıp ve mizah
 k. Tıbbi istatistik
 l. Haberler

3. Dergide yer almasını istediğiniz konular nelerdir?

4. Dergi hakkında iletmek istediğiniz düşünce ve görüşleriniz nelerdir?

ADI SOYADI:

ÜNVANI:

MEZUNİYET YILI:

MEZUN OLDUĞU OKUL:

VARSA UZMANLIK ALANI:

UZMANLIK ALDIĞI YER:

ÇALIŞTIĞI KURUM:

.....

.....

İŞ TEL:

EV TEL:

FAKS:

E-MAIL:

POSTA ADRESİ:

.....

.....

.....

Adres:

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekanlığı

Hacettepe Tıp Dergisi Editörlüğü

06100 Ankara

Faks: 0(312) 310 0580

e-mail: tip.dekanlik@hacettepe.edu.tr

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Mezun ve Uzmanlarına

Tıp Fakültemizden mezun olan ve/veya uzmanlık almış olanlarla sosyal ve bilimsel ilişkileri geliştirmek ve sürdürmek üzere kurulan Mezunlar Derneği ve Fakültemiz Dekanlığınca oluşturulan çalışma grubunun aktiviteleri için aşağıdaki adrese faks veya posta ile en kısa zamanda gönderilmesi rica olunur.

Adres : Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı
Mezunlar Derneği Sekreteryası 06100 Ankara
Tel : (0.312) 305 11 88 - 305 18 91 • Fax : (0.312) 311 21 45

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ MEZUNLAR DERNEĞİ ÜYELİK FORMU

ADI, SOYADI :
OKULDAKİ SOYADI :
MEZUNİYET YILI :
İŞ ADRESİ :
İŞ TELEFONU : FAX :
EV ADRESİ :
EV TELEFONU : FAX :
E-MAIL ADRESİ :
UZMANLIK DALI :
UZMANLIK EĞİTİMİ ALDIĞI YER VE TARİH :
Baba Adı :
Ana Adı :
Doğum Yeri :
Doğum Tarihi :
Nüfusa Kayıtlı Olduğu İl :
İlçesi :
Mahalle / Köy :
Cilt No : Sayfa No : SıraNo :
Nüfus Cüzdanı No :
Verildiği Nüfus İdaresi :
Veriliş Tarihi :

3. Kuşak Oral Sefalosporin

2. Kuşak parenteral bir sefalosporin ile başlanan tedaviye oral yoldan **Suprax®** ile devam edilebilir...

Sefiksım, sefotaksim ve seftriaksona benzer antibakteriyel spektruma sahiptir¹⁻³

Beta-laktamaz enzimlerine dayanıklıdır.

Günde tek doz uygulama kolaylığıyla hastaların tedavide uyumunu artırır.

Herhangi bir ilaç etkileşimi bildirilmemiştir.

Diğer ilaçlerden etkilenmez.

Çocuklar için tatlı tadındaki süspansiyon formu çocuklar tarafından tercih edilmektedir.³

YAK: 1) F. Vogel and the Multicenter trial group. "Efficacy and Tolerance of Cefotaxime followed by oral Cefixime versus Cefotaxime in patients with lower respiratory tract infections", Current Therapeutic Research, 55. (suppl A), 1994. 2) J. Ramirez, L. Spinath, M. Kee and K. Raff, "Switch Therapy with oral Cefixime after administration of intravenous broad-spectrum cephalosporins for the treatment of community-acquired pneumonia", Prog. 18 th Congr. Chemother. (Recent Advances Chemother) 42, 1993. 3) D. E. Low, M. Scriver, "Evaluation of the in vitro activity of Cefixime for the use in Switch Therapy", Current therapeutic Research; 55 (suppl. 1), 1994. 4) Ruff M.E., "Antimicrobial drug suspensions: a blind comparison of taste of fourteen common pediatric drugs", Pediatr. Dis. J., 1991, 10.: 30-33. **KISA ÜRÜN BİLGİSİ:** **Suprax®** pediyatrik oral süspansiyon ve tablet. Bileşimi: 5 mL'lik bir ölçekte 100mg süspansiyon ve 8 mg/kg toplam doz, bir veya iki defada verilir. **Yan Etkiler/Advers Etkiler:** Mide barsak bozuklukları, baş ağrısı, baş dönmesi, döküntüleri, kaşıntı, eklem ağrıları görülebilir. **İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler:** Bugüne kadar diğer ilaçlar arasında herhangi bir etkileşim bildirilmemiştir. Benedict ya da Febling süspansiyonları ile yapılan idrar glikoz testlerinde yalnızca pozitif reaksiyon gözlemlenmiştir. **Kontraindikasyonları:** Sefalosporinlere aşırı duyarlı olan hastalarda kullanılmamalıdır. **Uyarılar/Önemler:** Özellikle gebelikte kullanılmamalıdır. Gebelikte kullanılmamalıdır. **Takdim Şekli:** 5 mL'sinde (bir ölçek) 100 mg süspansiyon içeren 50 mL'lik şişelerde ve her tablette 400 mg sefiksim içeren 5 tabletlik blister ambalajlarda. Reçete ile satılır.



PEN-OS®

(benzatin fenoksimetil penisilin)

1000 Tablet

400 Süspansiyon

750 Süspansiyon

**Bakteriyel Tonsillofarenjit
tedavisinde ve akut
romatizmal ateş
profilaksisinde
endikedir.**



KISA ÜRÜN BİLGİSİ:

PEN-OS® 400 ve 750 Oral Süspansiyon, 1000 Tablet. **Formülü:** Her ölçekte 400.000 İÜ veya 750.000 İÜ Benzatin fenoksimetil penisilin, her tablette 1.000.000 İÜ Benzatin fenoksimetil penisilin. **Farmakolojik özellikleri:** PEN-OS® enfeksiyon bölgesinde bakterilerin hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisit etki gösterir. **Endikasyonları:** Duyarlı bakterilerin yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde Tedavi edici olarak, Streptokoksik enfeksiyonlar, pnömokoksik enfeksiyonlar, penisiline duyarlı, stafilokoksik enfeksiyonlarda kullanılır. Koruyucu olarak, akut romatizma hastalığı profilaksisinde, konjunktivit, romatizmal kalp kapakçı bozukluklarında bakteriyel endokardite karşı kullanılır. **Kullanım şekli ve dozu:** Erişkinlerde günlük doz 50.000 Ü/kg, çocuklarda ise 80.000-100.000 Ü/kg'dir. **Yan etkiler:** Bazı hastalarda görülebilen hafif diyare hali genellikle tedavinin kesilmesini gerektirmez. Anafilaksi, ürtiker, ateş yükselmesi, eklem ağrısı, anjiyönotik ödem, eritema multiforme ve ekzfoliyatif dermatit gibi alerjik reaksiyonlar daha seyrek ve genellikle parenteral penisilin tedavisi sırasında görülenlere oranla daha hafif seyreder. **İlaç etkileşimleri ve diğer etkileşimler:** Eş zamanlı olarak kullanılan antiflojistik, antiromatizmal ve anti piretik ilaçlarla (özellikle indometazin, fenilbutazon, yüksek doz salisilat) vücuttan dışarı atılmanın kompetitif inhibisyonu dikkate alınmalıdır. **Kontrendikasyonlar:** Aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır. **Uyarılar/önlemler:** Tedavi sırasında alerjik bir durum görüldüğünde ilacın alınımına son verilmelidir. Stafilokoksik enfeksiyonların tedavisinde duyarlılığı testleri gerekli olabilir. **Ticari takdim şekli ve ambalaj muhtevası:** Süspansiyonun her ölçüğünde (5mL) 400.000 İÜ veya 750.000 İÜ fenoksimetil içeren 80 mL'lik ambalajlarda ve blisterlerde. Reçete ile satılır.



Biochemie

İsansi ile
Ruhsat sahibi ve üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

Büyükdere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

Eczacıbaşı

hake
kul
enita
/ac
of de
kull
Per
de b
24 ta