

Hacettepe

Tıp Dergisi

Karaciğer transplantasyonu

Solunum yetmezliği

Total parenteral nutrisyon

Silikon meme protezleri

Çocukluk çağı göz sorunlarında
erken tanı

Klinik mikolojide gelişmeler

Etik bir yükümlülük olarak hasta
hakları

Onikomikoz tedavisinde
yenilikler

Gebelikte kullanılan tarama
testleri

Obezite tedavisinde kullanılan
ilaçlar

Ardışık antimikrobiyal tedavi

Laktik asidozlar

Columna vertebralis gelişimi

Hacettepe
Üniversitesi
Tıp
Fakültesi



PEN-OS[®] 1000 Tablet

(benzatin fenoksümetil penisilin) 400 Süspansiyon

750 Süspansiyon

Bakteriyel Tonsillofarenjit tedavisinde ve akut romatizmal ateş profilaksisinde endikedir.



İs: PEN-OS[®] 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 etki:** PEN-OS[®] enfeksiyon bölgesinde bakterilerin hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisit etki gösterir. **Endikasyonları:** Duyarlı bakterilerin yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. Streptokoksik enfeksiyonlar, pnömokoksik enfeksiyonlar, penisiline duyarlı stafilkoksik enfeksiyonlarda kullanılır. Koruyucu olarak, akut romatizma hastalığı profilaksisinde, konjenital veya aşıyla bulaşmayan hafif diyaire hali genellikle tedavinin kesilmesini gerektirmez. Anafilaksi, ürtiker, ateş yükselmesi, eklem ağrısı, anjionörotik ödem, eritema multiforme ve ekzfoliyatif dermatit hastalarda görülebilen hafif diyaire hali genellikle tedavinin kesilmesini gerektirmez. **Kullanım şekli ve dozu:** Erişkinlerde günlük doz 50.000 Ü/kg, çocuklarda ise 80.000-100.000 Ü/kg'dır. **Yan etkiler/advers etkiler:** PEN-OS[®] enfeksiyon bölgesinde bakterilerin hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisit etki gösterir. **İlaç etkileşimleri ve diğer etkileşimler:** Eş zamanlı olarak kullanılan diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında etkileri artabilir. **Kontrendikasyonlar:** Penisiline duyarlı hastalarda kullanılmamalıdır. **Uyarılar/önlemler:** Tedavi sırasında alerjik bir durum görülürse ilacın alınmasına son verilmelidir. **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 tabletlik blisterlerde sunulmaktadır.

Emie

Emie İlaç ve Üretim Yeri
Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

Daha fazla bilgi için kuruluşumuzla bayırınız.
Eczacıbaşı İlaç Pazarlama
Büyükdere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

İlaç Eczacıbaşı

HACETTEPE TIP DERGİSİ
2000; 31(3)

Editör
İskender Sayek

Editör Yardımcısı
Reyhan Çeliker

Yayın Kurulu
Osman Abbasoğlu (2003)
Okan Akhan (2001)
Murat Akova (2004)
Servet Arnoğul (2001)
Turgay Coşkun (2001)
Metin Çakmakçı (2003)
Ali Ergen (2003)
M. Oğuz Güç (2002)
İbrahim Güllü (2003)
Sedat Kiraz (2003)
Tezer Kutluk (2004)
Haluk Özen (2003)
Meral Özgüç (2001)
Selçuk Palaoglu (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** 197
İskender Sayek
- **Karaciğer transplantasyonu** 198
Osman Abbasoğlu
- **Solunum yetmezliği** 202
Toros Selçuk
- **Total parenteral nutrisyon** 207
Ebru Koca, Arzu Topeli
- **Silikon meme protezleri** 214
Yücel Erk, Gökhan Tunçbilek
- **Çocukluk çağı göz sorunlarında erken tanı** 223
E. Cumhuri Şener
- **Klinik mikolojide gelişmeler: Genel bakış** 227
Sevtap Ankan
- **Etik bir yükümlülük olarak hasta hakları** 234
Erdem Aydın
- NASIL TEDAVİ EDELİM**
- **Onikomikoz tedavisinde yenilikler** 240
Nilgün Atakan
- BİRİNCİ BASAMAK**
- **Tarama testlerinin yorumlanması ve gebelikte kullanılan tarama testleri** 246
Özgür Deren
- İLAÇ DERLEMESİ**
- **Obezite tedavisinde kullanılan ilaçlar** 256
Bülent Yıldız, Alper Gürlek
- **Ardışık antimikrobiyal tedavi** 262
Murat Akova
- TEMEL TIPTAN KLİNİĞE**
- **Laktik asidozlar** 267
Ayşegül Tokatlı
- **Columna vertebralis gelişimi** 283
Mustafa Aldur
- **YENİ KİTAPLAR** 288
- **OKUYUCU ANKETİ** 289
- **MEZUNLAR DERNEĞİ ÜYE FORMU** 290

*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 Dergisi'nin yayın kurallarına uygun şekilde, orjinal kopyası olmak üzere iki kopya halinde, A4 ebattaki kâğıdın 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 görümlerini yansıtır, Editör ve yayıncılar tarafından kullanılan bilgilerden sorumlu değildirler. Her yazı kapak yazısı ile birlikte gönderilmeli, bu sayfanın adı soyadı, ünvanı, çalıştığı kurum, adresi, telefon ve faks numaralarını içermelidir.

Kaynaklar

Kaynakların doğruluğundan yazar sorumludur. Kaynaklar metin içinde geçtiği sıraya göre sıralanmalı ve saltmanca Index Medicus'a göre hazırlanmalıdır. Kaynakların gösteriminde 'Uluslararası Tıp Dergileri Komisyonu'nun hazırladığı '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, Muderispatch 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 Practice 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 kâğıda 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) izinizle basılmıştır' cümlesi ile beraber kullanılacaktır.

EDİTÖRDEN

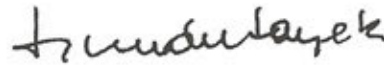
Merhaba,

2000 yılı üçüncü sayısında güncel bazı yeni konular yanısıra önemini hiç bir zaman yitirmeyecek konuları biraraya getiren bir içerik oluşturmaya çalıştık. Derlemeler bölümünde uygulama olanakları ederek artan "Karaciğer transplantasyonu" konusundaki gelişmeler hazırlandı. Oldukça sık karşılaşılan sorunlar olan "Solunum yetmezliği" ve "Total paranteeral nutrisyon" çeşitli yönleri ile irdelendi. Aktüel alanında sık olarak yer alan "Silikon meme protezleri" konunun uzmanları tarafından gündeme getirildi. Çocukluk çağı göz sorunları" erken tanı olanakları açısından gözden geçirildi. "Klinik mikolojide gelişmeler" ele alındı. "Etik bir yükümlülük olarak hasta hakları" konusunda görüşlere yer verildi.

Nasıl tedavi edelim bölümünde "Onikomikoz tedavisinde yenilikler" incelendi. "Tarama testlerinin yorumlanması ve gebelikte kullanılması tarama testleri" konusunun pratik uygulamada yararlı olacağını düşünüldük. İlaç derlemesi bölümünde "Obezite tedavisinde kullanılan ilaçlar" yeni gelişmeleri sunmak amacıyla gözden geçirildi ve "Ardışık antimikrobiyal tedavi" prensipleri ele alındı. Temel tıptan kliniğe bölümünde "Laktik asidozlar" ve "Columna vertebralis gelişimi" konuları incelendi. Dergimiz içeriği konusundaki görüş ve önerileriniz ile desteğinizi bekliyoruz.

Bir sonraki sayıda görüşmek dileğiyle

Saygı ve Dostlukla,



Prof. Dr. İskender Sayek
Dekan

Karaciğer transplantasyonu

Dr. Osman Abbasoğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Doçenti

Tıp literatüründe karaciğer transplantasyonu ile ilgili ilk yazıya ancak 1955 yılında rastlamaktayız (1). Bu yazıda Stuart Welch köpeklerde oksilleri normal anatomik lokalizasyon dışındaki bir yere yapılan transplantasyon) karaciğer transplantasyonunu tanımlamıştır. İnsanda ilk karaciğer nakli 1963 yılında Thomas Starzl tarafından Colorado Üniversitesinde gerçekleştirilmiş fakat ilk hasta ameliyat sırasında kaybedilmiştir. Aynı yıl yapılan 2 hasta da ve 7 gün yaşayabilmişlerdir. İlk uzun süreli yaşayan karaciğer transplantasyonunun yapılması 1967 yılını ulmuştur. Bu hasta birbuçuk yaşında hepatomalı ir çocuk olup ameliyat sonrası 400 gün yaşamıştır. İlk uzun süreli yaşayan karaciğer transplantasyonu astasında immünosupresyon için azatioprin, predizon ve antilenfosit globulin kullanılmıştır. Bu rihten sonra karaciğer transplantasyon tekniği rine oturmuş, fakat organ saklanması (prezerisyon) ve organ reddinin (rejeksiyon) önlenmedeki zorluklar nedeniyle bu yöntem yaygın kabul ren bir tedavi şekline gelememiştir. Siklosporinin 1979 yılında immünosupresif tedaviye girmesi ve 1987'de University of Wisconsin (UW) solüsyonunun raciger prezervasyonu için kullanılması ile karaciğer nsplantasyonu bugünkü düzeyine erişmiştir. İyi rkezlerde karaciğer transplantasyonu sonrası 1 ik sağkalım % 90, 10 yıllık sağkalım % 60 düzeyine ulaşmıştır (2).

Karaciğer transplantasyonu indikasyon ve traindikasyonları

Karaciğer transplantasyonunun erken dönemlele bu ameliyat sadece yaşam kurtarıcı bir ameliyat ak görülürken, günümüzde kronik karaciğer talığının daha erken dönemlerinde yaşam kalini arttırmak amacıyla da yapılmaktadır (3). Bundan tedilen hasta son dönem karaciğer yetmezliğine

girmeden, kronik karaciğer hastalığının getirdiği komplikasyonlardan kurtulmak ve daha iyi şartlarda yaşamını sürdürmek amacıyla ameliyat edilmesidir. Bu şekilde yaklaşımın diğer bir avantajı da hastalar daha iyi koşullarda transplantasyona alındıklarından operatif mortalitenin düşük olmasıdır. Yaşam kalitesinin yükseltilmesi ile ilgili başlıca indikasyonlar Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: Karaciğer transplantasyonunun yaşam kalitesinin yükseltilmesi ile ilgili başlıca indikasyonları:

1. Belirgin halsizlik
2. Tedaviye cevapsız kaşıntı
3. Tekrarlayan kolanjit atakları
4. Tedaviye dirençli asit
5. Ciddi metabolik kemik hastalığı

Karaciğer transplantasyonu gerektiren hastalıklar erişkin ve çocuklarda farklılık göstermektedir. Erişkinlerde en sık neden Batı Avrupa ve ABD'de hepatit C iken Türkiye'de hepatit B'dir (Tablo 2)(4). Çocuklarda en sık neden ise biliyer atrezidir. İkinci sırada ise alfa 1 antitripsin eksikliği, Wilson Hastalığı, tirozinemi, glikojen depo hastalıkları, kistik fibrozis, ailesel hiperkolesterolemi gibi metabolik hastalıklar yer almaktadır (5).

Türkiye'de hepatit B'ye bağlı kronik karaciğer hastalıkları karaciğer transplantasyonunun en sık nedenidir. Bu hastalarda transplantasyon sırasında ve sonrasında hepatit B'ye karşı immünglobulin enjeksiyonu ile aktif immünprofilaksi yapılmaktadır. Bu yapılmadığı durumda kural olarak transplante karaciğerde de hepatit B yerleşmekte ve immünsüp-

Tablo 2: Erişkinlerde karaciğer transplantasyonunun başlıca endikasyonları (4):

Tanı	%
Hepatit C	16
Kriptojenik siroz	14
Primer biliyer siroz	10
Alkolik siroz	10
Primer sklerozan kolanjit	9
Fulminan karaciğer yetmezliği	5
Hepatobiliyer kanser	5
Hepatit B	5
Otoimmün hepatit	4
Kronik rejeksiyon	4
Primer nanfonksiyon	3
Diğer	15

resyonunun etkisiyle hastalık hızlı bir seyir göstererek 1-2 yıl içinde greftin ve hastanın kaybedilmesine yol açmaktadır. Pahalı bir yöntem olmasına karşın immünprofilaksi ile hepatit B nedeniyle karaciğer transplantasyonu yapılanlarda diğer endikasyonlarla yapılanlara eşit bir sağkalım elde edilmektedir(6,7).

Karaciğer transplantasyonunun kontraindikasyonu olduğu haller ilk dönemlerde uzunca bir liste oluştururken bunlar günümüzde oldukça daralmıştır (Tablo 3). Bir dönem kontraendikasyon kabul edilen portal ven trombozu, ileri yaş (65 yaş üstü), geçirilmiş biliyer ameliyatlardan artık kesin kontraindikasyon olarak kabul edilmemekte ve deneyimli merkezlerde bu tür hastalara transplantasyon uygulanabilmektedir. Alkolik siroz hastalarında son 6 ayda mutlak alkol almama ve hastanın psikiatrik değerlendirmesinde transplantasyon sonrası alkol almayacağı kanaatinin uyanması gerekliliği aranmaktadır. Hepatosellüler karsinomlarda belirli sınırlar dahilinde karaciğer transplantasyonu endikedir. Kolanjiyosellüler karsinomda ise transplantasyon sonrası sonuçlar iyi olmadığından hemen bütün merkezler kolanjiyosellüler karsinomu transplantasyon için kontraindikasyon olarak kabul etmektedirler.

Karaciğer transplantasyonu adayının değerlendirilmesi 4 ana başlık altında toplanabilir.

1. Karaciğer hastalığının nedeninin ortaya konması
2. Karaciğer hastalığının düzeyinin belirlenmesi ve hastanın yaşam kalitesi ve beklenen yaşam süresinin

ortaya konması

3. Karaciğer transplantasyonu haricindeki tıbbi ve cerrahi tedavi seçeneklerinin hastaya yararlı olup olmayacağını belirlenmesi

4. Adayın eşlik eden hastalıklar, sosyal ve entellektüel düzey, mali durum ve psikiatrik açıdan karaciğer transplantasyonuna uygun olup olmadığını belirlenmesi

Tablo 3: Çocuklarda karaciğer transplantasyonunun başlıca endikasyonları

Tanı	%
Biliyer atrezi	55
Metabolik hastalıklar	15
Fulminan karaciğer yetmezliği	11
Kolestatik karaciğer hastalıkları	11
Hepatobiliyer kanser	2
Diğer	6

Tablo 4: Karaciğer transplantasyonu kontraindikasyonları

1. HIV enfeksiyonu
2. Karaciğer dışı malign hastalık
3. Kontrol edilemeyen ciddi enfeksiyon
4. Aktif alkol veya uyuşturucu bağımlılığı
5. İleri kardiyopulmoner hastalık
6. Ciddi pulmoner hipertansiyon
7. İmmünosupresif tedavi almaya uyumsuzluk

Bu değerlendirme sonrası karaciğer transplantasyonu için uygun aday olduğu belirlenen hastalar bekleme listesine kayıt edilirler ve uygun verici belirlendiğinde transplantasyon yapılır. Karaciğer transplantasyonunun zamanlaması da büyük önem taşımaktadır. Haziran 1983'de ABD'de yapılan "National Institutes of Health Consensus Development Conference" toplantısında belirtildiği gibi karaciğer transplantasyonu hastada transplantasyon dışı tedavi yöntemlerinin kullanılmasına karşın stabilizasyon sağlanamadığı fakat hastalığın çok ilerleyerek transplantasyon ameliyatının riskli bir hale gelmediği erken bir dönemde yapılmalıdır (3). Diğer bir deyişle karaciğer transplantasyonu son çare gibi değil

hastalığın tek etkin tedavi yöntemi gibi görülerek hastanın genel durumu bozulmadan yapılmalıdır.

Karaciğer transplantasyonu cerrahi olarak kom-
like ve çeşitli cerrahi tekniklerin kullanılmasını
gerektiren bir ameliyattır. Ameliyat tekniği ve cerrahi
detaylar bu derlemenin kapsamı dışındadır. Bu
konuya ilgi duyanların ilgili yayınlara başvurması
uygun olur (8,9).

İmmünoşüpresif tedavi

Karaciğer transplantasyonu sonrası hastalar
yaşam boyu immünoşüpresif tedaviye alınırlar (10).
Bunun amacı organ reddinin önlenmesidir.
İmmünoşüpresif tedavide genel prensip organ reddini
önleyecek kadar yüksek, buna karşın immünoşüpresif
tedavinin yan etkilerinin ortaya çıkmasına neden
olmayacak kadar düşük bir dozun seçilmesidir.
İmmünoşüpresif tedavinin başlıca yan etkileri enfek-
siyonlar ve malign hastalıklardır (11,12). Ayrıca
ilaçların kendilerine özgü yan etkileri vardır. Yaygın
olarak kullanılan siklosporin (Neoral) ve takrolimus
(Prograf)un en belirgin yan etkisi nefrotoksisitedir.
Hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperglisemi diğer
önemli yan etkiler arasındadır. Enfeksiyonlar içinde
bakteriyel enfeksiyonlar ilk sırada yer alsa da sito-
megalovirüs (CMV), candida türleri, pneumocystis
carinii gibi fırsatçı ajanlara bağlı gelişen enfeksiyonlar
büyük önem taşır (13). Malign hastalıklar içinde en
önemlileri deri kanserleri ve B tipi lenfomalardır.
enfoma gelişiminin Epstein Barr virüsü ile yakın
işikisi vardır.

İmmünoşüpresif tedavide kullanılan başlıca
aclar kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri
iklosporin, takrolimus), poliklonal ve monoklonal
antikorlar (ALG, ATG, OKT3), interlökin 2 reseptör
antagonistleri (daclizumab, basiliximab), mikofeno-
tmofetil ve sirolimus'tur (10,14,15).
İmmünoşüpresif tedavide genellikle ikili veya üçlü
ç protokolleri kullanılmaktadır. Karaciğer trans-
plantasyonu sonrası en yaygın olarak kullanılan
stokol kortikosteroid ve takrolimus kombinasyo-
dur.

Karaciğer transplantasyonu sonuçları

Karaciğer transplantasyonu sonrası sağkalım
0 yılından sonra da artmıştır. Cerrahi tekniklerdeki
işmeler, postoperatif bakımdaki ilerlemeler,
İmmünoşüpresif ilaçlardaki yenilikler ve hasta seçi-
leki gelişmeler bunun başlıca nedenleridir. Çoğu
sezde karaciğer transplantasyonu sonrası 1 yıllık
sağkalımı % 85'in üzerindedir (2,4,16).

Karaciğer transplantasyonu sonrası ölümlerin çoğu
ilk yıl içinde olur. Bunun başlıca nedenleri kanama,
hepatik arter trombozu gibi teknik nedenler, infek-
siyonlar ve transplantasyon öncesi eşlik eden
hastalıklardır. Karaciğer transplantasyonu sonrası
organ reddinin en sık olduğu dönem 7.-10. günlerdir.
İlk üç aydan sonra rejeksiyon riski azalmaktadır.

Uzun dönemde en sık ölüm nedenleri hepatit
B, hepatit C ve hepatoma gibi tekrarlayan hastalıklar,
enfeksiyonlar ve kardiyovasküler sistem hastalıklarıdır.
Bir yıl yaşayan hastalarda 10 yıllık sağkalım oranı %
67 kadardır (4).

Karaciğer transplantasyonu sonrası çoğu hasta
kaliteli bir yaşam sürmekte ve işlerinde çalışarak
ekonomik bağımsızlıklarını sağlayabilmektedir.

Split ve canlı donör karaciğer transplantasyonu

Karaciğer transplantasyonu sonuçlarının çok iyi
olmasına karşın donör azlığı nedeniyle arzulanan
sayıda transplantasyon yapılamamaktadır. Bunun
sonucu olarak yüzlerce hasta bekleme listesinde
organ beklerken yaşamlarını yitirmektedir. Bu özel-
likle Türkiye gibi yeterli organ bağışının sağlanamadığı
ülkelerde büyük bir sorundur. Bu zorlukları aşmak
için geliştirilmiş iki önemli yaklaşım split ve canlı
donör karaciğer transplantasyonlarıdır (17,18).

Split karaciğer transplantasyonunda kadavradan
elde edilen karaciğer ikiye ayrılarak iki hastaya
nakledilmekte böylece bir karaciğerden iki hasta
yararlanmaktadır. Split işlemi sağ ve sol lob olarak
ikiye ayırma şeklinde olursa iki erişkin hasta, sol
lateral segment ve sağ lob ile segment 4 şeklinde
olursa bir erişkin bir de çocuk hastaya transplan-
tasyon yapılabilir. Split karaciğer transplan-
tasyonu teknik olarak daha zor ve komplikasyonları
biraz daha fazlaysa da gelişen deneyimle tam
karaciğer transplantasyonu eşdeğer sonuçlara
ulaşmıştır.

Canlıdan karaciğer nakli ise hastanın bir
yakınından karaciğerin sağ ya da sol lobunun alınarak
transplante edilmesi esasına dayanmaktadır. Bu
şekilde transplantasyon önceleri çocuklarda
başlamışsa da artan deneyimle günümüzde erişkin-
lerde de yapılabilen bir işlem haline gelmiştir. Bu
şekilde organ beklerken olan ölümler
azaltılabilmektedir. Canlıdan karaciğer transplan-
tasyonunun en önemli sorunlarından biri vericilere
yüklenen cerrahi risktir. Çünkü vericiler hepatektomi
gibi önemli bir ameliyata alınmaktadırlar. Fakat
deneyimli merkezlerde donör hepatektomi ameliyatı
mortalitesi % 0 dır. Morbidite ise çok düşük
sınırlardadır (19).

Sonuç

Karaciğer transplantasyonu kronik karaciğer hastalıklarıyla bazı metabolik karaciğer hastalıklarının tek etkin tedavi yöntemidir. Gelişen teknikler ve immünosupresif tedavi ile % 90'ları geçen 1 yıllık sağkalım oranlarına ulaşılmıştır. Karaciğer transplantasyonu önündeki en büyük engel tüm hastalara yetecek düzeyde organ temini ve bağışının olmamasıdır. Ülkemizde organ temini için gerekli organizasyonların geliştirilmesi, halkın organ bağışına özendirilmesi ve organ nakli için gerekli altyapının desteklenmesi ile karaciğer transplantasyon sayısı daha da artacaktır. Bu dönem içinde sayıyı artıracak diğer bir yaklaşım da canlı vericilerden yapılacak karaciğer transplantasyonları olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Starzl TE. History of clinical transplantation. *World J Surg* 2000;24:759-82.
2. Busittil RW, Shaked A, Millis JM et al. One thousand liver transplants: the lessons learned. *Ann Surg* 1994;219:490-9.
3. Wiesner RH. Current indications, contraindications and timing of liver transplantation. In: *Transplantation of the liver*. Busittil RW, Klintmalm GB, (eds). Philadelphia, WB Saunders 1999: 71-84.
4. Abbasoğlu O, Levy MF, Brkic BB et al. Ten years of liver transplantation. An evolving understanding of late graft loss. *Transplantation* 1997;64:1801-7.
5. Goss JA, Shackleton CR, McDiarmid et al. Long-term results of pediatric liver transplantation. An analysis of 569 transplants. *Ann Surg* 1998;228:411-20.
6. Samuel D, Bismuth A, Mathieu D et al. Passive immunoprophylaxis after liver transplantation in HBsAg-positive patients. *Lancet* 1991;337:813-5.
7. Fishman JA, Rubin RH, Koziel MJ et al. Hepatitis C virus and organ transplantation. *Transplantation* 1996;62:147-54.
8. Starzl TE, Demetris AJ. Liver transplantation: A 31-year experience. *Curr Probl Surg* 1990;55-240.
9. Abbasoğlu O, Levy MF. Surgical technique for multiple organ recovery. In: *Organ procurement and preservation*. Klintmalm GB, Levy MF (eds.) Austin, Landes Biosciences 1999: 113-27.
10. Jain A, Khanna A, Molmenti EP et al. Immunosuppressive therapy: New concepts. *Surg Clin North Am* 1999;79:59-76.
11. Morrison VA, Dunn DL, Manivel JC et al. Clinical characteristics of post-transplant lymphoproliferative disorders. *Am J Med* 1994;97:14-24.
12. Colonna JO, Winston J, Brill JE et al. Infectious complications in liver transplantation. *Arch Surg* 1988;123:360-4.
13. Singh N. Infections in solid-organ transplant recipients. *Am J Infect Control* 1997;25:409-17.
14. Jain A, Reyes J, Kashyap R et al. What have we learned about primary liver transplantation under tacrolimus immunosuppression? *Ann Surg* 1999;230:441-9.
15. European multicenter trial group. Randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in prevention of liver allograft rejection. *Lancet* 1994;344:423-4.
16. Asfar S, Metrakos P, Fryer J et al. An analysis of late deaths after liver transplantation. *Transplantation* 1996;61:1377-81.
17. Kawasaki Seiji, Makuuchi M, Matsunami H et al. Living related liver transplantation in adults. *Ann Surg* 1998;227:269-74.
18. Tanaka K, Uemoto S, Tokunaga Y et al. Surgical techniques and innovations in living related liver transplantation. *Ann Surg* 1993;217:82-91.
19. Broelsch C, Burdelsky M, Rogiers X et al. Living donor for liver transplantation. *Hepatology* 1994;20:49S-55S.

Solunum yetmezliği

Dr. Toros Selçuk

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Doçenti

Solunum yetmezliği, akciğerlerde gaz alış verişinin vücudun metabolik gereksinimleri için yeterli olmaması durumudur. Gaz alış verişinin yetersizliği iki önemli değişiklik ortaya çıkarır; bunlar arter kanında yeterli oksijenin bulunması (hipoksemi) ve metabolik olaylar sonucu ortaya çıkan karbon dioksitin atılmamasıdır (hiperkapni). Solunum yetmezliği çeşitli belirti ve bulguları olmasına karşılık bir laboratuvar tanısıdır, ve tanı arter kan gazları analizi ile konulur. Solunum yetmezliği tanısı için kabul edilmiş kesin Pa O₂ ve Pa CO₂ değerleri yoktur; değişik kaynaklarda Pa O₂ in 50 veya 60 mm Hg, Pa CO₂ için 45 veya 50 mm Hg değerleri kullanılmaktadır. Bu değerler hipoksemi ve/veya hiperkapniye bağlı olarak vital organlarda işlev bozukluğunun ortaya çıktığı kritik değerleri işaret etmektedir.

Solunum yetmezliği akut, kronik veya kronik üzerine eklenmiş akut yetmezlik şeklinde olabilir. Akut solunum zorluğu sendromu (ARDS) akut solunum yetmezliği, KOAH, pulmoner hipertansiyon kronik solunum yetmezliği, KOAH akut üzerine eklenmeleri ise kronik üzerine eklenmiş akut solunum yetmezliği örnekleridir. Solunum yetmezliğinin akut olmasının en önemli göstergesi asidozdur. Akut olarak gelişen CO₂ retansiyonunda Pa CO₂ değerlerindeki her 1 mm Hg değişiklik pH 7.38'de ters yönde 0.008 azalmaya neden olur. Akut olarak normal Pa CO₂ değerleri 40 mm Hg'e çıktığında pH değeri 7.40'dan düşer. Ancak günler içinde böbreklerin kom-

pansasyon mekanizması ile pH değeri normal değerlere yaklaşır Böylece hiperkapniye rağmen asidozun varlığı veya düzeltildiği gözeticilerle olayın akut olup olmadığına karar verilebilir.

Solunum yetmezliğinin klinik belirti ve bulguları hipoksemi ve hiperkapniye bağlı olarak ortaya çıkar. Hiperkapni ile birlikte asidoz da bulgulara katkıda bulunur. Ayrıca solunum yetmezliğine neden olan hastalığın belirti ve bulguları da izlenir. Hipoksemiye bağlı başlıca belirti nefes darlığıdır. Ayrıca ajitasyon, konfüzyon, kişilik değişiklikleri, huzursuzluk, dispne, angina pectoris, palpasyon olabilir. Takipne, taşikardi, hipertansiyon ve ağır olgularda hipotansiyon, siyanoz, aritmiler, kalp yetmezliği, konvülsiyon, koma görülebilir. Hiperkapni sıklıkla nörolojik belirtilere yol açar. Baş ağrısı, konfüzyon ve letarji yakınmalarına neden olur. Hastalarda papil ödemi, konvülsiyon, miyoklonik kasılmalar, miyosis, asteriksiz, koma, aritmi, hipotansiyon (ağır olgularda) bulguları saptanabilir. Siyanoz solunum yetmezliği için güvenilir bir bulgu değildir. Hemogloblin değerleri normal bir kişide ancak Pa O₂ 40 mm Hg altında ortaya çıkar.

Yukarıda anılanların yanında başka belirti ve bulgular solunum yetmezliği düşündürse de hiçbirisi özgün değildir, tanı arter kan gazları analizi ile konulmalıdır. Hızlı bir öykü alma ve fizik muayene, akciğer grafileri, EKG, solunum fonksiyon testleri, ilaç ve toksin taramaları, tablonun etiyojisini aydınlatmaya yardımcı olabilir.

Tablo 1. Akut solunum yetmezliğinde sorumlu mekanizmalar.

	Solunum Yetmezliği Tipi
Alveoler hipoventilasyon	hiperkapnik
Ventilasyon/Perfüzyon uyumsuzluğu	hiperkapnik veya hipoksemik
Venöz-arteryel şant	hipoksemik
Diffüzyon bozukluğu	hipoksemik

Akut solunum yetmezliği ikiye ayrılır:

Tip I: Sadece hipoksemik solunum yetmezliğidir.

Hem Pa O₂, hem de Pa CO₂ düşüktür.

Akut yaygın akciğer parankim hasarı sonucu ortaya çıkar.

Primer olarak bir oksijenasyon yetersizliği vardır.

Tip II: Hipoksemik-hiperkapnik solunum yetmezliğidir.

Pa O₂ düşüktür, Pa CO₂ yüksektir.

Alveoler hipoventilasyona bağlıdır.

Primer olarak bir ventilasyon yetersizliği vardır.

Solunum yetmezliği dört farklı mekanizma ile ortaya çıkar. Bu mekanizmalar ve ortaya çıkan solunum yetmezliği tipleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Solunum sistemi akciğerler ve plevra dışında santral ve periferik sinir sistemi, solunum kasları ve göğüs kafesi, üst ve alt solunum yolları ve kardiovasküler sistemi de içine yer alır. Solunum yetmezliğinin sadece akciğerlerin değil, bu bütünün her hangi bir bölümünün işlev bozukluğu ile ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Genel olarak akciğer parankim hasarı oksijenasyon yetersizliğine, yani hipoksemik solunum yetmezliğine; akciğer parankimi dışındaki bölümlerin işlev bozukluğu ise ventilasyon yetersizliğine, hiperkapnik solunum yetmezliğine neden olur. Böylece ilaç intoksikasyonları, kafa travması, beyin tümörü gibi santral olaylarda, myastenia gravis, poliomyelitis, botulizm gibi nöromusküler hastalıklarda, yelken göğüs, pnömotoraks gibi göğüs kafesini etkileyen durumlarda, üst ve alt solunum yolu obstrüksiyonlarında hiperkapnik solunum yetmezliği gelişir. Sık karşılaşılan obstruktif ve restriktif akciğer hastalıklarındaki hipokseminin en sık nedeni ise V/Q uyumsuzluğudur. Solunum yetmezliği başlangıçta hangi mekanizma ile gelişmiş olursa

olsun, ilerleyen dönemde solunum kaslarının yorulması ile hipoventilasyon ve hiperkapni-asidoz olaya eklenebilir.

Hiperkanik solunum yetmezliği iki farklı mekanizma ile ortaya çıkmaktadır: alveoler hipoventilasyon ve ventilasyon/perfüzyon (V/Q) uyumsuzluğu. Aslında V/Q uyumsuzluğunda da havalanan ancak kanlanmayan akciğer alanları artarak, yani ölü fizyolojik boşluk artarak hiperkapni ortaya çıkmaktadır. Hiperkapnik solunum yetmezliğinin hangi mekanizmaya bağlı olduğu alveoler-arteryel oksijen gradienti hesaplanarak anlaşılabilir (Tablo 2). Temel olarak alveoler-arteryel gradientinin normal olması akciğerde oksijenin alveolden arter kanına geçişinde sorun olmadığını, bir akciğer parankim hasarı bulunmadığını gösterir. Alveoler hipoventilasyonda bu gradient normal değerini korur iken V/Q uyumsuzluğuna bağlı solunum yetmezliğinde gradient artar.

Tablo 2. Alveoler - arteryel oksijen gradienti hesaplanması

Alveoler-arteryel oksijen gradienti = D A - a O ₂ = PA O ₂ - Pa O ₂
Oda havası solunurken normal değeri 10 mmHg ve altıdır.
PA O ₂ = Alveoler parsiyel oksijen basıncı = (F i O ₂ x (P _{barometrik} -P _{su})) - (Pa CO ₂ /R)
F i O ₂ : Inspire edilen havadaki oksijen fraksiyonu (%21)
P _{barometrik} : Barometrik basınç (deniz seviyesindeki 760 mm Hg)
P _{su} : Parsiyel su basıncı (alveol içinde 47 mm Hg)
Pa O ₂ : Parsiyel arteryel oksijen basıncı

Hiposemik (Tip I) solunum yetmezliğinde arteriyel hipoksemi ile birlikte alveoler-arteriyel gradientinde belirgin artış izlenir. Sorumlu başlıca mekanizmalar V/Q uyumsuzluğu ve venöz-arteriyel şanttır. Diffüzyon anormalliği tek başına solunum yetmezliğinden sorumlu değil, ancak katkıda bulunan bir faktördür. V/Q uyumsuzluğu en sık KOAH'da, pulmoner tromboembolide, atelektazide karşımıza çıkar. Venöz arteriyel şant ise pnömoni, kalp yetmezliği, ARDS sırasında oluşabilir. V/Q uyumsuzluğuna bağlı hipoksemi inspirasyon havasındaki oksijen oranının (FiO_2) artırılması ile düzelebilir, Venöz-arteriyel şanta bağlı hipoksemi ise hastaya oksijen verilmesi ile düzelmez. Şant oranı %25 üzerine çıktığı durumlarda hastaya %100 oksijen verilse bile hipoksemi düzeltilmez.

Tedavi

Tip I ve II solunum yetmezliğinin farklı mekanizmalarla gelişmesine bağlı olarak tedavileri de değişiklik gösterir.

Hipoksemik solunum yetmezliğinde öncelikle hastaya oksijen yüksek konsantrasyonda verilir, gerekirse PEEP (PEEP: positive end expiratory pressure-ekspirasyon sonu pozitif basınç) uygulanır. Hiperkapnik solunum yetmezliğinin de ise amaç alveoler hipoventilasyonu düzeltmektir, bu nedenle dakika ventilasyonunu arttırıcı tedaviler, mekanik ventilasyon uygulanır.

Solunum yetmezliğinin tedavisi hem destekleyici hem de alta yatan nedene yönelik olarak eş zamanlı yürütülmelidir. Destekleyici tedavi öncelikle yaşamı tehdit edici unsurlar olan hipoksemiye /e respiratuvar asidozu düzeltmeye yönelik olmalıdır. $Pa O_2$ için 40 mm Hg ve pH için 7.20 altındaki değerler kritiktir, hasta kaybedilebilir. Genel olarak solunum yetmezliği gelişen kişiler kronik solunum yetmezliği olan hastalara göre hipoksemi ve hiperkapniye daha duyarlıdır. Destekleyici tedavinin ilk basamağı hava yolunun açık olduğundan emin olunmasıdır, gerekirse hasta entube edilir. Trakeal entubasyon indikasyonu şunlardır:

1. Ek oksijen tedavisi ile düzeltilemeyen hipoksemi

2. Üst solunum yolu obstruksiyonu
3. Hava yolunun korunması gerekliliği
4. Hava yolundaki sekresyonların temizlenememesi
5. Etkili pozitif basınçlı mekanik ventilasyon uygulanması

Hiperkapniye bağlı respiratuvar asidoz alveoler ventilasyon arttırılarak düzeltilmelidir, bu solunum kaslarının fonksiyonları iyileştirilerek veya mekanik ventilasyonla sağlanır. Ayrıca ateşin düşürülmesi, infeksiyon hastalığı tedavisi metabolik CO_2 üretimini azaltır. Hiperkapni tedavisinde amaç asla $Pa CO_2$ değerini düşürmek değildir. Asıl amaç pH değerlerini normal aralığa (7.35-7.45) getirmek olmalıdır.

Mekanik ventilasyon indikasyonları şunlardır:

1. Apne
2. Yeterli spesifik tedavi ile düzeltilemeyen akut hiperkapni
3. Şiddetli hipoksemi
4. Yeterli tedaviye rağmen hastanın (solunum kaslarının) yorulması

Mekanik ventilatörler solunum siklüsü sırasında makinenin inspirasyon fazından ekspirasyon fazına hangi mekanizma ile geçtiğine bağlı olarak sınıflandırılır. Böylece inspirasyonun sonlandırılmasını sağlayan değışkene bağlı olarak ventilatörler volüm siklülü, basınç siklülü veya zaman siklülü olarak ayrılırlar. Erişkin hastalarda en fazla kullanılanlar verilen tidal volümün sabit kalabilmesi nedeniyle volüm siklüsü olanlardır.

Mekanik ventilasyon uygulamasında tidal volüm yıllarca 10-15 ml/kg şeklinde standart ayar kabul edilmesine rağmen bugün bu değer barotravmaya yol açabildiği bilinmektedir. Bugün tidal volüm 5-7 ml/kg olacak şekilde ayarlanarak hava yolu plato basıncının 35 cm. su üzerine çıkması hedeflenmektedir. Barotravmayı azaltıcı bu yaklaşım "kontrollü hipoventilasyon" ya da "permissif hiperkapni" olarak bilinmektedir. Bu düşük değerlerde hipoventilasyona bağlı hiperkapni olabilir, ancak asıl olarak $Pa CO_2$ yükselmesi değil pH değerindeki değışiklikler önemlidir.

Mekanik ventilasyon çok sayıda komplikasyonu da beraberinde getiren bir tedavi yöntemidir. Endotrakeal tüp ucu bir ana bronşa girerek o tarafta distansiyona, diğer tarafta atelektaziye yol açabilir. Barotravma subkütan amfizem, pnömotoraks, pnömomediasten, sistemik gaz embolisi şekillerinde ortaya çıkabilir. Akut respiratuvar alkaloz, intratorasik pozitif basıncın artışı ile venöz dönüşün azalması ve hipotansiyon uygulama sırasında görülebilir.

Hastaya ek oksijen verilmesi ile amaç arteriyel oksijen düzeyinin hipokseminin etkilerini kaldıracak yeterli düzeye getirilmesidir. Bu tedavi ile arteriyel Pa O₂ değerlerinin 50-60 mmHg olması, arteriyel oksijen saturasyonunun (SaO₂) %90 değerinin üzerine çıkması amaçlanır. Oksijen tedavisi yukarıdaki değerlere ulaşılmasını sağlayan en basit yöntemle ve en düşük konsantrasyonda verilmelidir, bu yöntem nasal kanülden Venturi maskesine, mekanik ventilasyona kadar değişebilir. Oksijen tedavisi sırasında %60'ın üzerindeki konsantrasyonların 24 saatten uzun süre uygulandığında oksijen toksitesi ile doğrudan solunum yetmezliğine katkıda bulunabileceği unutulmamalıdır. Alveoler hipoventilasyon ve V/Q uyumsuzluğuna bağlı hipoksemi oksijen tedavisine hızlı yanıt verir, venöz-arteriyel şanta bağlı hipoksemi ise düzelmez.

Son yıllarda alveoler hipoventilasyon ile solunum yetmezliği gelişen hastalarda hasta entübe edilmeden yüze hava kaçağı olmayacak şekilde oturan bir maske ile uygulanan invaziv olmayan (non-invasiv) mekanik ventilasyonun daha az komplikasyon ile başarılı sonuçlar verdiği bildirilmektedir. Invasiv olmayan mekanik ventilasyon akut solunum yetmezliğinde, özellikle KOAH akut alevlenmelerinde etkili bir tedavi yöntemi olarak bildirilmektedir.

Solunum yetmezliğinin prognozu öncelikle altta yatan etiyolojik nedene, daha sonra da tedavi sırasında gelişen komplikasyonlara bağlıdır. KOAH hastalarından mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliğinde mortalite %10-40, ARDS'de %50 olarak rapor edilmektedir. Sepsise bağlı gelişen ARDS'de mortalite %90'dır.

KAYNAKLAR

1. Barış B. Akut solunum yetmezliği. Solunum hastalıkları. Temel Yaklaşım. Barış Yİ, (ed). Atlas Kitapçılık Ltd. Şti. Üçüncü baskı. Zirve ofset. Bas. Yay. Mat. Ankara 1998: 409-22.
2. Grippi MA. Respiratory failure: an overview. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. Fisman AP, (ed). McGraw Hill. Third edition. New York, USA 1998: 2552-35.
3. Matthay MA. General principles of managing the patient with respiratory insufficiency. Chest Medicine. Geore RB, Liht RW, Matthay RA, (ed). Williams & Wilkins. Third edition. Baltimore, USA 1995: 563-77.
4. Derenne JP, Fleury R, Pariente R. Acute respiratory failure of chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1988; 138:1006-33.
5. Calder I. Tracheal intubation: how to do it. Br J Hosp Med 1997; 57: 281-84.
6. Tobin MJ. Respiratory monitoring in the intensive care unit. Am Rev Respir Dis 1988; 138: 1625-42.
7. Tobin MJ. Respiratory monitoring. JAMA 1990; 264: 244-51.
8. Stulsky AS. Consensus conference on mechanical ventilation-January 28-30, 1993 at Northbrook, Illinois, USA. Part 1. Intensive Care Med 1994; 20: 64-79.
9. Stulsky AS. Consensus conference on mechanical ventilation - January 28-30, 1993 at Northbrook, Illinois, USA. Part 2. Intensive Care Med 1994; 20: 150-62.
10. Rernard GR, Artigas A, Brigham KT, et al. The American-European Consensus conference on ARDS. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 818-24.
11. American Thoracic Society. Acute Lung Injury. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 675-9.
12. Bone RC, Balk R, Slotman G, et al. Adult respiratory distress syndrome. Chest 1992; 101: 320-6.
13. Pingleton SK. Complications of acute respira-

- tory failure. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1463-93.
14. Jackson RM. Molecular, pharmacologic, and clinical aspects of oxygen induced lung injury. *Clin Chest Med* 1990; 11: 73-86.
 15. Shneerson JM. Techniques in mechanical ventilation: principles and practice. *Thorax* 1996; 51: 756-61.
 6. Hillberg RE, Johnson DC. Noninvasive ventilation. *N Engl J Med* 1997; 337: 1746-52.
 17. Plant PK, Elliott MW. Noninvasive ventilation in acute exacerbations of COPD. *QJM* 1998; 91: 657-60.
 18. Metha S, Lapinsky SE. Noninvasive positive-pressure ventilation. *N Engl J Med* 1999; 340: 150-1.
 19. Antonelli M, Conti G, Rocco M, Ruffi M, et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1998; 339: 429-35.

Total parenteral nütrisyon

Dr. Ebru Koca¹, Dr. Arzu Topeli²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Erişkin Hastanesi Nütrisyon Destek  nitesi;
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma G revlisi¹, Yardımcı Doçenti²

Parenteral nütrisyon, nütrisyon elemanlarının damar yolu ile verilmesiyle gerçekleştirilen beslenme biçimidir. İnsanda bazı protein veya lipitlerin beslenme amacıyla verilmesi bu yüzyılın başlangıç yıllarına uzansa da, insanda ve deney hayvanında bugünkü anlamıyla tam bir total parenteral nütrisyon (TPN), 1960'lı yılların sonunda ilk olarak Dudrick ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (1). Son 30 yılda yapılan araştırmalar, çeşitli hastalık ve durumlarda organizmanın nütrisyon dengesinde ne gibi bozukluklar oluşabileceğini açıkça ortaya koymuş ve nütrisyon desteğinin ne kadar önemli olduğunu göstermiştir. Gelişen teknolojinin yardımıyla TPN, ev de dahil olmak üzere pekçok yerde uygulanabilir hale gelmiştir (2).

Endikasyon ve kontraendikasyonları

Barsaklar çalıştığı sürece enteral beslenme uygulanmalıdır; "If the gut works, use it.". Hasta eğer fonksiyonel bir gastrointestinal sisteme sahip, ancak ağız yoluyla besinleri alamayacak durumdaysa, mide veya ince barsağına yerleştirecek tüplerle enteral beslenme tercih edilmelidir (3).

Parenteral beslenme periferik veya santral venlerden yapılabilir. Uygulama yolu tedavinin süresine, amacına, nütrisyonel gereksinimlere, damar yolunun uygunluğuna, hastalığın derecesine ve sıvı durumuna göre seçilir. Parenteral beslenme endikasyonları şöyle özetlenebilir (4):

1. Barsakların 5-7 günden fazla dinlendirilmesi gereken durumlar (Crohn hastalığı, ülseratif kolit gibi)
2. Fonksiyonel olmayan gastrointestinal sistem veya akut pankreatit
3. Enteral beslenmeye toleransın olmaması

4. Ağır stres veya yaralanma ve ihtiyaçların enteral yoldan karşılanamaması
5. Ağır malnütrisyon
6. Masif ince barsak rezeksiyonu
7. Yüksek ıkışlı (>500 ml/gün) enterok tan fistül

Kontrendikasyonları ise ř  şekilde özetlenebilir:

1. Hastanın 5 günden kısa süre içinde oral almaya devam edeceğinin düşünülmesi
2. Enteral yoldan uygun kalori ve protein desteğinin yapılabilmesi
3. Risklerin potansiyel yarardan fazla olması
4. Yaşam beklentisinin kalmadığı durumlar

TPN için endikasyonlar günlük değerlendirilmeli ve gastrointestinal fonksiyonlar normale dönünce hasta enteral ya da oral beslenmelidir. Gastrointestinal traktın kalıcı bozukluğunda TPN evde de uygulanabilir.

Periferal parenteral nütrisyon

Nadiren kullanılır. Her 72 saatte yeri değiştirilen periferik bir damardan uygulanabilir. Ağır flebite neden olabilir ve yüksek hacimde sıvı infüzyonunu gerektirir. Flebiti önlemek için ozmolaritesi 1000 mOsm'den daha düşük sıvılar önerilmektedir. Hipermetabolik ve sıvı kısıtlaması olan hastalarda genellikle yeterli protein ve kalori desteği sağlanamaz. Hipermatabolik olmayan, sıvı kısıtlaması gerektirmeyen, uygun periferik ven öz yolu olan kısa dönem parenteral nütrisyon ihtiyacı bulunan hastalarda tercih edilir (4).

TABLO 1. Değişik hastalıklardaki protein ihtiyaçları (6)

Klinik durum	Protein ihtiyacı (g/kg İVA* /gün)
Sağlıklı	0.8
Hafif metabolik stres (elektif hospitalizasyon)	1.0-1.1
Orta derecede metabolik stres (komplike postoperatif bakım, infeksiyon)	1.2-1.4
Ağır metabolik stres (majör travma,sepsis, pankreatit)	1.5-2.0

İVA: İdeal vücut ağırlığı

TPN erişim yolları

Santral venöz infüzyon yapılacaksa tercih edilen ar subklaviyen vendir. İnternal jüğüler ven ve femoral ven de kullanılabilir. Santral kateterlere çok dikkatli uygulanmalı, ancak klinik endikasyonlarda kullanılmalıdır. İyi bakım uygulanırsa, subklaviyen kateter 4 hafta, internal jüğüler ven veya femoral ven kateter 6 hafta kadar kalabilir. Çok lümenli kateterlerle enfeksiyon riski tek lümenlilere göre daha yüksektir. Uzun dönem TPN uygulamaları için tünelli kateterler veya subkutan portlar ameliyathane ortamında takılabilir (5).

TPN'nin içeriği

Karbonhidratlar: Vücut için en önemli karbonhidrattır. Glukoz; beyin, iskelet kası, kırmızı kan hücreleri, renal medulla ve intestinal mukozanın esas enerji kaynağıdır. Bu dokuların fonksiyonlarını desteklemek için günlük gerekli olan glukoz miktarı 150-200 g'dır (500-700 kcal) (5). Dekstroz 3.4 kcal/gr enerji sağlar. %70 arası konsantrasyonlarda solüsyonları kullanılabilir. %19 dan yüksek konsantrasyondaki solüsyonlar, hiperozmolar olduğundan, santral bir sisteme verilmelidir.

Glukoz, vücutun maksimum oksidatif hızından dolayı verilmemelidir. Bu da 4-7 mg/kg/dakiktir. Aksi halde glukozun glikojen ve yağa dönüşümüne artacağından hepatik steatoz meydana gelebilir. Protein dışı enerji ihtiyacının %50-70'ini glukoz ile karşılanacak şekilde ayarlanmalıdır.

Glukozun oksidatif nütrisyon desteği sağlanması için kan glukozasyonu çok önemlidir. Diabetes mellitus hastalarında kan şekeri düzeyi 225 mg/dL'nin altında tutulacak şekilde tercihan ayrı olarak sürekli infüzyonu (saatlik mini-insülin tedavisi)

yapılmalıdır. Diabetes mellitus olmayan hastalarda da alta yatan metabolik stres ve hiperozmolariteye bağlı kan şekeri yükselmeleri oluyorsa yine aynı şekilde insülin infüzyonu yapılmalıdır.

Yağ: Lipitler, yağ asidi yetmezliğini önler. Konsantre enerji kaynağıdır. 9 kcal/gr enerji sağlarlar. Yağ ürünlerinde 1 mL'de 1 kcal enerji bulunur. Genel olarak protein olmayan enerjinin %30-50'si yağdır. 2.5gr/kg/günü aşmayacak şekilde lipit solüsyonlarından sağlanır.

Protein: Parenteral nütrisyon solüsyonlarındaki proteinin esas fonksiyonu pozitif azot dengesini sağlamaktır. Vücut stresli durumdayken protein döngüsü hızlanır ve kaslardan daha çok aminoasit mobilize olur. 4 kcal/gr enerji sağlar. Hastanelerdeki hastaların çoğunun protein ihtiyacı sağlıklı bireylerin protein ihtiyacından (0.8 mg/kg/gün) çoktur. Genellikle 1.5-2 gr/kg/gün protein verilir. Ancak karaciğer ve böbrek yetmezliğinde protein alımı kısıtlanır. Değişik hastalardaki protein ihtiyaçları Tablo 1'de görülmektedir (6).

Organ bozukluklarına ya da fazla stresli durumlara özel aminoasit solüsyonları piyasada mevcuttur. Hepatik formüller, dallı zincirli aminoasitlerden zengin (izölösin, lösin, valin) esansiyel ve esansiyel olmayan aminoasit karışımı içerir. Dallı zincirli aminoasitler, kasların enerji ihtiyacını karşılamak için kullandığı temel substrattır. Bu yüzden fazla stresli hastalarda önerilir. Karaciğer yetmezliğindeki hastalarda aromatik aminoasitler, dallı zincirli aminoasitlere göre daha yüksek oranda bulunurlar. Dallı zincirli aminoasit vermek bir denge sağlayarak hepatik ensefalopatide düzelmeye sağlayabilir, ancak bu solüsyonların standart solüsyonlara üstünlüğü gösterilememiştir (7).

Renal formüller yüksek miktarda esansiyel aminoasit, minimal elektrolit içerirler. Ancak akut böbrek

TABLO 2. Önerilen günlük elektrolit miktarları

Elektrolitler	Günlük miktar
Sodyum	60-120 mEq/gün
Potasyum	30-80 mEq/gün
Klor	80-140 mEq/gün
Kalsiyum	4.6-9.2 mEq/gün
Magnezyum	8.1-24.3 mEq/gün
Fosfor	12-24 mmol/gün

yetmezlikli hastalarda iyileştirici etkileri gösterilememiştir. Çok pahalıdırlar. Diyaliz adayı olmayan üremik hastalarda kullanılabilir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda genellikle standart aminoasit solüsyonları kullanılır. Böbrek yetmezliğinde verilecek protein miktarı, böbrek yetmezliğinin gelişme hızına, alatta yatan diğer hastalık ve durumlara ve hastanın diyalize girip girmemesine göre değişir (8).

Mikrobesinler: Intra ve ekstrasellüler tüm elektrolitler, TPN solüsyonuna günlük olarak eklenmelidir. Tablo 2'de önerilen günlük miktarlar görülmektedir. Bu miktarlar başlangıç dozu olarak alınıp hastanın ihtiyacına göre değiştirilir.

Diğer vitamin ve mineraller ise Tablo 3'de g r ld ğu sıklıkta verilmelidir (6).

Enerji hesaplaması

Sağlıklı bir insana en basit olarak , kilo verdirmek için 25 kcal/kg, aynı kilonun devamı için 30 kcal/kg ve kilo aldırarak için 35 kcal/kg enerji verilebilir. Ancak çeşitli formüller ve indirekt kalorimetri de kullanılabilir. En sık kullanılan formüllerden birisi Harris Benedict denklemidir:

$$\text{Erkek: BET(kcal)} = 66 + (13.7 \times \text{VA}) + (5 \times \text{B}) - (6.8 \times \text{Y})$$

$$\text{Kadın: BET(kcal)} = 665 + (9.6 \times \text{VA}) + (1.85 \times \text{B}) - (4.7 \times \text{Y})$$

(BET: Bazal enerji t knetimi; VA: Vücut ağırlığı B: Boy; Y: Yaş)

Toplam enerji t knetimi (TET), BET ile aktivite enerji t knetimi ve besin termik etkisinin toplamına eşittir. Pratikte TET, BET'nin aktivite-stres faktörü ile (0.8-1.8)  arpılmasıyla hesaplanabilir. Örneğin hospitalize hastalar için stres faktörü olarak 1.2, paralizent be bir hasta için 1.0 uygun olur (6).

Komplikasyonlar (Tablo 4)

TPN ile en sık görülen komplikasyonlar glukoz metabolizması ve karaciğer fonksiyon bozuklukları ile ilgilidir. Kan şekerinin 200 - 225 mg/dL'nin altında tutulması idealdir. Fazla miktardaki glukoz infüzyonun aniden kesilmesi de rebound hipoglisemiye neden olabilir. Bu nedenle, TPN solüsyonları aniden kesilmemeli, kesilmesi gerekiyorsa, glukoz infüzyonuna devam edilmelidir. Elektrolit bozuklukları TPN solüsyonlarındaki dozlar ayarlanarak ve ilave infüzyonlarla düzeltilebilir (9).

Karaciğer fonksiyon bozukluğu hastaların %60'ında görülebilir. TPN alan hastalarda en sık görülen patolojik karaciğer anomalisi steatozdur. Fazla miktarda karbonhidrat verilmesiyle olur. Yine parenteral n trisy n sırasında kolelitiyazis görülme sıklığı artabilir. Uzun süreli TPN'de sindirim kanalının kullanılmamasına bağlı olarak barsak mukoza atrofisi,

TABLO 3. TPN alan hastalarda verilmesi gereken vitamin ve mineraller ve verilme sıklığı

Vitamin ve mineraller	Verilme sıklığı
Vitamin A, D, E	Her gün veya gün aşın
Vitamin B kompleksi ve C	Her gün
Vitamin B12	Her ay
Vitamin K	Her hafta
Demir	Her ay
Zn, Mn, Cr, Cu, Se, I, vb.	Günlük

TABLO 4. TPN'nin komplikasyonları (11)

Metabolik komplikasyonlar	Metabolik olmayan komplikasyonlar
Hiperглиsemi ve hiperozmolarite	Mekanik komplikasyonlar
Hipoglisemi	Pnömotoraks
Elektrolit bozukluğu	Hidrotoraks
Vitamin ve mineral yetmezliği	Damar yaralanması
Kan üre azotu yükselmesi	Brakial pleksus yaralanması
Hiperamonemi	Santral venöz tromboz
Metabolik kemik hastalığı	Kateter ilişkili infeksiyonlar
Hiperkapni	
Karaciğer bozukluğu	
Safra kesesi hastalıkları	
Hiperlipidemi	

kus salgısında ve enteral hormon yapımında ima olur. Bu durum bakteriyel translokasyonu infeksiyon gelişimini kolaylaştırır (10).

Kan üre azotunun yükselmesi, intravasküler im azalmasına, katabolizmaya veya fazla besle- ve bağlı olabilir. Bu durumda, kalorik ihtiyaçlar ifaniyor ve hacim noksanlığı yoksa protein miktarı tımalıdır.

Santral katetere bağlı komplikasyonlar, me- lik komplikasyonlar (pnömotoraks, hidrotoraks, ial pleksus zedelenmesi, hava embolisi gibi), ral venöz tromboz, kateter ilişkili sepsis olarak labilir. Bazı yazarlar venöz trombozu önlemek ıyla TPN solüsyonlarına heparin eklemeyi öner- tedir. Ancak, bu kesinlik kazanmış bir konu dir. Kateter ilişkili sepsis çok lümenli kateterlerle sık görüldüğünden tek lümenliler tercih edilme- (11).

Monitörizasyon

Parenteral nütrisyon desteği alan hastaların li ihtiyaçlarının karşılandığından emin olmak ksisteyi önlemek için monitörize edilmesi ir (5).

Monitörize edilmesi gerekli günlük klinik veriler:

Vital bulgular

Genel durum değerlendirmesi

Sıvı dengesi (aldığı ve çıkardığı izlemi)

Sistemin gözden geçirilmesi (kateter, pompa bi)

Monitörize edilmesi gerekli laboratuvar veriler:

- Başlangıçta günde 4 kez kan şekeri.
- Hasta stabil olana kadar günlük kan şekeri, kan üre azotu, elektrolitler. Daha sonra bunların haftada 2 kez takibi.
- Başlangıçta ve sonra haftada 2 kez serum albümin, transferrin, prealbümin, karaciğer fonksiyon testleri, kreatinin, Ca, P, Mg, Hb, lökosit.
- Haftada bir kez PT, PTT, mikrobeyinler.

Sonuç

Parenteral nütrisyon desteği yüzyılın en önemli gelişmelerinden biridir. Nütrisyon desteği gerektiren hastalarda birincil olarak tercih edilecek yöntem olmamakla birlikte, parenteral nütrisyon, gastrointes- tinal traktusu fonksiyonel olmayan hastalara uygulanır. Uygulama yolu ve içeriği hastadan hastaya değişmektedir. Bu nedenle nütrisyon desteği endikasyonlarının değerlendirilmesi, uygulama yolu- nun seçilmesi, içeriği, solüsyonların uygun koşullarda hazırlanması ve hasta izlemi bu konuda deneyimli bir ekip tarafından üstlenilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HM, et al. Long term total parenteral nutrition with growth development and positive nitrogen balance. Surgery 1968; 64: 134-42.
2. Tireli M. Total parenteral nütrisyon. Moral AR (ed): Klinik Nütrisyon. Ege Üniversitesi Tıp Fakül-

- tesi Yayınları. 1997, 46-57.
5. Galica L. Parenteral nutrition: Review. *Nurs Clin North Am* 1997; 14:116-8.
 4. Matarese L, Steiger E. Parenteral nutrition support. Morrison G, Harla L (eds): *Medical Nutrition and Disease*. Blackwell Science. 1997; 339-54.
 5. Howard L. Enteral and parenteral nutrition. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KS, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Mac Graw Hill .14th edition.1998, 478-80.
 6. Chan M. Nutritional therapy. Carey CF, Lee HH, Woeltje KF (eds): *The Washington Manual of Medical Therapeutics*. Lippincott-Raven. 1998; 26-38.
 7. Latifi R, Killam RW, Dudrick SJ. Nutritional support in liver failure. *Surg Clin North Am* 1991; 71: 567-78.
 8. Compher C, Mullen JL, Barker CF. Nutritional support in renal failure. *Surg Clin North Am* 1991; 71 : 597-608.
 9. Sax HC. Complications of total parenteral nutrition and their prevention. In: *Parenteral Nutrition*. Rombeau JL, Caldwell MD (eds). WB Saunders Comp. Philadelphia. 1993, 367-81.
 10. Pendley FV. Enteral nutritional support in critical care. Ross Product Division Abbott Lab. Columbus, OH, 1994, 5-8.
 11. Parenteral nutrition therapy. In: *Manual of nutritional therapeutics*. Alpers DH, Clouse RE, Stenson WF. Little Brown and Company. Boston / Toronto 1988, 234-75.

EXODERIL®

Naftifin HCl

KREM/SPRAY

▶ Antifungal

▶ Antibakteriyel

▶ Antiinflamatuvar

BİLGİSİ:

n ve spray. **FORMÜLÜ:** Her bir gram kremde ve spray formun her mL'sinde 10 mg naftifin hidroklorür. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** Exoderil 7 kullanılan bir antimikotiktir. Etkin maddesi naftifindir. Naftifin, deri funguslarına (trikofiton, mikrosporun ve epidermofiton türleri gibi dermatofitler), larlarına (Candida türleri, Pityriasis versicolor), küf mantarlarına (Aspergillus türleri) ve diğer mantarlara (örn. Sporothrix Schenkii) etkilidir. **ETKİLERİ:** 1. Derinin ve deriden kaynaklanan dokuların (kıl, tırnak) aşağıdaki türlere bağlı dermatofit enfeksiyonlarında: Tricophyton türleri, M. crosporun rrophyton türleri. 2. Yüzeysel kandidiazis 3. Onikomikozis 4. Pityriasis versicolor. Bu endikasyonlar, meme altı, parmak arası, gluteus arası, ve edeki deri kıvrımları arasındaki mikozları kapsar. **KONTRENDİKASYONLAR:** Exoderil'in bileşiminde bulunan maddelere karşı aşırı duyarlılığı olan anılmamalıdır. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Sadece haricen kullanılmalıdır. Aşırı reaksiyon geliştiğinde tedaviye son verilmelidir. Kesin gereklilik belerde ve emziren kadınlarda kullanılmamalıdır. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Seyrek olarak deride kuruma, kızarma ya da yanma gibi yerel ri görülebilir. Yan etkiler geriye dönüşümlüdür ve tedavinin kesilmesini gerektirmez. **İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER:** Bildirilmemiştir. **EKLİ VE DOZU:** Exoderil günde bir kez, tercihan akşamları enfekte bölgeye uygulanır. **SAKLAMA KOŞULLARI:** Serin bir yerde saklanmalıdır. **TİCARİ Lİ VE AMBALAJ MUHTEVASI:** Exoderil spray her mL'inde 10 mg naftifin hidroklorür bulunan 20 mL'lik ambalajlarda, Exoderil krem ise 15 ve 30 g'lık ambalajlarda.



Biochemie, Ges. m.b.H. Kundl, Avusturya tarafından geliştirilmiştir.

Bu ilahtın sahibi ve üretimi yapan
Eczacıbaşı İlaç

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

Boşköy Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

Silikon meme protezleri

r. Yücel Erk¹, Dr. Gökhan Tunçbilek²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı Profesörü¹, Uzmanı²

Estetik amaçlarla yapılan meme büyütme eliyatları, son yıllarda büyük popolarite kazanla beraber plastik cerrahinin en yoğun tartışılan uları arasında ilk sıralara yerleşmiştir. Silikondan edilmiş protezlerin kullanılmaya başlandığı 50'lerden beri sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde 2 milyondan fazla kadının bu tür protezleri kullandığı tahmin edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde sadece 1990 yılında, 1988'e göre %25'lik bir artışla, 90.000 hastaya estetik meme protezi yerleştirilmiş olması, problemin yaygınlığını ve konunun önemini daha iyi göstermektedir (1).

Silikon Nedir?

Silisyum (Si), atom ağırlığı 28 olan ve karbonla benzerlikler gösteren bir elementtir. Yerkürede bulunun silisyumun yaklaşık %75'i, silisyum ve oksijenin birleşimiyle oluşturduğu silika, silikat, cam ve kumun silikat formlarından meydana gelmiştir. Bundan önce silisyum, oksijenden sonra doğada en bol bulunan elementtir. Silikon sentezlemek için gerekli silisyum doğada tek başına bulunmadığı için, bol bulunan bir silikat formu olan kuartzdan indirgenerek elde edilmektedir (2).

Silikonlar, Si-O anayapısına, silisyum-karbon birliği ile bağlı organik gruplardan oluşan ve tamamıyla sentetik olarak elde edilen polimerlerdir. En yaygın kullanılanı, tekrarlayan (CH₃)₂SiO gruplarından oluşan polidimetilsiloksandır (PDMS). Termal ve kimyasal olarak inert olması, hava ve suya dayanıklılık, düşük yüzey gerilimi gibi özellikler, silikonların kendilerine has fiziksel ve kimyasal özelliklerini oluşturmaktadır.

En yaygın kullanılan silikon jel, gevşek olarak çaprazlanmış PDMS gruplarından oluşmaktadır. Oluşan polimer iskelet yapıya sıvı PDMS eklenerek jel haline getirilmektedir. Meme protezlerinin dış yüzeylerini

oluşturan silikon elastomerler de, birbirlerine yan yana bağlarla bağlanmış uzun zincirli silikon polimerlerinin vulkanizasyon ile sertleştirilmesi ile elde edilmektedirler. Oluşan yapıyı güçlendirmek için toplam ağırlığın %30'u kadar amorf silika da silikon elastomere eklenmektedir. Silikalardan diğer formu olan ve çevresel nedenlerle uzun süreli maruziyet sonucunda silikosis'e yol açan kristal silika ise tıbbi teknolojide kullanılmamaktadır.

Silikon elastomerler gazlara, lipidlere, albumin, fibrinojen, gama globulin gibi proteinlere ve amino asitlere karşı geçirgendirler. Ayrıca düşük molekül ağırlıklı silikon jel de rahatlıkla silikon elastomerden geçerek, silikonun protez etrafındaki dokulara sızmasına neden olmaktadır (3).

Tarihçe

Silikon jel implantların meme büyütülmesinde kullanılması ilk olarak Cronin ve Gerow tarafından 1962'de gerçekleştirilmiştir. İlk kullanılan silikon jel protez, ince ve sert bir silikon elastomer kapsülle çevrelenmiş, damla şeklinde ve protezin göğüs duvarına rahatça tutunmasını sağlamak amacıyla arka yüzünde poliester bir parça bulunan bir protezdü. Bu tip meme implantlarında ortaya çıkan en önemli sorun, implant etrafında oluşan fibröz kapsüle bağlı gelişen kontraktürlerdi. Poliester parçanın çıkarılması, protezin şeklinde, silikon kapsülünde ve silikon jel içeriğinde önemli değişiklikler yapılması, kapsül kontraktür oranlarını önemli oranlarda azaltmış olmakla beraber, kapsül kontraktürleri silikon jel implantların en önemli komplikasyonu olmaya devam etmiştir.

Çift lümenli implantlar 1974'de piyasaya sürüldü. İç içe yerleştirilmiş iki implanttan birine sabit hacimli silikon jel, diğerinde ise hacmi ayarlanabilen serum fizyolojik yerleştirilmişti. Teorik olarak sert bir kapsül kontraktürü meydana geldiğinde ayarlanabilen hac-

azaltılarak daha yumuşak bir meme elde edilebileceği ileri sürülmesine rağmen bu fikir genel olarak kabul görmedi. Dıştaki serum fizyolojik dolurmuş lümenin silikon sızmalarına karşı bir engel oluşturabileceği veya lümen içine yerleştirilen steroid ve antibiyotiklerin yavaş salınımı ile bir avantaj sağlayabilecekleri de ileri sürülmekle beraber, bu protezler yaygın kullanım alanı bulamamıştır.

Silikon jel protezlerin ince bir poliüretan tabaka ile kaplanması fikri ilk olarak 1970'de ortaya atıldı. Kollagen liflerinin, pürüzlü bir dış tabaka oluşturan poliüretan kaplamanın içine doğru ilerleyerek protezi hareketsiz tutacağı ve sürtünmeye bağlı olduğu kabul edilen aşırı kollajen yapısının önlenebileceği ileri sürüldü. Geniş serilerde, 2-6 yıllık takiplerde, protezin yerleşim yerine bakılmaksızın % 1-2 arasında kapsül kontraktür oranları rapor edildi ve poliüretan kaplı protezler kapsül kontraktürlerinin engellenmesi için ilk tercih haline geldi (4-6).

Zaman içinde yapılan çeşitli çalışmalarda poliüretan kaplamanın, yerleştirildikten kısa bir zaman sonra implanttan ayrıldığı ve protez etrafındaki fibröz kapsül içinde parçalara ayrılarak yerleştiği gösterildi (7-8). Poliüretan parçalarının etrafında oluşan mikro veya makro kapsüllerin çeşitli doğrultularda kontraksiyon kuvvetleri yarattığı, bu kuvvetlerin de birbirilerini nötralize ederek kapsül kontraktürüne yol açacak merkezi bir kuvvet oluşturmamaları görüldü. Ancak poliüretan parçacıkların da zaman içinde yabancı cisim reaksiyonuna maruz kaldığı ve yıkıldıkları ortaya çıkarıldı (8-11). Bu bilgilere ek olarak, teorikte, poliüretan parçalarının vücuttaki esteraz enzimleri ile "2,4-diizosiyanat" (12) ve "toluen diamin"e (13) yıkılmasının mümkün olduğu, toluen diaminin de kemirici hayvanlarda karaciğer tümörlerine yol açtığı gösterilmesi ve bu olayın insanlarda da gelişebileceğinin iddia edilmesi (14) ile 1991 yılında üretici firmalar poliüretan kaplı tüm protezleri piyasadan çektiler. Poliüretan kaplı implantların yüzey özelliklerini taklit eden pürüzlü yüzeyli silikon implantlar halen yaygın olarak kullanılmaktadır.

Meme protezlerinin içine, silikon jel ve serum fizyolojinin yanısıra bio-onkotik jel (polivinilpirolidon), yer fıstığı yağı, soya yağı, % 6'lık makrodex ve hyaluronik asit gibi maddeler de yerleştirilmekte beraber, bu maddeler yaygın kullanım alanı bulamamışlardır.

Silikon jel ile doldurulmuş, yuvarlak şekilli protezler halen en yaygın olarak kullanılan protezlerdir.

Meme Büyütme Endikasyonları

Meme dokusu hacminin yetersiz olması (hipomasti), meme büyütme ameliyatlarının temel

endikasyonudur. Hipomasti gelişimsel veya involusyonel olabilir. Gelişimsel hipomastide, cilt, ciltaltı ve meme dokularında yetersizlik söz konusu iken, involusyonel hipomastide sadece meme dokusunda yetersizlik mevcuttur. Cilt ve ciltaltı dokuların göreceli olarak fazlalığı olan involusyonel hipomasti, memede pitoz veya pseudopitoz şeklinde ortaya çıkmaktadır.

Meme büyütme ameliyatları psikolojik nedenlerden dolayı da kadınlar tarafından tercih edilmektedir (15-17). Memesini büyütme isteyen kadınların, göğüslerini yetersiz hissettikleri ve buna bağlı olarak dışliliklerinden ve çekiciliklerinden şüphe duydukları belirtilmiştir. Yine benzer hasta grubundaki kadınların kendilerine karşı güvensiz oldukları, depresif belirtiler gösterdikleri ve seksüel olarak baskılanmış oldukları gösterilmiştir. Ameliyat sonrası ise dış görünümdeki değişikliğe bağlı olarak kişilik ve davranışlarda beklenenlerden daha olumlu değişiklikler ortaya çıktığı saptanmıştır. Cerrahi sonrası dönemde kadınların eşlerince yapılan değerlendirmelerde de, seksüel aktiviteye karşı artmış ilgi, partnerini daha çekici bulma ve daha kaliteli bir seksüel ilişki gibi bulgular saptanmıştır.

Cerrahi Teknik

Insizyonlar: Meme protezlerini yerleştirmek için periareolar, inframammarian ve transaksiller insizyonlardan herhangi biri kullanılabilir. Periareolar insizyon, gelişimsel hipomastili, iyi cilt ve meme dokusu tonusu olan minimal pitozlu hastalarda ideal tercihtir. Bu yaklaşım involusyonel hipomastisi olan minimal pitozlu hastalarda da kullanılabilir. Periareolar insizyon iyi yara iyileşmesi özellikleri sergilemekte ve yakın incelemeyle bile görülmesi güç bir skar bırakmaktadır.

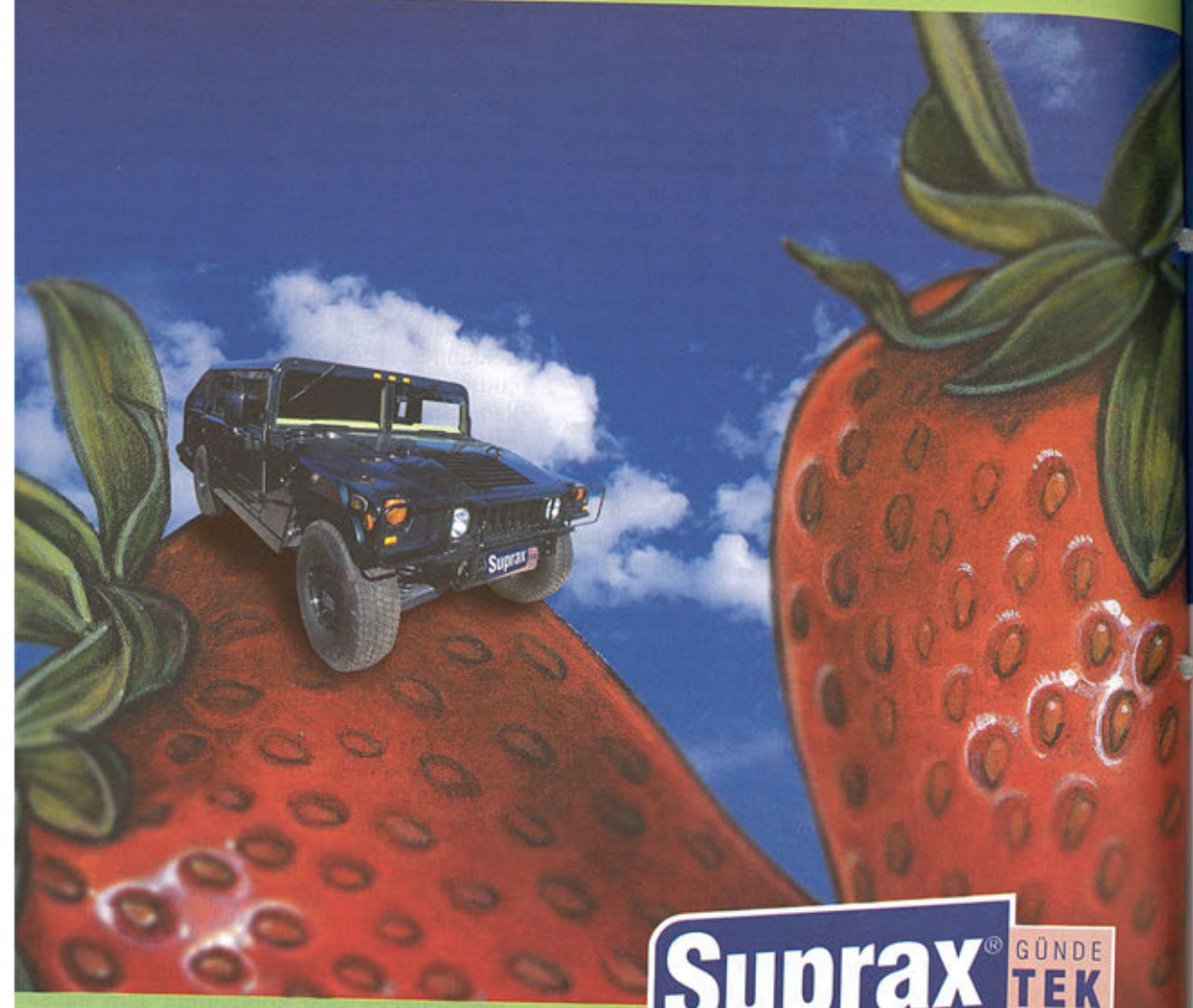
Aksiller yaklaşım meme üzerinde skar bırakmaması ve meme ucu hassasiyetini koruması bakımından avantajlı bir tekniktir. Ancak diseksiyon ve hemostaz zorlukları bu tekniğin en önemli dezavantajlarıdır. Meme ve meme başı üzerinde oluşabilecek skar konusunda aşırı hassas olan hastalar için tercih edilebilecek bir yöntemdir.

Inframammarian sulkus üzerinden yapılan insizyon ise hem meme altı hem de kas altı sahaların en iyi görülebileceği insizyondur. Hipertrofik skar eğilimi olan hastalarda bile dikkat çekmeyen bir skarla iyileşmektedir. Halen en sık kullanılan insizyon seçeneğidir.

Protez Lokalizasyonu: Meme protezleri pektoral kas altına ve meme dokusunun altına olmak üzere iki bölgeye yerleştirilmektedir. Pektoralis major kasi ile kostalar arasında açılan boşluğa yerleştirilen protezlerin, meme dokusu altına yerleştirilen protezlere göre daha az oranda kapsül kontraktürüne yol

pediyatrik enfeksiyonların tedavisinde
direncini, hasta uyumsuzluğunu,
sorununu, yüksek tedavi maliyetini

aşmak için!



Suprax® GÜNDE
TEK
DOZ
Sefiksim

“aşmak için”

Ürün Bilgisi: Suprax® pediyatrik oral süspansiyon ve tablet. Bileşimi 5ml'lik bir ölçekte 100 her tablette 400 mg sefiksim. **Farmakolojik Özellikleri:** Geniş spektrumlu, bakterisit etkili, iktamaz enzimlerine dirençli bir sefalosporindir. **Endikasyonları:** Üst solunum yolları enfeksiyonları, alt solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları. **Kullanım Şekli ve Dozu:** 6 yaş ve 12 yaşından büyük çocuklarda, günde 400 mg tek doz ya da iki eşit dozda uygulanabilir. **Yan Etkiler/Advers Etkiler:** Mide bulantısı, baş ağrısı, baş dönmesi, deri döküntüleri, kaşıntı, eklem ağrıları görülebilir. **İlaç etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler:** Bu güne kadar diğer ilaçlar arasında belirgin bir etkileşime memiştir. Benedict ya da Fehling solüsyonları ile yapılan idrar glikoz testlerinde yalancı pozitif sonuç görülebilir. **Kontrendikasyonları:** Sefalosporinlere aşırı duyarlı olan hastalarda kullanılmamalıdır. **Uyarılar/Önlemler:** Özellikle penisilin başta olmak üzere başka ilaçlara duyarlılığı testlerde dikkatli kullanılmalıdır. Zorunlu olmadıkça gebelerde kullanılmamalıdır. Böbrek işlevi olan hastalarda gereken önlemler ve doz ayarlaması yapılmalıdır. **Takdim Şekli:** 5 ml'sine 100 mg sefiksim içeren 50 ml'lik şişelerde ve her tablette 400 mg sefiksim içeren 5 tabletlik ambalajlarda. Reçete ile satılır. **Perakende Satış Fiyatı:** Suprax® 400 Tablet, 8.548,100,- TL. **Suprax® Süspansiyon:** 5.935,100,- TL. (21.04.2000 tarihli ilbarıyla) **Ruhsat no'su ve tarihi:** Suprax® Tablet: 153/87 23.11.1990 **Suprax Süspansiyon:** 153/88 23.11.1990



Suprax®

GÜNDE
TEK
DOZ

ktamaz üreten mikroorganizmalar
davide başarısızlığa yol açabilir!

Direnç Bariyerini Suprax® ile Aşın...

β -laktamaz direnci artmaktadır²

ktamaz enzimlerine dayanıklıdır.

nde tek doz uygulama kolaylığıyla hastaların tedaviye uyumunu artırır.

rhangi bir ilaç etkileşimi bildirilmemiştir.

sinlerden etkilenmez.

ek 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*, 12 (1), 75-82. **2** Sunderland R., "Cefixime vs. Co-Amoxiclav in the treatment of pediatric upper respiratory tract infections: 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 sefiksım. **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, günlük 400 mg tek doz ya da iki eşit dozda uygulanabilir. Çocuklarda günde 8 mg/kg toplam doz, bir veya iki defada verilir. **Yan Etkileri/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. **Kontrendikasyonları:** Sefalosporinlere karşı 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 sefiksım içeren 50 mL'lik şişelerde ve her şişede 400 mg sefiksım içeren 5 tabletlik blister ambalajlarda. Reçete ile satılır.

Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

Osaka, Japan

İstanbul'da temsilcisi

İstanbul'da temsilcisi

İstanbul'da temsilcisi

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

İEczacıbaşı



açtığı gösterilmiştir. Pektoral kas altındaki planda daha kolay ve kansız bir diseksiyon yapılabilir. Bu özelliklerden dolayı postoperatif dönemde hematoma, enfeksiyon ve lokal komplikasyon riskleri daha az olmaktadır. Ayrıca mammografik leğertlendirmelerde de daha az güçlükle arşlaşmaktadır.

Komplikasyonlar

Hematoma: Postoperatif dönemde hematoma görülme oranı %3 olarak bildirilmiştir (18). Hematom skini en aza indirmenin en kolay yolu operasyon sırasında hemostaza dikkat etmektir. Ayrıca hastalar perasyondan iki hafta önce hemostazi olumsuz kileyecek ilaçları kullanmayı kesmelidirler. Postoperatif dönemde meydana gelen hematoma ağrılı, şkin, sert ve palpasyonla hassas bir meme ile irakterizedir. Genel anestezi altında meme açılmalı, mostazı takiben protez geri yerleştirilmelidir. Davi edilmeyen hematomlar cilt dolaşımını olumsuz ilayebilecekleri gibi, enfeksiyon, kapsül kontraktürü post-op asimetri gibi şikayetlere de yol açabilirler).

Enfeksiyon: Meme parankimi, süt kanalları yoluyla cilt ile doğrudan bağlantılı olduğu için, meme kusundan ve meme dokusu altında açılan poşları pozitif kültür sonuçları alınabilmektedir. Postoperatif dönemde enfeksiyon görülme oranı %2.2 olarak bildirilmiştir (20). En sık görülen aerobik organa Stafilokokkus epidermidis, anaerobik organa ise Propionibacterium acne'dir (21). Enfeksiyonu engellemenin en kolay yolu korunmadır. un bir cilt temizliği, antibiyotik profilaksisi ve ırlanan poşun irrigasyonu enfeksiyon önlenmede uygulanması önerilen noktalardır.

Duyu hasarı: Meme başını inerve eden duyu lerinin hasarına bağlı duyu kayıpları postoperatif emde ortaya çıkabilecek sorunlar arasındadır. e başının duyusunu alan sinirler 3,4,5. interkostal nırlardan gelmektedir. Poş hazırlanması sırasında lacak aşırı diseksiyon sinir hasarlarına yol ilmektedir. Subpektoral plana yerleştirilen zler sonrasında sinir hasarlarının daha az olduğu ilmiştir (22-23).

Protez sönmesi ve yırtılması: Meme protezlerinin bir ömrü olduğu meme büyütme ameliyatlarını en kadınlara mutlaka hatırlatılmalıdır. Halen ılmakta olan protezlerin 10 - 15 yıllık bir ömrü ü belirtilmekle beraber daha uzun süreler ı çıkarmayan protezlere de rastlanmaktadır. n jel protezlerde % 1-6 arasında yırtılma oranı ılmıştır. Serum fizyolojik ile doldurulmuş prode de % 5-15 arasında sönme oranı olduğu edilmektedir (24-25). Meme büyütme

ameliyatlarını arzu eden hastaların yaşları 21 - 45 yaş arasında değiştiği ve uzun bir hayat beklentileri olduğu için, zaman içinde protezlerde ortaya çıkacak olan sönme ve yırtılma gibi problemlerin görülme riskleri de artmaktadır. Pektoral kas altına yerleştirilen implantlarda, kasın koruyucu etkisinden dolayı daha düşük yırtılma oranları saptanmıştır. Hasar gören silikon jel protezli hastalarda aksiller, meme veya göğüs duvan yerleşimli silikon nodülleri saptanabildiği gibi, hastalar memelerin şekillerinde, hacimlerinde ve simetrilerinde olan değişikliklerden de şikayetçi olmaktadır (26). Hastaların sadece yansında travma öyküsüne rastlanmaktadır. Memelerde ani yumuşama, ağrı veya hassasiyet de hasta şikayetleri arasındadır. Yırtılmış protezler minimal morbitideye yol açmakta, ultrasonografik inceleme ve manyetik rezonans görüntüleme ile protez kaçakları rahatlıkla teşhis edilebilmektedir (27).

İstenmeyen Etkiler

Kapsül kontraktürü: İmplantlarla meme büyütme yapılan tüm hastalarda, protezler etrafında fibröz bir kapsül oluşur. Hastaların ortalama % 40'ında ağrı, sertlik, hassasiyet ve şekil bozuklukları gibi semptomlar görülmektedir (28).

Diğer tüm değişkenler sabit tutulduğu zaman serum fizyolojik ile doldurulmuş implantların silikon jel ile doldurulanlara oranla, pürüzlü yüzeyli implantların da düz yüzeyli oranla daha az kapsül kontraktürüne yol açtığı kabul edilmektedir (29-30). Poliüretan kaplı protezlerde ise, % 1-2 gibi oranlarda kapsül kontraktürü geliştiği rapor edilmiştir (4-6). Ayrıca pektoral kas altına yerleştirilen protezlerin, meme altına yerleştirilenlere oranla daha az kapsül kontraktürüne yol açtığı da bilinmektedir.

Kapsül kontraktürlerinin sebebi tam olarak bilinmemekle beraber enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz olmak üzere iki teori ortaya atılmıştır.

Non-enfeksiyöz teoriye göre kapsül oluşumunu başlatan faktör silikonun kendisidir. Protezin dış kaplamasını oluşturan silikon elastomerden parçacıkların kopabildiği bilinmektedir. Buna ek olarak silikon elastomer membranın yarı geçirgen özelliğinden dolayı silikon jel polimerlerinin membranı geçerek etraf dokularda yerleştiği de gösterilmiştir (31). Silikon elastomerden geçerek etraf dokulara yerleşen silikon parçacıklarının kapsülü kalınlaştırdığı iddia edilmektedir.

Kapsül kontraktürü gelişen hastalarda myofibroblast popülasyonunun, kontraktür gelişmeyenlere oranla daha fazla olduğu gösterilmiştir (33). Ancak kapsül kontraktürünün tek sebebinin myofibroblastlar olduğu veya protez etrafına yerleşen silikonun kapsül kontraktürüne yol açtığı her çalışmada kesin olarak ispatlanabilmiş değildir (32).

Hipertrofik skar hipotezine dayanan kapsül gelişiminin önlenmesi için yapılan çalışmalar arasında da çözünmeyen bir steroid olan triamsinolonun kullanımı tariflenmiştir. Ameliyat sırasında açılan poşa yerleştirilen triamsinolonun, postoperatif önemde meme sertliğini önemli oranda azalttığı, ancak postoperatif dönemde protez poşunun alt kısmında göllenen triamsinolonun, inframammarian okullarda incelemeye yol açtığı gösterilmiştir (34). Protez kapsülünden geçebilen metilprednisolonun, 0 mg.'dan az dozda, protez içine yerleştirilmesi sonrasında meme dokularında inceleme olmadan, kapsül kontraktürlerinde belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (35). Bu bilgilere rağmen, günümüzde meme protezlerinin ilaç salınım sistemleri olarak kullanılması önerilmemektedir.

Hipertrofik skar hipotezine dayanan kapsül gelişiminin önlenmesi için kullanılan diğer bir yöntem de hastaların günlük masajlarla mümkün olduğunca geniş bir kapsül elde etmeye çalışmalarıdır (36). Masajın operasyon sonrası ilk birkaç gün içinde başlaması önerilmektedir. Silikon protez uygulanan hastalarda şiddetli masaj sonrasında, silikon jelin protez dışına çıkmasında bir artış olabileceği göz önüne alınarak, aşırı masaj uygulamalarından kaçınılmalıdır.

Meme protezleri etrafında oluşan kapsül kontraktürlerinin etyolojisinde ileri sürülen diğer hipotez ise subklinik enfeksiyonların kontraktür sebebi olduğudur (37). Meme kanallarında bulunan Staphylococcus epidermidis, meme altına açılan protez poşlarının % 80'inden izole edilmiştir. Meme altına yerleştirilecek protezlerin poşlarının bacitrasin, % 5'lik povidon iyod, sefalotin gibi antimikrobial ajanlarla irrigasyonun kapsül kontraktürlerini önemli oranlarda azalttığı gösterilmiştir. Sistemik antibiyotik uygulamalarının ise kapsül kontraktürlerini azaltmakta etkili olmadığı belirtilmektedir.

Kapsül kontraktürleri 1978'de Baker tarafından önerilen sınıflamaya göre değerlendirilmektedir.

- Grade I: Palpe edilen veya gözle görülebilen kapsül yok. Meme opere olmamış bir meme kadar yumuşak.
- Grade II: Normal görünümlü meme ancak palpe edilen minimal sertlik mevcut.
- Grade III: Meme sınırlarında görülebilen distorsiyon ile beraber palpe edilebilen orta dereceli sertlik
- Grade IV: Görülebilen belirgin distorsiyonla beraber palpasyonla aşırı dereceli sertlik. Memede ağrı, soğukluk, sertlik mevcut.

Kapsül kontraktürlerinin tedavisinde açık kapsülotomi ile skorlama, kısmi veya total kapsülektomi gibi teknikler kullanılmaktadır. Açık kapsülotomiye ek olarak eğer düz yüzeyle bir protez kullanılmışsa bunu pürüzlü yüzeyle protezlerle değiştirmek ve protez poşunun değiştirilmesi de (meme altı - kas altı) elde edilecek sonuçları olumlu yönde etkilemektedir.

Protezli memenin radyolojik değerlendirilmesi:

Silikon jel protezlerin meme kanseri oluşumuna sebep olmadıkları çeşitli epidemiyolojik ve biokimyasal çalışmalarla gösterilmiştir. Kırk yaş altı kadınlarda yapılan bir çalışmada, meme protezi uygulanan hasta grubunda, aynı yaş grubunda beklenilenden daha düşük insidansda meme kanserine rastlanmıştır (38). Ancak silikon meme protezinin memenin radyolojik değerlendirmesini etkileyip etkilemediği hala tartışılan bir konudur. Meme protezi uygulanan 3111 kadında yapılan bir çalışmada, konvansiyonel mammografi ile değerlendirilen kadınlarda meme kanserinin teşhisinde herhangi bir gecikme olmadığı gösterilmiştir (39).

Mammografi, meme kanserinin teşhisinde en etkili radyolojik değerlendirme yöntemi olmakla beraber, hastaların kendi kendilerini muayene etmelerinin meme kanserinin teşhisinde daha etkili bir yöntem olduğu kabul edilmektedir. Kendilerini kontrol eden hastalarda rastlanan meme kanseri lezyonlarının daha küçük, lenf nodu sayılarının da daha az olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir. Standart mammografi (kraniokaudal ve mediolateral oblik) açılarıyla yapılan çekimlerde silikon jel implantların, meme dokusunun % 22 ile % 83'lük bir kısmını gölgeledikleri belirtilmiştir (40). Meme protezinin gölgelediği meme hacminin azaltılması için anterior meme kompresyonu ve 90°'lik açıyla çekilen ek bir mediolateral grafi gibi modifikasyonlar önerilmektedir (41).

Yapılan çeşitli modifikasyonlara rağmen mammografi ile protezli bir memenin tümünün görüntülenmesi mümkün olmamaktadır. Serum fizyolojik ile doldurulmuş protezlerin daha radyopak olan silikon jel implantlara oranla daha iyi mammografik görüntü almaya izin verdiği tespit edilmekle beraber düşük dansiteli lezyonların ve mikrokalsifikasyonların görüntülenmesi mümkün olmamaktadır. Her ne kadar ultrasonografi 1 cm.'den küçük kitlelerin ve mikrokalsifikasyonların teşhisinde yetersiz ise de mammografide değerlendirme gücü olduğu olan meme protezli hastalarda ek bir yöntem olarak kullanılması önerilmektedir.

Meme protezlerinin meme kanserine yol açmadığı

ve mammografik olarak kanser teşhisine engel olmadığı göz önüne alınarak hastaların bilgilendirilmesinde bazı noktalara dikkat edilmelidir. Mammografik olarak meme protezli hastalarda tüm meme dokusunun görüntülenemediği için ailede meme kanseri öyküsü olan hastalar meme büyütme operasyonlarına karşı bilgilendirilmelidir. Meme büyütme operasyonu yapılacak ve yapılan hastaların aylık olarak kendi kendilerini muayene etmeleri teşvik edilmelidir. Otuz yaş üzerine meme büyütme ameliyatı uygulanacak hastalara operasyon öncesi mutlaka mammografi çekilmeli ve sonraki karşılaştırmalar için saklanmalıdır. Değerlendirme güçlüklerine karşın önerilen aralıklarda mammografik incelemelere devam edilmeli, gerekli durumlarda ek açılarda çekimler yapılmalıdır. Ultrasonografik inceleme ek bir değerlendirme yöntemi olarak akılda tutulmalı ve endikasyonu olan durumlarda biopsi yapılmaktan kaçınılmamalıdır.

Otoimmün Hastalıklar: İnsanlarda yabancı madde enjeksiyonları sonrasında bağ dokusu hastalıklarına benzer tablolar ortaya çıkması ilk olarak Japonya'da 1964 yılında bildirilmiştir (42). Meme büyütme amacıyla parafin enjeksiyonu yapılan iki hastada hipergamaglobülemi ile beraber bağ dokusu hastalıklarına benzer tablo gelişmesi ve bu tablonun ancak mastektomi sonrasında düzelmesi klinik olarak bildirilen ilk rapor olmuştur. Bu bulguların bir hayvan deneyinde de tekrarlanması sonucu, bu tablo hakkında karakteristik olan 6 madde ileri sürülmüştür.

- 1- Parafin - silikon enjeksiyonu yapılan kadınlarda otoimmün hastalığa benzer tabloların ortaya çıkması için genellikle iki yıllık bir zaman dilimi gerekmektedir.
- 2- Memeye veya vücudun diğer bir bölgesine enjekte edilen silikon veya benzeri bir madde bu tablolara yol açabilmektedir.
- 3- Enjeksiyon yapılan alanlarda ve drene oldukları lenf bezlerinde granülomlar görülmektedir.
- 4- Otoantikörler gibi serolojik anormallikler görülmektedir.
- 5- Yabancı cisimlerin çıkarılması ile bazı hastalarda semptomlar gerilemektedir.
- 6- Operasyon alanında enfeksiyon veya malignansi bulgularına rastlanmamaktadır.

Daha sonraki zaman diliminde bağ dokusu stıklarına benzer tabloların geliştiği rapor edilen gruplarının ortak noktası, bu hastalarda meme büyütme amacıyla parafin - silikon enjeksiyonu yapılmış olması idi. Silikon jel protezler ile meme büyütme ameliyatı yapılan hastalarda otoimmün bağ

dokusu hastalığı görülmesi hakkındaki ilk makale 1982'de yayımlanmıştır (43). Bu makalede yer alan 3 hastada, daha önceki yayınlardaki parafin - silikon enjekte edilen hastalarda görülen ağırlı meme kitelleri, lokal eritem, inflamasyon ve lenfadenopati gibi bulgulara rastlanmazken sistemik lupus eritematozis, Sjögren hastalığı ile beraber seyreden romatoid artrit benzeri semptomlar görülmüştür. Hastaların immünolojik incelemelerinde, yapılan cilt testleriyle silikona karşı antijenite saptanamamıştır. Protez kapsülü etrafında silikon parçacıklarını bulunabildiğinden yola çıkılarak silikon parçacıklarını fagosite eden makrofajların, silikonu immün sistem üzerinde etkili olabilen ve kollajen sentezini stimüle eden silikaya çevirebildikleri iddia edilmiştir. Bu teoriye dayanılarak silikona uzun süreli maruziyetin sistemik fibrozise ve otoimmün rahatsızlıklara yol açabileceği ileri sürülmüştür.

Bu makaleyi takip eden zaman diliminde silikon jel protez kullanan hastalarda görülen romatizmal ve otoimmün hastalıklarla ilgili çeşitli yayınlar olmakla beraber bu ilişkiyi kesin olarak gösterebilen herhangi bir çalışma yoktur. FDA tarafından 1992 yılında yapılan bir panelde, ABD'de 1 ila 2 milyon kadının silikon meme protezi kullandığı ve bunlardan 200'den azında sistemik otoimmün hastalık bulgularının rapor edildiği belirtilmiş ve bunun protezli kadınlarda görülmesi gereken otoimmün hastalık insidansından çok daha az olduğu vurgulanmıştır.

Tıbbi, dermatolojik ve romatolojik olarak otoimmün hastalıklar ve silikon jel implantlar arası herhangi bir ilişki gösterilememekle beraber 1990 yılında sadece kozmetik amaçlarla 90.000 mamoplasti yapıldığını göz önüne alan FDA, 1992 yılı başlarında silikon jel protezlerin estetik amaçlı kullanımını durdurmuştur. Nisan 1992'de FDA aşağıda belirtilen durumlar haricinde silikon jel protezlerin kullanımını engellemiştir. Bunlar:

- 1- Belirtilen tarihte doku genişletici uygulanmış ve silikon protezle meme rekonstrüksiyonu için bekleyen hastalar,
- 2- Mastektomi sonrası rekonstrüksiyon isteyen ve tek seçeneğin silikon jel protezler olduğu hastalar,
- 3- Yırtılma veya kapsül kontraktürü gibi endikasyonlarla silikon jel protezi değişmesi gereken hastalardır.

ABD'de estetik ve rekonstrüktif nedenlerle silikon jel protez kullanmak isteyen hastalar kontrollü çalışmalara dahil edilmektedirler. FDA silikon jel protezi değişmesi gereken hastalara, herhangi bir kısıtlamaya tabi olmayan, serum fizyolojik ile doldu-

ruşmuş protezleri önermektedir. Otoimmün hastalık belirtileri gösteren kişilerin bir romatolog tarafından değerlendirilmesi ve klinik veya serolojik olarak otoimmün hastalık semptomları olan hastalarda protezlerin çıkarılması tavsiye edilmekte, herhangi tıbbi sorunu ve estetik olarak şikayeti olmayan hastaların yıllık rutin muayenelerini yaptırarak takipleri önerilmektedir.

Son olarak 1999 yılında, "National Academy of Sciences"a bağlı olarak çalışan "Institute of Medicine" tarafından yayınlanan raporda da, silikon meme protezi kullanan kadınlarda kullanmayan popülasyona oranla, bağ dokusu hastalıkları ve meme kanseri gelişiminde herhangi bir fark olmadığı belirtilmiştir (44). Bu raporda aşağıdaki noktalara dikkat çekilmiştir:

Silikon meme protezleri vücutta herhangi major bir hastalığa yol açmamaktadır. Kişiler günlük yaşamlarında devamlı olarak silikona maruz kalmaktadır.

Silikon meme protezlerine bağlı otoimmün hastalık gelişmemektedir.

Silikon meme protezi kullanan kadınlarda, meme kanseri gelişme oranlarında herhangi bir artış yoktur.

İnek sütü ve bebek mamalarında anne sütündeki oranla çok daha yüksek miktarlarda silikon bulunmaktadır bu nedenle anne sütü kullanımına devam edilmelidir.

Meme implantlarına bağlı gelişen lokal komplikasyonlar olmakla beraber hayatı tehdit eden bir hastalığa rastlanmamıştır.

Implantların belli bir ömrü olduğu, risklerin zamanla arttığı ve bir çok kadının birden fazla implant kullanacağı beklenmektedir.

Uzak dokularda rastlanan silikon partiküllerinin çevrede yaygın olarak bulunan silikon ve silikon içeren ürünlere bağlı olduğu düşünülmektedir.

Yaklaşık 8 yıl boyunca şiddetli suçlamalara maruz kalan silikon meme protezlerinin kanser veya otoimmün hastalıklara yol açmadıkları ve güvenilir oldukları bilimsel olarak ispatlanmıştır. Ancak tüm implant materyallerinin insan yapısı olduğu ve zaman içinde yaşlanarak bütünlüklerini kaybedecekleri mutlaka akıldaki tutulmalı, hastaların olası problemleri hakkında yazılı olarak aydınlatılmalarına ve izinlerinin alınmasına önem gösterilmelidir.

KAYNAKLAR

1. LaTrenta GS. Breast Augmentation. Aesthetic Plastic Surgery. (Ed. Rees, T.D., LaTrenta, G.S.)'de

W.B. Saunders Company, Philadelphia, s. 1003, 1994.

2. LeVier RR, Harrison MC, Cook RR, Lane TH. What is Silicone? *Plast Reconstr Surg* 92, 163, 1993.
3. Brody GS. Silicone Technology for the Plastic Surgeon. *Clin Plast Surg* 15, 517, 1988.
4. Hester TR, Nahai F, Botswick J, Cukic JA. 5-Year Experience with Polyurethane-Covered Mammary Prostheses for Treatment of Capsular Contracture, Primary Augmentation Mammoplasty, and Breast Reconstruction. *Clin Plast Surg* 15, 569, 1988.
5. Melmed E. Polyurethane Implants: A Six Year Review of 416 patients. *Plast Reconstr Surg* 82, 285, 1988.
6. Shapiro M. Smooth vs. Rough An 8 Year Survey of Mammary Prostheses. *Plast Reconstr Surg* 84, 449, 1989.
7. Smahel J. Tissue Reactions to Breast Implants Coated With Polyurethane. *Plast Reconstr Surg* 61, 80, 1978.
8. Slade C, Peterson H. Disappearance of the Polyurethane Cover of the Ashley Natural-Y Prosthesis. *Plast Reconstr Surg* 70, 379, 1982.
9. Rigdon RH. Local Reaction to Polyurethane- A Comparative Study in the Mouse, Rat and Rabbit. *J Biomed Mater Res* 7, 79, 1973.
10. Imber G, Schwager RG, Guthrie RH, Gray GF. Fibrous Capsule Formation After Subcutaneous Implantation of Synthetic Materials in Experimental Animals. *Plast Reconstr Surg* 54, 183, 1974.
11. Lilla JA, Vistnes LM. Long-Term Study of Reactions to Various Silicone Breast Implants in Rabbits. *Plast Reconstr Surg* 57, 637, 1976.
12. Zedda S, Cirla A, Aresin G, Sala C. Occupational Type Test for the Etiological Diagnosis of Asyhma Due to Toluene Diisocyanate. *Respiration* 33, 14, 1976.
13. Pienta R, Shah M, Lebherz W, Andrews A. Correlation of Bacterial Mutagenicity and Hamster Cell Transformation With Tumorigenicity Induced by 2,4-toluenediamine. *Cancer Lett.* 3, 45, 1977.
14. Batlich C, Williams J, King R. Toxic Hydrolysis Product From A Biodegradable Foam Implant. *J Biomed Mater Res* 23, 311, 1989.
15. Edgerton MT, McClary AR. Augmentation Mammoplasty. *Plast Reconstr Surg* 21, 279, 1958.
16. Edgerton MT, Meyer E, Jacobson WE. Augmen-

- tation Mammoplasty. II Further Surgical and Psychiatric Evaluation. *Plast Reconstr Surg* 27, 279, 1961.
17. Druss R. Changes in Body Image Following Augmentation Breast Surgery. *Int J Psychonal Psychother* 2, 248, 1973.
 18. Williams JE. Experience With A Large Series of Silastic Breast Implants. *Plast Reconstr Surg* 49, 253, 1972.
 19. Hipps J, Raju D, Straith R. Influence of Some Operative and Postoperative Factors on Capsular Contracture Around Breast Prostheses. *Plast Reconstr Surg* 61, 384, 1978.
 20. Courtiss E, Goldwyn RM, Anastasi G. The Fate of Breast Implants With Infections Around Them. *Plast Reconstr Surg* 63, 812, 1979.
 21. Thornton J, Argenta L, McClatchey K, Marks M. Studies on the Endogenous Flora of Human Breast. *Ann Plast Surg* 20, 39, 1988.
 22. Tebbetts J. Transaxillary Subpectoral Augmentation Mammoplasty: Long-Term Follow-Up and Refinements. *Plast Reconstr Surg* 74, 636, 1984.
 23. Spear S, Matsuba H, Little J. The Medial Periareolar Approach to Submuscular Augmentation Mammoplasty Under Local Anesthesia. *Plast Reconstr Surg* 84, 599, 1989.
 24. Bell M. Inflatable Breast Implants. *Plast Reconstr Surg* 71, 281, 1983.
 25. McKinney P, Tresley G. Long-Term Comparison of Patients With Gel and Saline Mammary Implants. *Plast Reconstr Surg* 72, 27, 1983.
 26. Andersen B, Hawtof D, Alani H, Kapetansky D. The Diagnosis of Ruptured Breast Implants. *Plast Reconstr Surg* 84, 903, 1989.
 27. Levine R, Collins T. Definitive Diagnosis of Breast Implant Rupture by Ultrasonography. *Plast Reconstr Surg* 87, 1126, 1991.
 28. Burkhardt B, Dempsey P, Schnur P, Tofield J. Capsular Contracture: A Prospective Study of the Effect of Local Antibacterial Agents. *Plast Reconstr Surg* 77, 919, 1986.
 29. Reiffel R, Rees TD, Guy C, Aston S. A Comparison of Capsule Formation Following Breast Augmentation by Saline-Filled or Gel-Filled Implants. *Aesthetic Plast Surg* 7, 113, 1983.
 30. Ersek R. Rate and Incidence of Capsular Contracture: A Comparison of Smooth and Textured Silicone Double Lumen Breast Prosthesis. *Plast Reconstr Surg* 87, 879, 1991.
 31. Winding O. Silicon in Human Breast Tissue Surrounding Silicone Gel Prosthesis. A Scanning Electron Microscopy and Energy Dispersive X-Ray Investigation of Normal, Fibrocystic and Periprosthetic Breast Tissue. *Scand J Plast Reconstr Surg* 22, 127, 1988.
 32. Gayou R, Rudolph R. Capsular Contracture Around Silicone Mammary Prosthesis. *Ann Plast Surg* 2, 62, 1979.
 33. Rudolph R, Abraham J, Vecchione T. Myofibroblasts and Free Silicon Around Breast Implants. *Plast Reconstr Surg* 62, 185, 1978.
 34. Perrin ER. The Use of Soluble Steroids Within Inflatable Breast Prosthesis. *Plast Reconstr Surg* 57, 163, 1976.
 35. Ellenberg AH. Marked Thinning of the Breast Skin Flaps After Insertion of Implants Containing Triamcinalone. *Plast Reconstr Surg* 60, 755, 1977.
 36. Vinnik CA. Spherical Contracture of Fibrous Capsules Around Breast Implants. Prevention and Treatment. *Plast Reconstr Surg* 58, 555, 1976.
 37. Burkhardt B, Fried M, Schnur P, Tofield J. Capsules, Infection and Intraluminal Antibiotics. *Plast Reconstr Surg* 68, 43, 1981.
 38. Deapen M, Pike M, Casagrande J, Brody G. The Relationship Between Breast Cancer and Augmentation Mammoplasty: An Epidemiologic Study. *Plast Reconstr Surg* 77, 361, 1986.
 39. Brody G. The Effect of Breast Implants on the Radiographic Detection of Microcalcification and Soft Tissue Masses. *Plast Reconstr Surg* 84, 779, 1989.
 40. Hayes H, Vandergrift J, Diner W. Mammography and Breast Implants. *Plast Reconstr Surg* 82, 1, 1988.
 41. Eklund G, Busby R, Miller S, Job J. Improved Imaging of the Augmented Breast. *Am J Radiol* 151, 433, 1988.
 42. Miyoshi K, Miyamura T, Kobayashi Y. Hypergammaglobulinemia by Prolonged Adjuvancity in Man. Disorders Developed After Augmentation Mammoplasty. *Jpn Med J* 9, 2122, 1964.
 43. Van Nunen S, Gatenby P, Basten A. Post-mammoplasty Connective Tissue Disease. *Arthritis Rheum* 25, 694, 1982.
 44. Rohrich RJ. Safety of Silicone Breast Implants: Scientific Validation / Vindication at Last. *Plast Reconstr Surg* 104, 1786, 1999.

Çocukluk çağı göz sorunlarında erken tanı

Dr. E. Cumhuri Şener

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Doçenti

Görme sistemi oldukça karmaşık bir ağ olup işlevi için her bir elemanın optimum düzeyde çalışması gerekmektedir. Bu sistemin olgunlaşması yenidoğan döneminden sonra da devam etmektedir. Örnek vermek gerekirse gözün optik ortamları olan kornea ve lens bir yaşına kadar, göz hacmi üç yaşına kadar, makula altı aya kadar, optik sinir ve görme yolları iki aya kadar önemli ölçüde gelişmeye devam ederler (1-3). Bu süreç esnasında görüntünün beyne iletilmesine engel olacak herhangi bir neden, zamanında düzeltilmediği takdirde görme sisteminde kalıcı organizasyon bozukluklarına yol açabilecektir. Nöral sistemin plastik dönemi olarak adlandırılabilen bu kritik dönemin süresi hakkında kesin bir bilgi yoktur. Ancak erken müdahalenin getireceği yararlar kanıtlanmıştır. Bu nedenle bebeklik ve çocukluk döneminde ortaya çıkabilecek göz ve görme sorunlarının erken tanısı ve düzeltilmesi kritik önem taşımaktadır (4).

Çocuklarda Görmenin Değerlendirilmesi ve Tarama Testleri:

Bebekler, anne ile ilk göz temasını ikinci aydan itibaren kurmaya başlar. Dördüncü aydan itibaren göz teması belirgindir ve orta boyda cisimleri takip edebilirler. Değişik ölçüm yöntemlerine göre farklı sonuçlar alınmakla birlikte, çocuğun altıncı aydan itibaren erişkin düzeyine yakın bir görme keskinliğine kavuştuğu söylenebilir (3).

Kliniklerde görme keskinliğini ölçmek için değişik yöntemlerden yararlanılır. İki göz arasındaki farkın gösterilebilmesi için her bir göz ayrı ayrı test edilebilir. Kullanılabilecek en basit kalitatif yöntem opto-kinetik nistagmustur. Bu amaçla yüksek kontrasta sahip vertikal çubuklu deseni olan bir bez parçası gözün önünde horizontal düzlemde hızlıca hareket

ettirilir. Görmesi olan bireylerde bu hareket gözlerde nistagmusa yol açmaktadır.

Değişik toplum istatistiklerinde ambliyopi ve veya şaşılık %1-4 oranında rapor edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü raporlarında iki taraflı körlük yapan hastalıklar yer almaktadır. Tek taraflı körlükler yönünden bakıldığında ambliyopi en önemli yerli tutmaktadır. Bu nedenle, ambliyopi için tarama programlarına gereksinim duyulmuştur. Tarama programının zamanlaması yönünden ideal olanı, çocuğun nöral sisteminin henüz elastik olduğu ve yapılacak girişimle normale kavuşulabilecek erken dönemin yakalanmasıdır (5, 6).

Gelişmesi normal olup, görme ve göz hareketlerinde herhangi bir anormallik saptanmayan çocukların tarama amaçlı ilk kez muayene edilmesi gereken yaş, değişik ülkelerde mevcut sosyo-ekonomik yapıya göre ayarlanmıştır. Bu amaçla örneğin İskandinav ülkelerinde sözel iletişimin kurulabildiği en erken dönem olan üç yaş grubunda göz taraması tamamlanmaktadır. Ülkemizde ilkökul çağında yapılan bölgesel çalışmaların, en kısa zamanda yaygınlaştırılarak, en azından anaokul öncesi döneme çekilmesi gerekmektedir.

Tarama amacıyla kullanılacak testler yaş gruplarına göre değişir. Anaokul ve ilkökul çağında yapılan testlerde E eşeli görmeyi ölçmek için, Titmus sinek testi ise binoküler görmenin mevcut olduğunu göstermek, dolayısıyla şaşılık olmadığını test etmek için kullanılabilir.

3-5 yaş grubunda görme için Lea veya Allen kartları, şaşılık ve binoküler görme için Worth 4 nokta testi kullanılabilir. 0-3 yaş arası dönemde güvenilir tarama testleri için henüz fikir birliği yoktur. Önemli olan nokta, bir oftalmolog tarafından özel yöntemlerle görme her yaşta kalitatif ve kantitatif

ak değerlendirebilmektedir (7).

Optik Ortam Saydamlığının Değerlendirilmesi:

Göze gelen ışınların kornea, aköz hümmör, lens vitreustan geçerek retina ulaşması gerekmektedir. Yukarıda sayılan optik ortamların her birinin şaşılık uyarının yeterince işlenebilmesi için çok önemlidir. Bebek ve çocuklarda bu amaçla çok basit test kullanılabilir; "kırmızı yansıma testi". Bu test çok tipik bir örneği, çekilen aile fotoğraflarında illadan gelen parlak kırmızı yansımadır. Bu yansımanın varlığı ve iki göz arasındaki simetrisi k ortamların saydamlığını gösteren önemli bir bulgudur. Klinik koşullarında bu yansıma en güzel ışık oftalmoskopla izlenebilir. Bu amaçla bebeğin önüne yaklaşık 1 metreden oftalmoskop yardımıyla ışık tutulur. Burada çocuğun gözünden elde edilen kırmızı yansımanın simetrisi önemli bulgudur. Yansıyan kırmızı renkte bir sorun varsa; ışık kaynağı ve büyüteç yardımıyla korneanın ve vitreusun saydamlığının değerlendirilmesi mümkündür. Korneadaki opasiteler, ön kamaradaki katarakt veya iltihabi reaksiyon bu yöntemle değerlendirilebilir. Lens veya vitreusta mevcut olan opasiteler ise oftalmoskop ile fundus muayenesi sırasında görülebilir. Fundus muayenesinin rahat yapılması için geniş kapsamlı olarak yapılabilmesi için pupillanın dilatasyonu akolojik olarak büyütülmesi gerekebilir. Bu amaçla kontrendikasyon yoksa 1 damla %2.5 fenil- etanamin, %0.5 siklopentolat veya %0.5 tropikamid kullanılabilir.

Çocuklarda Şaşılık ve Göz Hareketlerinin Değerlendirilmesi:

Şaşılık, görme eksenlerinin paralellüğünün yitirildiği bir durumdur. Ambliyopi ve derinlik hissinin kaybolmasına neden olduğu için çocuklarda erken tanı ve müdahalesi önemlidir. Şaşılığın değerlendirilmesi için gerekli muayene örtme testi (8). Örtme testi hastadan yakında ince detayları olan bir nesneyi bakması istenir. Hastanın bir gözü kapatılırken diğer gözünde cismi görebilmek için toparlanma refleksi olması şaşılık olduğunu gösterir. Bu testi yapmak için yeterli hasta uyumu ve tecrübe gerekmektedir. Diğer bir yöntem olarak korneadan yansıma testi (Hirschberg testi) uygulanabilir. Örtme testi kadar değerli bir test olmamakla birlikte şaşılıkların saptanmasında kullanılabilir. Normal kişilerde burun hizasından yaklaşık 30 cm uzakta tutulan bir ışık kaynağı, pupillaların tam

ortasından veya hafifçe nasaldan geri yansır. Şaşılık olan olgularda ışığın yansıdığı nokta asimetriktir. Şaşılık muayenesinin hasta sadece karşıya düz bakarken yapılması yeterli değildir. Üç, dört ve altıncı kranial sinir paralizileri ve restriksiyona yol açan diğer sorunlar da göz hareketlerinde paralellüğün bozulmasına neden olabilirler. Bu nedenle göz hareketleri tek tek ve her iki göz birarada sağa, sola, yukarı, aşağı ve oblik eksenlerde incelenmelidir.

Akkiz gelişen şaşılıklarda temel yakınma çift görme ve anormal baş pozisyonudur. Uzun süren veya konjenital şaşılıklarda supresyon nedeniyle bu yakınmalara rastlanmaz.

Göz hareketleri ve şaşılık muayenesi bebek 3 aylık olduktan sonra rahatlıkla yapılabilir. Şaşılık mevcudiyetinde erken girişim yapıldığı zaman binoküler görmenin kazanımı söz konusu olabilir. Bu nedenle şaşılıktan şüphelenildiği takdirde hastanın mümkün olan en kısa zamanda muayene ve tedavi edilmesi gerekmektedir.

Çocuklarda Acil Göz Sorunları: Ne Zaman Refere Edilmeli?

Acil göz sorunlarının temel semptomatolojisi görme azalması, hiperemi, ağrı, batma, çapaklanma, blefarospazm ve sulanmadır. Çocuğun görmesini kalıcı olarak bozabilecek bir patolojinin saptanması için bu semptomatolojide ayırıcı tanı kritik değer taşımaktadır (9).

1. Görme azalması; hangi nedenle olursa olsun derhal bir göz hekimi tarafından incelenmelidir.
2. Hiperemi, batma, blefarospazm ve refleks lakrimasyon; 5. sinir uçlarının tahriş olması nedeniyle ortaya çıkar ve kornea inflamasyonuna yani keratite işaret eder. Keratit, kornea körlüğüne yol açabileceği için acil müdahalesi gereken bir durumdur.
3. Çapaklanma; genellikle konjunktiva veya göz yaşı kesesi enfeksiyonuna bağlı olarak gelişir. Çapak çok yoğun, pürülan veya beraberinde keratit semptomları varsa hastanın acilen bir göz hekimi tarafından değerlendirilmesi gerekmektedir.
4. Ağrı; kornea, silier cisim, optik sinir veya orbita dokularının inflamasyonu ile ortaya çıkabilir. Ağrıya eşlik eden diğer semptomlar ve klinik muayene bulguları ayırıcı tanı için gereklidir.
5. Hiperemi; konjunktivit, keratit, üveit veya akut glokom krizinde görülebilir. İlginç olarak, juvenil romatoid artritle birlikte olan uveitte göz oldukça

veyaz ve sakindir. Böyle bir durumda hasta düzenli olarak göz muayenesi olmadığı takdirde görmesini ani olarak veya tedricen yitirebilir.

Travma:

Göz küresi yaklaşık 2.5 cm çapında olup çevre gelen ışık enerjisi halindeki bilgiyi işleyebilmek için çok hassas bir optik sistem ve sinir ağı ile donatılmıştır. Gözün temel optik fonksiyonları gözün önünde yer alan kornea (camsı tabaka) ve iris düzlemlerinin arkasında yer alan lens (mercek) ile sağlanmaktadır. Bu sayede ışık retinaya (ağ tabaka) iletilmektedir. Işık enerjisini elektriksel uyarıya dönüştüren olaylar retinada gerçekleşmekte ve bu işlemler görme siniri ile beynin görsel bölümüne iletilerek görsel algılamaya yol açmaktadır. Buradaki hassas dengenin korunabilmesi için her bir hücre katmanının işlevsel olması çok kritiktir. Herhangi bir travma durumunda bu yapıya çıkan doku eksikliği, vücudun kendini tamir etme kapasitesi içinde yenilenebilmekte fakat eski işlevsel kapasitesine kavuşması her zaman mümkün değildir. Bu noktada uygun ilk yardım ve cerrahi girişim ile organizmanın işlevsel kapasitesine katkıda bulunmak gerekmektedir.

Göz travmaları genel olarak kimyasal, delici ve mekanik göz yaralanmaları olarak sınıflandırılabilir (10).

a) Kimyasal Travma

Asit ve alkali içeren kimyasal maddeler tarafından meydana gelen göz travmasında acil ve etkin bir ilk yardım ile kaçınılmaz körlüğü önlemek mümkün değildir. Bu tür kazalar endüstriyel ürünlerle karşılaşılacağı gibi çoğunlukla günlük hayatta da maruz kalınabilen kireç badanası, tuz ruhu, amonyaklı temizlik malzemeleri, yapıştırıcılar ve çözücüler ile karşılaşmaktadır. Meydana gelen travmanın ciddiyeti kimyasal maddenin şiddeti ve göze temas süresiyle ilişkilidir. Böyle bir travmada çoğu zaman bu etkilerle ilgili sağlıklı bilgi alınmaz. Yapılması gereken en önemli girişim derhal gözün içilebilecek temizlikle yıkama ile yaklaşık yarım saat yıkanmasıdır. Sonra hasta bir göz hekimine ulaştırılmalıdır. Bu tip bir ilkyardım için sağlık personeline gereksinim yoktur ve gözün yıkanmasında vakit kaybedildiği takdirde hastanın körlük kalma riski artacaktır.

Kimyasal travmada hasta ileri derecede batma, kızamık, ağrı nedeniyle kapaklarını açamamaktan yakınır. Bu şikayetler yüzey dokularının iyileşmesine paralel olarak tedrici olarak düzelebilir.

b) Mekanik Travma

Mekanik yaralanmalara oyun esnasında, trafik veya spor kazalarında sıkça rastlanabilmektedir. Kapaklar ve gözyaşı film tabakası göz küresini dış etkenlerden koruyan ilk engellerdir. Göz küresinin ön yüzeyini ilgilendiren travmalarda sinir uçlarının tahriş olması durumunda hasta ileri derecede batma hissi ve ağrı nedeniyle kapaklarını açmakta güçlük çeker. Örneğin buna neden olan durum kapakların içine sıkışmış fakat gözün delinmesine yol açmayan bir yabancı cisim ise temiz bir kağıt mendil yardımıyla çıkarılması hastanın rahatlamasını sağlayacaktır. Bunun dışında kalan daha şiddetli mekanik darbelerde hasta aynı zamanda görmesinin azalmasından ve veya çift görmeden yakınır.

Mekanik travmaya maruz kalan bir gözde genellikle kapakların ileri derecede şiş olması ve ağrı nedeniyle hasta defans yapar. Böyle bir hastada göz küresinin delinip delinmediğine karar verecek kadar detaylı bir gözlem ve muayeneyi sadece göz hekimi yapmalıdır. Bu hastaya yapılacak ilk yardım, yaralanan sahanın temiz bir gazlı bez veya pamuk ile örtülmesi ve yaralının derhal bir göz hekimine ulaşmasının sağlanması olacaktır. Uzman olmayan bir kişi tarafından yapılacak gereksiz manevralar muhtemel delinmiş bir gözün içeriğinin dışarıya boşalması ile sonuçlanabilir. Gözün delindiği bir yaralanmada uygun mikrocerrahi tekniklerle gözün eski fonksiyonlarını kazanacak şekilde tamir edilmesi mümkün olabilmektedir. Bu tür hassas cerrahi girişimlerin başına ulaşabilmesi için göz dokularının ilk yardım sırasında daha fazla zarar görmemesinin sağlanması çok kritik bir yaklaşımdır. Bu nedenle yaralı göz steril bir koruma ile baskı yapmadan kapatılmalı, hasta oral almamalı ve kusmayı önlemek için parenteral antiemetik yapılmalıdır. Bunları takiben hasta derhal bir mikrocerrahi yapılabilecek bir merkeze sevk edilmelidir.

Künt travmada orbita duvarlarından optik sinir ve oksipital kortekse kadar tüm göz ve görme yolları yaralanabilir. Bu durumun detaylı analizi mümkün olan en kısa sürede bir göz hekimi tarafından yapılmalıdır.

Prematurite ve Göz:

Genel olarak prematür bebeklerin ciddi bir göz sorunu olma olasılığı normal topluma göre en az 10 kat daha fazladır (11). Ülkemizde yenidoğan birimlerinde verilen bakım kalitesinin artmasıyla birlikte son yıllarda prematür popülasyonda önemli bir artış olmaktadır.

Prematüre bebekler retinopati gelişmesi olasılığına karşı doğumdan sonra 4-6. haftada pediatrik oftalmolog veya retina uzmanı tarafından muayene edilmelidir. Prematüre retinopatisi yönünden en yüksek risk grubunu 1500 gr.'ın altında doğum ağırlığı olan ve veya 32 haftadan önce doğan ve veya genel durumu bozuk olup immatür olan bebekler oluşturmaktadır. Prematüre retinopatisi en sık postkonsepsiyonel 34-36. haftada gelişmektedir. Bebeğin takip sıklığı ve tedavi indikasyonu oftalmolog tarafından konulur.

Prematür bebeklerde retinopati gelişmese de normal popülasyona göre çok daha sık olarak yüksek refraksiyon kusurları, ambliyopi ve şaşılık görülmektedir. Bu nedenle prematür bebeklerin doğumdan sonra 3-6 ay, 12-18 ay, 3 yaş ve okul öncesinde göz muayenesi olmaları önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Gonzales L, Dweck HS. Eye of the newborn: a neonatologist's perspective. In: *The Eye in Infancy*. Isenberg SJ (ed). St. Louis, Mosby 1994: 1-8.
2. Isenberg SJ. Physical and refractive characteristics of the eye at birth and during infancy. In: *The Eye in Infancy*. Isenberg SJ (ed). St. Louis, Mosby 1994: 36-51.
3. Tychsen LY. Development of vision. In: *The Eye in Infancy*. Isenberg SJ (ed). St. Louis, Mosby 1994: 121-31.
4. Simons K. *Early Visual Development Normal and Abnormal*. New York, Oxford University Press, 1993.
5. France TD. Amblyopia. In: *The Eye in Infancy*. Isenberg SJ (ed). St. Louis, Mosby 1994: 99-106.
6. Von Noorden GK. *Binocular Vision and Ocular Motility*. 5th ed. St. Louis, Mosby, 1996.
7. Friendly DS. Clinical application of infant vision testing. In: *The Eye in Infancy*. Isenberg SJ (ed). St. Louis, Mosby 1994: 174-79.
8. Sanaç AŞ. *Şaşılık*. Ankara, Pelin Ofset, 1991.
9. Taylor D. *Pediatric Ophthalmology*. Boston, Blackwell, 1990.
10. Shingleton BJ, Hersh PS, Kenyon KR. *Eye Trauma*. St. Louis, Mosby, 1991.
11. Flynn JT, Tasman W. *Retinopathy of Prematurity: A Clinician's Guide*. New York, Springer-Verlag, 1992.

Klinik mikolojide gelişmeler: Genel bakış

Dr. Sevtap Arıkan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Doçenti

Mantar enfeksiyonları (mikozlar), hekimlerin çok eski çağlardan beri karşılaştıkları bir hastalık grubudur. Bilinen ilk mantar enfeksiyonu, M. Ö. 2000'li yıllarda Hindistan'da saptanmış bir miçetom olgusu iken, doğada bulunan mantarların insan ve hayvanlarda enfeksiyonlara yol açabileceği ilk kez 1546 yılında anlaşılmıştır. Maya mantarlarının 1679'da Leeuwenhook tarafından mikroskopik olarak incelenmesini takiben insanlarda sıklıkla enfeksiyon etkeni olan mantarlar günümüze dek tanımlanmış ve isimlendirilmiştir (1). Görüldüğü gibi klinik mikoloji, yeni ortaya çıkmış bir bilim dalı değildir. Ancak, çeşitli nedenlere bağlı olarak özellikle son 10 yıl içinde büyük önem kazanmıştır. Bu alanda ortaya çıkan gelişmeler, bir yandan mantar enfeksiyonlarının görülme sıklığını artırırken, öte yandan tanı ve tedavi konusunda önemli yenilikleri gündeme getirmiştir.

Bu yazıda gözden geçirilecek olan, klinik mikoloji ve mikozlara ilişkin başlıca gelişmeler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Mantar enfeksiyonlarının görülme sıklığının ve invaziv mikoz olgularının artması

Yüzeyel mikozlar, mantar enfeksiyonları içerisinde en eskiden beri bilinen ve en iyi tanınan enfeksiyonlardır. Bu enfeksiyonlar, bağışıklık sistemi normal fonksiyon gören kişilerde de sıklıkla gelişmektedir (2). Son 10, hatta 20 yılın içerisinde, yüzeyel mikozlar belirli sıklıkta görülmeye devam ederken, sistemik seyreden fırsatçı mantar enfeksiyonlarında dikkate değer bir artış meydana gelmiştir (3, 4). Bunun en önemli nedeni, çeşitli faktörlere bağlı olarak (transplantasyon hastaları, AIDS, kanserli olgularda kemoterapötik ajanlarla tedavi...) immün sistemi baskılanan hasta popülasyonundaki artıştır. Bir yandan invaziv mikozlar

eskiye oranla çok daha sık karşımıza çıkarken, öte yandan sağlıklı kişilerin yanısıra immün sistemi baskılanmış olgularda da yüzeysel mikozlar önemli bir morbidite nedeni olmakta ve kronik ya da rekürren seyretmektedir (5).

İnsanlarda enfeksiyonlara neden olan patojen mantar türleri

Doğada bulunan bir milyonun üzerindeki mantar türü içerisinde, insan, hayvan ve bitkilerde hastalık yapanların sayısı yaklaşık 400'dür. İnsanlarda sıklıkla (%90'nın üzerinde) enfeksiyon etkeni olanların sayısı ise 10-12 civarındadır. Bu rakamlar, mikoloji laboratuvarlarında klinik örneklerden izole edilen mantar türlerinin sayısının, toplam tür sayısına oranla çok düşük olduğunu göstermektedir. Ancak, immün sistemi baskılanmış hasta sayısındaki artış, sadece mantar enfeksiyonlarının insidansında artışa yol açmamış, aynı zamanda enfeksiyon etkeni olan mantarların çeşitliliğini de artırmıştır. Bugün, doğada bulunan hemen her tür mantarın insanda fırsatçı patojen olma özelliği taşıdığını biliyoruz. Eskiden beri enfeksiyon etkeni olarak sıklıkla izole edilen dermatofitler (*Microsporum*, *Epidermophyton* ve *Trichophyton* türleri), *Candida*, *Aspergillus*, *Mucor* türleri ve *Cryptococcus neoformans* hala ilk sıralarda yer almaktadır (6). Bazı mantarlar ise son yıllarda patojen olarak izole edilmeye başlamış ya da izolasyon sıklıklarında önemli bir artış meydana gelmiştir. Bunlara örnek olarak, *non-albicans Candida* türleri (*C. krusei*, *C. glabrata*, *C. lusitaniae* ve diğerleri), *Trichosporon* ve *Fusarium* cinsi mantarlar sayılabilir (7-12).

Yakın zamanda, ülkemizde olası enfeksiyon etkeni olarak saptanabilecek yeni bir mantar türüyle ilgili bulgular elde edilmiştir. Ülkemizin coğrafi konumu nedeniyle bugüne dek önem taşımadığı

TABLO 1. Klinik mikoloji ve mikozlara ilişkin yenilikler ve gelişmeler

MANTAR ENFEKSİYONLARI	GÜNCEL DURUM
Görülme sıklığı ve türü	İmmün sistemi baskılanmış hasta sayısındaki artışa paralel olarak mevcut yüzeysel mikozların yanısıra invaziv mikozların ortaya çıkışı ve artışı
Etkeni	Geçmişte insanlarda enfeksiyon etkeni olarak rastlanmayan mantar türlerinin etken olarak saptanması
Tanısı	Direk mikroskopi ve kültür yöntemlerine ek olarak hızlı sonuç veren serolojik ve moleküler yöntemlerin geliştirilmesi
Tedavisi	
Direnç sorunu	Enfeksiyon etkeni mantarlarda, mevcut antifungal ilaçlara primer ve kazanılmış direncin ortaya çıkışı
Direncin in vitro saptanması	Klinik yanıtı yansıtabilecek in vitro antifungal duyarlılık testlerinin geliştirilmesi ve standardizasyonu
Antifungal ilaçlar	Yeni ve sistemik etkili antifungal ilaçların klinik kullanıma girişi

düşünülen ve gerçek sistemik mikoz etkenlerinden birisi olan *Histoplasma capsulatum*, Manisa antik kenti Bin tepeler 89 Tümülüsü'ndeki kazı çalışmaları sırasında ele geçirilen odun örneklerinden izole edilmiştir. Bu bulgu, ülkemizde de histoplazmozis olgularının görülebileceğini ve önem taşıyabileceğini düşündürmektedir (13).

Mantar enfeksiyonlarının tanısında serolojik yöntemlerin kullanılması

Serolojik yöntemler, en basit şekliyle, serumda ya da vücut sıvılarında antijen veya antikor varlığını göstermeyi amaçlayan tanısız testlerdir. Bu testler, özellikle viral enfeksiyonların tanısında yaygın olarak kullanılırken, sistemik seyreden mantar enfeksiyonlarının, özellikle fırsatçı mikozların tanısında bugüne dek hep yetersiz kalmıştır. Antikor saptamaya yönelik yöntemlerin başarısız oluşunun nedenleri, genellikle, enfeksiyonun patogenezi ve konak faktörleri ile ilintilidir. Fırsatçı mantar enfeksiyonlarının büyük bir çoğunluğu ya endojen olarak normal florada bulunan ya da ekzojen olarak

doğadan inhalasyon yoluyla konağa giren mantarın uygun konak koşullarında çoğalması sonucu gelişmektedir. Bu mantarla sağlıklı birey sürekli karşılaşmakta ancak mantar, immün sistemi baskılanmış, dolayısıyla normal antikor yanıtı da geliştiremeyebilen konakta enfeksiyon oluşturabilmektedir. Bu durumda, sözü geçen fırsatçı mikozun tanısında olası etken mantara karşı antikor yanıtının ölçülmesi, tanıya genellikle yardımcı olamamaktadır.

Klinik örneklerde mantar antijenlerinin saptanması, antikor saptanmasına kıyasla daha başarılı sonuçlar vermektedir. Kriptokokkal menenjit tanısında kullanılan en güvenilir yöntemlerden biri *C. neoformans*'ın kapsül antijeninin beyin omurilik sıvısında (BOS) ya da serumda saptanmasıdır (14). Bu test, son yıllara kadar fırsatçı mikozların tanısında kullanılan tek güvenilir serolojik yöntem olarak kalmıştır. Kısa süre önce birkaç başka serolojik testin diğer fırsatçı mikozların tanısında yararlı olabileceğine dair bazı veriler elde edilmiştir.

Bunlardan biri, invaziv aspergillozis olgularının serumunda *Aspergillus* galaktomannan antijeninin

saptanmasıdır. Bu amaçla "enzyme linked immunosorbent assay" (ELISA) yöntemiyle hastadan haftada bir ya da iki kez alınan serum örneklerindeki antijen titresi saptanmakta, seri serum örneklerinde antijen titresinde artış görülmesi invaziv aspergillozis lehine yorumlanmaktadır. Yöntemin en önemli avantajı erken tanı olanağı sağlamasıdır. Aspergillozis gibi konvansiyonel mikolojik yöntemlerle tanısı zor olan ve mortalitesi %90'lara varabilen bir enfeksiyonda erken tanının önemi tartışılmaz. Galaktomannan antijeninin tayini bazı Avrupa ülkelerinde prospektif çalışmalarda değerlendirilmiş ve umut verici sonuçlar alınmıştır. Konu ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (15, 16). *Candida* mannan antijeninin saptanması ise, invaziv kandidiyazis tanısında yardımcı olabilecek bir serolojik testtir (17-19). Bu test ile ilgili olarak da son yıllarda başarılı gelişmeler kaydedilmiştir. Mannan ve galaktomannan antijenlerinin serumdan çok kısa sürede kaybolması, testlerin yalancı negatif sonuç verme nedenlerinin başında gelmektedir. Bu dezavantajın azaltılması amacıyla, hastadan periyodik olarak örnek alınarak testlerin tekrar edilmesi gerekmektedir (20).

Serolojik testler, gerçek sistemik (endemik) mikozların (histoplazmozis, blastomikozis, koksidioidomikozis ve parakoksidioidomikozis) tanısında da kullanılmaktadır. Ancak bu enfeksiyonların ülkemiz açısından önem taşımaması nedeniyle, ilgili tartışma bu yazının kapsamı dışında bırakılmıştır.

Mantar enfeksiyonlarının tanısında moleküler yöntemlerin kullanılması

Moleküler mikrobiyolojik yöntemler son yıllarda çeşitli mikroorganizmalara bağlı gelişen enfeksiyonlarda olduğu gibi mantar enfeksiyonları ile ilgili araştırmalara da konu olmuştur. Özellikle *Candida* ve *Aspergillus* DNA'sının serum ve diğer bazı klinik örneklerde saptanmasına yönelik çalışmalar yürütülmekte, bu çalışmalarda polimeraz zincirleme tepkimesi (PCR) ile örnekte bulunması muhtemel mantarın hedef DNA'sının özgül bir bölgesinin çoğaltılması ve böylece gösterilebilmesi mümkün olmaktadır. Moleküler yöntemler, epidemiyoloji kaynağı olan suşların araştırılması ve izole edilen suşların retrospektif olarak tiplendirilmesinde de yardımcıdır. Epidemiyolojinin araştırılmasında en çok "random amplified polymorphic DNA" (RAPD) ve restriksiyon enzim analizi (REA) kullanılmakta, bazı suşlar için "southern blot" ve "pulse field gel electrophoresis" (PFGE) yöntemlerinin uygulanması da gerekmektedir. Moleküler yöntemlerin tanısasal amaçlı

kullanılmasındaki en önemli sorun kontaminasyona ya da özgül olmayan çoğaltmaya bağlı gelişen yalancı pozitifliklerdir. *Aspergillus* için, sporların çevre ortamdaki yaygınlığı düşünülürse bunun nedeni kolaylıkla anlaşılabilir. Sonuç olarak moleküler yöntemlerin şu anda mantar enfeksiyonlarının tanısında tek başına kullanılması önerilememekte, sonuçların mutlaka konvansiyonel yöntemlerle birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir (1, 21).

Antifungal ilaçlara direnç

Bakterilerde antibakteriyal ilaçlara direnç, klinik uygulamalarda morbidite ve mortalite açısından önem taşıyan yaygın bir sorundur. Mantarlarda antifungal ilaçlara direnç ise değinilen diğer gelişmelerle birlikte son yıllarda daha çok önem kazanmıştır. Bazı mantarlarda mevcut antifungal ilaçlara primer direnç gözlenir; *Trichophyton mentagrophytes* izolatlarına griseofulvinin yetersiz etkinliği (22), *Candida krusei* izolatlarının tamamında ve *Candida glabrata* suşlarının bir kısmında flukonazole direnç (4, 23); *Candida lusitanae* (4) ve *Aspergillus terreus* (24) izolatlarında amfoterisin B'ye direnç ya da *Fusarium* izolatlarında yaygın direnç gibi (25, 26). Diğer bazı mantarlarda ise uzun süreli antifungal tedaviyi takiben ortaya çıkan kazanılmış (sekonder) direnç gözlenebilir; AIDS'li olgularda yıllar süren flukonazol profilaksisini takiben *Candida albicans* izolatlarında ortaya çıkan flukonazol direnci gibi (27, 28).

In vitro ve in vivo direnç her zaman birbirine paralel olmayabilir. Antifungal duyarlılık testlerinin standardizasyonu ile ilgili çalışmalar sonucunda in vivo direnci yansıtabilecek in vitro duyarlılık testlerinin geliştirilmesi konusunda kısmen başarı sağlanabilmiştir (29, 30). Ancak, özellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda in vivo yanıtın sadece etkin mantarın tedavide kullanılan antifungal ilaca in vitro duyarlılık durumuna bağlı olmadığı, mevcut konak faktörlerinin (nötropeninin düzelmesi, kateterin çekilmesi ...) klinik yanıtı belirlemede çok önemli olduğu unutulmamalıdır.

Direncin in vitro saptanması

Invaziv mikozlu olgulardaki artışın yanısıra, bu enfeksiyonların mortalitelerinin yüksek oluşu ve direnç problemi, klinik yanıtın önceden tahmin edilmesini sağlayabilecek bir in vitro duyarlılık testinin geliştirilmesini zorunlu kılmıştır. Bakteri ve antibakteriyal ajanlar için 1960'lı yıllarda yapılan bu çalışmalar, mantarlar ve antifungal ilaçlar için 1980'li yıllarda önem kazanmaya başlamıştır. Çok merkezli

ve geniş kapsamlı çalışmalar sonucunda, 1992 yılında, "National Committee for Clinical Laboratory Standards" (NCCLS)'in antifungal duyarlılık testleri altkomitesi tarafından maya mantarları için kullanılması önerilen bir standart yöntem yayınlanmış, bunu 1997 yılında yöntemin son haline getirilişi izlemiştir (31). Kūf mantarları için de benzer şekilde bir çalışma yapılarak ilk öneriler 1998 yılında yayınlanmıştır (32). Bu yöntemler henüz ideal ve son şeklini almamıştır ve gelişmeye açıktır. Ancak, ilk kez standart duyarlılık testi yöntemlerinin geliştirilmiş olması açısından klinik mikoloji alanında çok önemli bir adımdır. Test parametreleri ve yöntemin ideal şekline kavuşturulması ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Antifungal duyarlılık testleri ile ilgili en önemli soru, mevcut standart yöntemin gerçekten klinik yanıtı yansıtmayı yansıtamadığıdır. Bu konuyla ilgili, özellikle *Candida* ve flukonazol ile yapılan çalışmalarda, in vitro test sonucu ile in vivo yanıt arasında bir korelasyon olduğunu söylemek mümkün olmuştur (33). *Aspergillus*-ittrakonazol (34) ve *C. neoformans*-flukonazol (35) için de benzer şekilde bir korelasyon olduğu saptanabilmiştir. Diğer mantar-antifungal ilaç kombinasyonları için in vitro-in vivo korelasyonun varlığını araştıran çalışmalar sürmektedir.

Yeni antifungal ilaçlar ve getirdikleri

Antifungal ilaçlar, antibakteriyal ilaçlardan farklı olarak günümüze dek sınırlı sayıda kalmıştır. Ancak, son yıllarda, hem eski ilaçların yeni formülasyonlarının ortaya çıkışı hem de yeni kimyasal bileşiklerin geliştirilmesi sonucunda antifungal tedavide oldukça dinamik bir dönem başlamıştır. Şu anda klinik kullanımda olan antifungal ilaçlar Tablo 2'de (36-38), yeni geliştirilen ilaçlar ise Tablo 3'de (38-41) özetlenmiştir.

Yeni antifungal ilaçlara gereksinim duyulmasının nedenleri çeşitlidir ve bu ilaçların geliştirilmesindeki temel amaç mevcut ilaçların dezavantajlarını ortadan kaldırmaktır:

1. *Dar etki spektrumu ve yetersiz klinik etki*: Fırsatçı mikozların etkeni olan mantar türlerinin gittikçe çeşitlenmesi eldeki antifungal ilaçların etkinliklerini daha da azaltmıştır. Bu konudaki sorun mantarların başında küfler gelmektedir. Örneğin, *Aspergillus* enfeksiyonları günümüzde fırsatçı mikoz etkenleri arasında ikinci sırada yer almakta, *Fusarium* türleri ise mortalitesi yüksek olan sistemik enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Fırsatçı kūf mantarlarına etkin olan mevcut antifungal ilaçlar amfoterisin B ve ittrakonazoldür. Ancak, her iki ilacın da etkinliği sınırlı

TABLO 2. Klinik kullanımda olan sistemik antifungal etkili ilaçlar

KİMYASAL GRUP
ANTİFUNGAL İLAÇ
POLYENLER
Amfoterisin B
Lipid içeren amfoterisin B bileşikleri
Amphotericin B lipid complex (ABLC)
Amphotericin B colloidal dispersion (ABCD)
Lipozomal amfoterisin B
AZOLLER
Ketokonazol
Flukonazol
Ittrakonazol
ANTİMETABOLİTLER
Flusitozin
ALİLAMİNLER
Terbinafin
DİĞER
Grizeofulvin

ve yetersizdir. Öte yandan, daha önce sözü edilen, azollere ya da amfoterisin B'ye dirençli *Candida* türleri için de, etki spektrumu mevcut antifungal ilaçlardan farklı olan alternatiflere gereksinim doğmuştur. Yeni antifungal ajanlardan lipozomal nistatin (42, 43), yeni azol türevleri (39) ve ekinokandinler (40) hem maya hem de bazı kūf mantarlarına karşı etkinlik sağlayabilmektedir. Ayrıca, amfoterisin B ya da bazı azollere dirençli suşlarda, ekinokandinler gibi etki mekanizması mevcut antifungal ilaçlardan farklı olan ajanlara karşı, çapraz direnç görülmemesi de önemli bir avantajdır.

2. *Toksiste*: Amfoterisin B hala sistemik mantar enfeksiyonlarının tedavisinde en çok kullanılan ilaçtır. Ancak, nefrotoksisite başta olmak üzere neden olduğu ciddi yan etkiler, hem ilacın daha yüksek dozlarda kullanılmasını engellemekte, hem de bazı olgularda tedavinin kesilmesini gerektirerek etkinliğini önemli ölçüde azaltmaktadır. Toksikite sorununu çözmek amacıyla geliştirilen, lipid içeren amfoterisin B bileşikleri (Tablo 2) bu konuda başarılı olmuştur (38). Ancak, maliyetlerinin yüksek oluşu ülkemizde ve diğer gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sorundur. Lipid içeren amfoterisin B bileşikleri tedavide ilk seçenek değildir ve mevcut ya da amfoterisin B tedavisine bağlı gelişen nefrotoksisite veya amfoterisin B ile yetersiz etkinlik gibi belirli

TABLO 3. Yeni geliştirilen sistemik antifungal etkili bileşikler

KİMYASAL GRUP

ANTİFUNGAL İLAÇ

POLYENLER

Lipozomal nistatin

AZOLLER

Vorikonazol

Posakonazol (Sch 56592)

Ravukonazol (BMS-207147; ER-30346)

EKİNOKANDİNLER

VER-002 (V-ekinokandin; LY303366)

Kaspofungin (L-743,872; MK-0991)

FK463

ANTİFUNGAL PEPTİDLER

 α -defensinler (NP-1, NP-2, NP-3a, HNP-1, HNP-2, HNP-3) β -defensinler (trakeyal antimikrobiyal peptid, protegrin 1, 2 ve 3,gallinasin 1 ve 1 α , tritriptisin, laktoferrisin)

Nikkomisin X ve Z

Polyoksin D

FR-900403

SORDARIN TÜREVLERİ

GM 191519, GM 193663, GM 211671, GM 211676, GM 222712, GM 237354

endikasyonlar varlığında uygulanmalıdır.

Lipid içeren amfoterisin B bileşiklerine benzer şekilde, yeni geliştirilen antifungal ilaçlar da, toksisite yönünden amfoterisin B'den üstündür.

3. *Selektif antifungal etkinin sağlanamaması.* Antifungal ilaçlara bağlı toksisitenin en önemli nedeni ilacın etkisinin hücre membranında bulunan ergosterol üzerine olması ve ergosterolün memeli hücrelerinde bulunan kolesterole olan benzerliğidir. Bu nedenle ortaya çıkan toksisitenin önlenemesinin yolu, hedefi mantar hücresinde bulunan ancak memeli hücrelerinde bulunmayan bir molekül olan yeni ilaçların geliştirilmesidir. Bu konuda ümit veren en önemli yeni antifungal ilaç grubu ekinokandinlerdir (40) (Tablo 3). Antifungal etkinin mantar hücre duvarının sentezinin inhibisyonu yolu ile gerçekleşmesi dolayısıyla ilacın hedefinin memeli hücrelerinde bulunmayan bir yapı olması toksisiteyi önemli ölçüde azaltmakta ve selektif antifungal etki sağlamaktadır. Benzer bir avantaj, sadece mantar hücresinde protein sentezini inhibe

eden sordarin grubu ilaçlarda da (38) (Tablo 3) mevcuttur.

Sonuç

Klinik mikoloji ve mantar enfeksiyonları, gelişmeye açık, dinamik bir dönemden geçmektedir. Bugün, çözümlenmemiş sorunlar ve henüz yanıtlanamamış soruların sayısı gözardı edilemeyecek kadar çoktur. Taniyi kolaylaştıracak yeni laboratuvar yöntemlerinin geliştirilmesi ve ilaç endüstrisindeki yenilikler, mantar enfeksiyonlarının geleceği açısından ümit vericidir.

KAYNAKLAR

1. Collier L, Balows A, Sussman M. Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 9th ed. London, Sydney, Auckland, New York: Arnold, 1998.
2. Ogawa H, Summerbell RC, Clemons KV, et al. Dermatophytes and host defence in cutaneous mycoses. Med Mycol 1998;36:166-73.

naissie E. Opportunistic mycoses in the immunocompromised host: Experience at a cancer center and review. *Clin Infect Dis* 1992;14 (Suppl. 1):S43-S53.

Vingard J. Infections due to resistant *Candida* species in patients with cancer who are receiving chemotherapy. *Clin Infect Dis* 1994;19(Suppl 1):S49-S53.

Leitzman I, Summerbell RC. The dermatophytes. *Clin Microbiol Rev* 1995;8: 240-59.

Penning D. Epidemiology and pathogenesis of systemic fungal infection in the immunocompromised host. *J Antimicrob Chemother* 1991;28 (Suppl. B):1-16.

Naissie EJ, Bodey GP, Rinaldi MG. Emerging fungal pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989;8:323-30.

Outati EI, Anaissie EJ. *Fusarium*, a significant emerging pathogen in patients with hematologic malignancy: Ten years' experience at a cancer center and implications for management. *Blood* 1997;90:999-1008.

Anderson VJ, Hirvela ER. Emerging and reemerging microbial threats. Nosocomial fungal infections. *Arch Surg* 1996;131:330-7.

Krcmery V. *Torulopsis glabrata* an emerging yeast pathogen in cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11(1):1-6.

Samaranayake YH, Samaranayake LP. *Candida krusei*: biology, epidemiology, pathogenicity and clinical manifestations of an emerging pathogen. *Med Microbiol.* 1994;41:295-310.

Walsh TJ, Melcher GP, Rinaldi MG, et al. *Trichosporon beigeli*, an emerging pathogen resistant to amphotericin B. *J Clin Microbiol* 1990;28:1616-22.

Üçel A, Kantarcıoğlu KS. Türkiye'de konak ışında elde ettiğimiz *Histoplasma capsulatum* ökeninde ayrıntılı bir çalışma. 1. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi, 4-6 Mayıs 1999, İzmir, özet no. 11, s. 243.

Anaka K, Kohno S, Miyazaki T, et al. The Eiken latex test for detection of a cryptococcal antigen in cryptococcosis. Comparison with a monoclonal antibody-based latex agglutination test, *Pastorex cryptococcus*. *Mycopathologia* 1994;127:131-4.

Penning DW. Early diagnosis of invasive aspergillosis. *Lancet* 2000;355:423-4.

Javec Z, Brinker M, de Vrieshospers HG, et al.

ELISA galactomann antigen test in hematological patients with risk of invasive aspergillosis. 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1997, Toronto, CA., abstr. no. D-170.

17. Fujita SI, Hashimoto T. Detection of serum *Candida* antigens by enzyme-linked immunosorbent assay and a latex agglutination test with anti-*Candida albicans* and anti-*Candida krusei* antibodies. *Clin Microbiol Rev* 1992;1990:32-45.

18. Reiss E, Morrison CJ. Nonculture methods for diagnosis of disseminated candidiasis. *Clin Microbiol Rev* 1993;6:311-23.

19. Mitsutake K, Miyazaki T, Tashiro T, et al. Enolase antigen, mannan antigen, Cand-Tec antigen, and β -glucan in patients with candidemia. *J Clin Microbiol* 1996;34:1918-21.

20. de Repentigny L. Serodiagnosis of candidiasis, aspergillosis, and cryptococcosis. *Clin Infect Dis* 1992;14 (Suppl. 1):S11-S22.

21. Reiss E, Tanaka K, Bruker G, et al. Molecular diagnosis and epidemiology of fungal infections. *Med Mycol* 1998;36:249-57.

22. Korting HC, Ollert M, Abeck D, The German Collaborative Dermatophyte Drug Susceptibility Study Group. Results of German multicenter study of antimicrobial susceptibilities of *Trichophyton rubrum* and *Trichophyton mentagrophytes* strains causing tinea unguium. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1206-8.

23. Hitchcock CA, Pye GW, Troke PF, Johnson EM, Warnock DW. Fluconazole resistance in *Candida glabrata*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1962-5.

24. Sutton DA, Sanche SE, Revankar SG, Fothergill AW, Rinaldi MG. In vitro amphotericin B resistance in clinical isolates of *Aspergillus terreus*, with a head-to-head comparison to voriconazole. *J Clin Microbiol* 1999;37:2343-5.

25. Anaissie EJ, Hachem R, Legrand C, Legenne P, Nelson P, Bodey GP. Lack of activity of amphotericin B in systemic murine fusarial infection. *J Infect Dis* 1992;165:1155-7.

26. Arikan S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, Nangia S, Rex JH. Microdilution susceptibility testing of amphotericin B, itraconazole, and voriconazole against clinical isolates of *Aspergillus* and *Fusarium* species. *J Clin Microbiol* 1999;37:3946-51.

27. Sanguineti A, Carmichael JK, Campbell K. Fluconazole-resistant *Candida albicans* after long-

- term suppressive therapy. Arch Intern Med 1993;153:1122-4.
35. Boken DJ, Swindells S, Rinaldi MG. Fluconazole-resistant *Candida albicans*. Clin Infect Dis 1993;17:1018-21.
36. Anaissie EJ, Karyotakis NC, Hachem R, Dignani MC, Rex JH, Paetznick V. Correlation between in vitro and in vivo activity of antifungal agents against *Candida* species. J Infect Dis 1994;170:384-9.
37. Rex JH, Pfaller MA, Galgiani JN, et al. Development of interpretive breakpoints for antifungal susceptibility testing: conceptual framework and analysis of in vitro-in vivo correlation data for fluconazole, itraconazole, and *Candida* infections. Clin Infect Dis 1997;24:235-47.
38. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; Approved standard NCCLS document M27-A. Wayne, Pa: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1997.
39. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of conidium-forming filamentous fungi; proposed standard. NCCLS document M38-P. Wayne, Pa: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1998.
40. Arikan S, Akova M, Hayran M, et al. Correlation of in vitro fluconazole susceptibility with clinical outcome for severely ill patients with oropharyngeal candidiasis. Clin Infect Dis 1998;26:903-8.
41. Denning DW, Radford SA, Oakley KL, Hall L, Johnson EM, Warnock DW. Correlation between in-vitro susceptibility testing to itraconazole and in-vivo outcome of *Aspergillus fumigatus* infection. J Antimicrob Chemother 1997;40:401-14.
42. Aller AI, Martin-Mazuelos E, Lozano F, et al. Correlation of fluconazole MICs with clinical outcome in Cryptococcal infection. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:1544-8.
43. Terrell CL, Hughes CE. Antifungal agents used for deep-seated mycotic infections. Mayo Clin Proc 1992;67:69-91.
44. Hiemenz JW, Walsh TJ. Lipid formulations of amphotericin B. J Liposome Res 1998;8:443-67.
45. Arikan S, Rex JH. New agents for treatment of systemic fungal infections. Emerging Drugs 2000;5:135-60.
46. Sheehan DJ, Hitchcock CA, Sibley CM. Current and emerging azole antifungal agents. Clin Microbiol Rev 1999;12:40-79.
47. Denning DW. Echinocandins and pneumocandins—a new antifungal class with a novel mode of action. J Antimicrob Chemotherapy 1997;40:611-4.
48. Arikan S, Rex JH. NS-718. Current Opinion in Anti-Infective Investigational Drugs Journal 2000;2:413-5.
49. Arikan S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, Gordon D, Wallace T, Rex JH. In vitro activity of liposomal nystatin compared with amphotericin B and fluconazole against clinical *Candida* isolates. 98th General Meeting of the American Society for Microbiology 1998, Atlanta, GA: abst. no. C-280.
50. Powles R, Mawhorter S, Williams T. Liposomal nystatin (Nyotran) vs. amphotericin B (Fungizone) in empiric treatment of presumed fungal infection in neutropenic patients. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1999, San Francisco, CA, abst. no. LB-4.

etik bir yükümlülük olarak hasta hakları

. Erdem Aydın

ettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
ntoloji ve Tıp Tarihi Anabilim Dalı Doçenti

Son yıllarda dünyada hasta-hekim ya da hasta-lik kurumu ilişkisi içerisinde yaygın olarak bir sta hakları" olgusu tartışılmaktadır. Hasta larından söz ettiğimizde onun kavramsal ve ulamaya dönük yönleri ile karşılaşırız. Bu- la birlikte aslında felsefi, etik, hukuki, politik, 'olojik, teknolojik vb. gibi farklı konu alanlarıyla arşı karşıya kalıyoruz. Hasta haklarının tüm 'önlere tartışmak, analiz etmek çok geniş bir şmayı gerektirmektedir. Biz burada hasta arının, etik bağlamdaki kavramsal ve uygula- laki birkaç yönünü irdelemek istiyoruz.

lk başta kısaca hak kavramına değinmek zkir. Hak nedir? şeklinde bir soru uğumuzda, bu soruyu nasıl yanıtlayabiliriz? el ve çok kısa bir tanıma göre hak "hukuk ninin kişilere tanıdığı yetkidir". Öyleyse hak, ik kurallarına dayanmaktadır. Hukuk kurallarını et koyar. Devlet ise siyasal bir varlıktır ve bir anlayışa göre bu hukuk kurallarını belirler. ukuk kuralları içerisinde devlet, kişilere belli serbesti ve özgürlükler, yani haklar tanıır. et, tanıdığı bu hakları genişletebilir ya da tabilir. Dolayısıyla bugün dünyada hak yel- sinin ülkeden ülkeye değişiklikler içerdiği nektedir. (1)

ğer yandan günümüzde uluslararası olan ya /rensel diyebileceğimiz ve ülkeden ülkeye değışmeyeceği varsayılan haklar da ımaktadır. Bu haklar "insan hakları" başlığı la anılmaktadır. İnsan hakları devletlerin iç hukuku içerisindeki, az önce söylediğimiz sti ve özgürlüklerden farklı niteliktedir. Hatta rının bir kısmı serbesti ve özgürlük bile değıl ersine belli bir hak çerçevesi içerisinde kişiyi yıcı nitelikteki değerlerdir.

Örneğin yaşama hakkı ya da eşitlik gibi kavramların yaşama geçirilmesinde kişileri kimi zaman zorlayıcı, bağlayıcı unsurların ortaya çıkabileceği söylenebilir. Devletler, bugün, söz konusu bu hakları koruduğu, kolladığı sürece modern devlet tanımına uygun bir devlet sayılmaktadır. Bu bağlamda bir ülke hukukunda gerek kendi iç yapısından kaynaklanan hukuki haklar ile gerekse uluslararası düzeyde kabul gören insan hakları bir arada bulunmaktadır. Tüm bunlar hukuksal analiz açısından doğru ve kolay anlaşılabilir niteliktedir.

Konuyu tıp ve sağlık alanına çektiğimizde karşımıza iki değışik kavram çıkmaktadır. Bunlardan birisi "hasta hakları" öteki ise günlük hayatta kısaca "sağlık hakkı" olarak dile getirilen "sağlık bakım hakkı"dır. Hasta hakları ifadesini genelde hasta-hekim ya da hasta-hastane (kurum) ilişkisinde ortaya çıkan hak unsurlarına atfen kullanılmaktadır. Sağlık bakım hakkını ise, toplumdaki her kişiye belli bir yeterlilik ölçüsünde tıbbi bakım ve tedaviye ulaşabilme olanağının sağlanması anlamında kullanılmaktadır. Başka bir anlatımla, sağlık hakkı bireylerin sağlık hizmetlerine ulaşabilme hakkıdır. Bunun ortaya konması tahmin edilebileceği gibi hasta veya birey ile devlet (toplum) arasındaki ilişkinin sonucunda gerçekleşmektedir. (2)

Dikkat çeken bir diğerkonu da şudur: Bu bağlamdaki çeşitli uluslararası bildirdigelere baktığımızda hasta hakkı öğeleri ile sağlık bakım hakkı öğelerinin çok zaman aynı başlık altında yer aldığı görüyoruz. Kategorik olarak ayrılmaları gereken bu kavramların bir arada kullanılmasının nedeni çeşitli olabilir: Örneğin bu konudaki kavramların zamanla değışik anlama gelmesi ya da konu öğelerinin kimi zaman birbirleriyle örtüşmeleri gibi. 1 Ağustos 1998'de ülkemizde yürürlüğe giren Hasta Hakları Yönetmeliği'nde ise hasta hakları,

insan haklarının sağlık hizmetleri sahasındaki "ması" (3) şeklinde tanımlanmaktadır.

karında değindiklerimizden de anlaşılacağı "hak" kavramından söz ettiğimizde karşımıza hak eksenini çıkılmaktadır. Yani bir tarafta adı us ya da belirtilmiş olan bir hak ögesinin yerine mesini bekleyen kişi -hak talep eden, hakkın kişi- karşı tarafta ise bu hak ögesini yerine mekle yükümlü -karşı tarafın hakkını temin ek- kişi yer almaktadır. (4,5)

hekim ile hasta arasındaki ilişkide hastanın hak edebileceği kişi, geleneksel alışkanlıkla hekim k gözükmektedir. Oysa bugün bunu yalnızca n olarak değil, tüm sağlık çalışanları şeklinde mamız gerekir. Dahası, artık hasta hakları imizde hastanın karşısında bulunan muhatabın, urum olarak hastane/sağlık kurumu olarak nınmasına doğru gidildiği görülmektedir. Yani u konusunda hastanın ilişki içerisinde olacağı zca hekim değil tüm çalışanlarıyla birlikte has-/sağlık kurumudur. Dolayısıyla yalnızca hekim ırlık çalışanlar değil, sağlık kurumlarının yönetici ığer çalışanlarının da hasta haklarının temin mesinde çok ciddi yükümlülükleri ortaya aktadır.

Dünyada Hasta Hakları Hareketi

nsanların sahip oldukları haklar her yerde önem haklar kişileri ve kişisel değerleri korur. Kişiler, p oldukları haklar sayesinde eşit muamele rirler. Dünyadaki hasta hakları konusundaki şimlere baktığımızda karşımıza çıkan durum ıdır? İlk bakışta, gün geldiğinde kendi başına da ebileceği kaygısıyla herkesin hasta hakları ko- una yönelebileceği sanılabilir. Ancak hiç de öyle amaktadır. İnsanlar sağlıklı durumlarında, olası talık hallerinde ne yapacakları konusunda fazla ünmemekte; dolayısıyla sağlık konusunda da tür haklarının bulunduğundan fazla haberdar ıldirler. (6)

Hasta hakları savunucularının konuları, öteki k konularından farklı özelliktedir. Mantıksal olarak sta haklarını savunacak kişilerin ilk önce konunun esi olan kişiler, yani hasta ya da sağlık sorunları n kimseler olması gerekir. Bu beklentiye karşın, er yandan hasta konumu içerisinde kalıcı ya da vamlı bir insan grubunun varlığından -doğal olarak- z edemeyiz. Örneğin bir kadın hakları hareketi dığımızda, devamlı bir kadın grubunun varlığı vcut olabilir. Oysa sağlık sorunlarına çözüm bulan iler hasta hakları savunuculuğunun öznesi duru-

munda olmaktan çıkmakta ve konuya ilgi göstermek- ten kaçınılmaktadırlar.

Diğer yandan hasta haklarını savunma noktasında olan hastalar, buldukları noktada ağrı-acı içinde kıvranan insanlardır. O sırada haklarını savunabilecek güçte değillerdir. İstedikleri ilk şey, biran önce acılarının dindirilmesi ve iyileşmeleridir. Bu noktada en asgari düzey tıbbi bakım bile kabullenilebilmekte; olası haklardan vazgeçilebilmektedir. Ayrıca hastalık nedeniyle kimi hastaların bilinç ve ruhsal durumları zayıflamaktadır. Bunun yanında bir hastane hizmeti için savunulacak bir hak söz konusu olsa bile birkaç hafta gibi kısa bir yatış süresi içerisinde bunun sonucunun alınması pratikte neredeyse imkansızdır.

Bunlar gibi zorlaştırıcı etkenler, hasta hakları girişiminin dünya toplumlarına yerleşmesini yavaşlat- maktaki ve taraftar bulmasında güçlükler yaratmaktadır. Her bireyin meselesi olmasına karşın, diğer toplumsal hareketlere kıyasla aktif bir taraftar topluluğunun varlığı hasta hakları açısından söylenemez. Hasta hakları çerçevesinde bugün dünyada görülen sürekli nitelikteki etkin faaliyetler daha çok, küçük gruplara ait faaliyetler şeklinde olmaktadır. Örneğin çocuklar için çalışan gruplar ya da AIDS, böbrek hastaları gibi bazı hasta grupları tarafından hasta hakları daha düzenli biçimde dile getirilmektedir. Her şeye rağmen bu konu üzerine artmakta olan bir ilginin varlığı da inkar edilemez.

Bu konuda dikkat çekici nokta hasta hakları destekleyicilerinin en başta hekimler ve öteki sağlık çalışanlarının olmasıdır. Gerçekte bu durum gözlenen insan ilişkileri açısından bir tezat tutum gibi görün- mektedir. Bu olgunun tartışmasını bir tarafa bırakırsak gerçek olan durum; hasta haklarını gözetmenin hekimler ve öteki sağlık çalışanları için etik bir yükümlülük olarak kabul edilmesidir. Kuşkusuz böyleleri bir yükümlülük sağlık çalışanlarının insan yaşamına verdikleri yüce değerden kaynaklanmak- tadır.

Buna karşın hekimler de içinde olmak üzere, bazıların savunduğu görüş "hastanın ihtiyacı vardır, hakkı değil" ifadesiyle dile getirilmektedir. Ağrı, acı içinde şifa arayan bir hastanın o andaki temel ihtiyacı kuşkusuz tıbbi tedavi ve bakımdır. Yaşamsal kaygı bazı hak unsurlarının çok daha önündedir. Birçok hastanın bu sözü doğrular biçimde davrandıkları söylenebilir. Ancak hak ve tıbbi müdahale olgusunu birbirlerinin karşısına koymamak gerekir. Ne tıbbi müdahalenin önemi bireysel hakların ihlal edilmesini gerektirir ne de hak kavramının varlığı tıbbi girişimin önünde bir güçlük oluşturur. Önemli olan hasta hakları kavramının içinde yer alan insanlı yaklaşımın

nimsenip benimsenmemesi sorunudur. Hastanın r ikisine de gereksinimi vardır. Sağlık elemanlarının ntrolü altında olan birincil değer yaşam ve sağlıktır. cak tıbbi müdahaleye ilişkin olası alternatifler isından seçim yapmak gibi haklar da hastaların kları arasında bulunmaktadır...

Hasta Hakları Kavramının Öğeleri

Yukarıda değinildiği gibi hasta hakları derken, mişteki hekim-hasta ilişkisi yerine hasta-hastane kisinden söz etmeliyiz. Buna göre, hastanın larını korumak ya da savunmak önemli ölçüde lik kurumlarında hekim-yönetici işbirliği içerisinde çkeleşebilecek bir yükümlülüktür. Sağlık ımlarının bu yükümlülükleri gerçekleştirebilmesi bazı hakları hastalara sağlaması gerekir. Bugüne ar ileri sürülen hasta haklarından bazıları şunlar uştur: (6)

1- Hastanın;

1- Tıbbi tanı-tedaviyle ilgili her türlü konuda lendirilmeye hakkı vardır.

2- Sağlık kurumunda hangi araştırma ya da deney- tabi tutulacağı ve onların alternatiflerini bilmeye ığı vardır.

3- Tıbbi bakım ve işlemlerle ilgili doğru bilgi ya hakkı vardır.

4- Hızlı ve özenli acil bakıma hakkı vardır.

5- Anlayabileceği ifadelerle bilgilenebilir. Ölüm riski, başarı olasılığı, yan etkiler ko- nda bilgilendirilip gönüllü, bilinçli ve anlaşılmiş onamı (onayı) olmadan tıbbi müdahale mamasını beklemeye hakkı vardır. Hastanın imzalı onam formu alınabilir.

6- Herhangi bir tıbbi testten önce hastalığının iki durumu ve gelişme şekli hakkında bilgi ra hakkı vardır.

7- Kendi yerine karar verebilecek birini belirleme- kki vardır.

8- Tıbbi bakım ve tedaviyle ilgili tüm çalışanların ılerini, mesleki durumlarını ve tecrübelerini ye hakkı vardır.

9- Irk, milliyet, din, cinsiyet veya sakatlığı iyle ayırım görmemeye hakkı vardır.

10- Yabancı dille konuşulması durumunda tercü- itemeye hakkı vardır.

11- Kendisiyle ilgili tüm tıbbi kayıtları istemeye lemeye hakkı vardır.

12- Sağlık durumu için bir başka uzmandan

danışmanlık istemeye hakkı vardır.

13- Doğrudan kendi yararına olmayan eğitim amaçlı tıbbi işlemleri kabul etmemeye hakkı vardır.

14- Herhangi bir ilaç, test, işlem ve tedaviyi reddetmeye hakkı vardır.

15- Kişisel bilgi ve haklarına saygı gösterilmesini beklemeye hakkı vardır.

16- Ziyaretçilerini kabul etme, telefonla görüşe- bilme hakkı vardır. Ailelerin çocuklarıyla, terminal dönem hastalarının akrabalarıyla 24 saat birlikte kalabilmeye hakkı vardır.

17- Gerekli belgeleri imzalamak koşuluyla, isteği üzerine sağlık durumu ne olursa olsun hastaneden ayrılmaya hakkı vardır.

18- Gerekli açıklamalar almadan ve sağlık kuru- munun kabulü olmadan bir başka hastaneye nakli kabul etmemeye hakkı vardır. Hasta kabul etmiyorsa bir danışmandan görüş almaya hakkı vardır.

19- Taburcu olacağı günden en az bir gün önce taburcu olacağını öğrenmeye hakkı vardır.

20- Kim tarafından ödenirse ödensin hastane faturasını incelemeye hakkı vardır.

21- Haklarını savunacak bir avukattan yararlan- maya hakkı vardır.

22- Taburcu olurken tüm tıbbi kayıtların kopyasını almaya hakkı vardır.

Bir Hasta Hakkı Olarak Aydınlatılmış Onam (Informed Consent)

Bugün için hasta hakları yönünden pratikteki en önemli unsur, tıbbi müdahale konusunda hastanın bilgilendirilmesi ve müdahale konusunda onayının alınmasıdır. Bir tıbbi müdahale için hastadan "onay almak" tıpta yeni bir konu değildir. Yeni olan, hastanın bilgilendirildikten sonra onayının alınmış olmasıdır. Bu anlamdaki "Aydınlatılmış Onam" (Bilgilendirilmiş onay) hekim-hasta ilişkisinin etik yönünü belirleyici en önemli öğelerden birisidir.

Hastanın bilgilendirilmesi hastadan sorumlu hekim tarafından yapılır. Gerçekte, hasta sözel olarak bilgilendirilir. Etik olarak bu yeterli görülebilse de, hastaya aktarılanların yazıya geçirilip hem hasta hem hekim tarafından imzalanması her iki tarafın lehine bir durumdur. Dünyadaki genel uygulamalar da bu şekildedir. Pratikte kolaylık sağlamak amacıyla belli tıbbi müdahalelerle ilgili basılı aydınlatılmış onam formları hazırlanabilir. Ancak bu hiçbir zaman basit bir imzalama işlemine dönüşmemeli ve hekim mut- laka sözlü olarak hastasını bilgilendirip, sonra onayını almalıdır. Yazıya dökülmüş olması bu işlemi hem

Hasta hakları

disiplin altına sokar hem de sistemli biçimde yapılmasını kolaylaştırır.

Tabandan alınacak aydınlatılmış onam formunda neler bulunmalıdır? Kuşkusuz tıbbi müdahalenin biçim ve niteliği aydınlatılmış onamın içeriğini belirleyecektir. Genel hatlarıyla bir aydınlatılmış onam kapsamında yer alması beklenen hususlar şunlardır: (6)

- Hastalığın-klinik tablonun ve tedavinin müdahalenin bilimsel isminin yanı sıra, hastanın kabul edebileceği şekilde halk arasındaki isminin de aydınlanması

Tedavi edilmediğinde gelişebilecek sonuçlar

Tıbbi müdahalenin ne tür bir müdahale olduğunu açıklanması

Tıbbi tedavi/müdahalenin risk ve yararları

Öteki tedavi yöntemleri ve bunların riskleri, yararları

Başarı olasılığı, başarıdan ne kastedildiği

Tıbbi müdahale sayesinde elde edeceği yararın, riskten fazla olduğunun hastaca anlaşılması

Önerilen tedavi ve müdahaleyi kabul etmemesi durumunda gelişebilecek tıbbi olasılıklar

Hastanın, kendisine verilen bilgiyi tam anlamıyla kavraması ve onları kendi ifade biçimiyle bir şekilde ifade edebileceği şekilde bilgilendirilmesi

Hekimin, hastanın tüm sorularına yanıt vermesi ve belirsizliğin giderilmesi

Onam formundaki tüm sözcüklerin anlaşılabilirliği

Onam formunda yazılanların incelenip, kabul edilmesi ya da bazılarının kabul edilmemesi

13- Hasta tarafından, tedavi/müdahaledeki sağlık çalışanlarının kimlikleri ve mesleki niteliklerinin bilinmesi

14- Hastanın özgür biçimde karar vermesi ve bu konuda herhangi bir baskı altında olmaması

15- Hasta kabul etmezse, tıbbi uygulamanın yapılmaması

16- Taburcu olduktan sonra şikayetlerinin devam etmesi halinde tekrar başvurabileceği teminatının verilmesi

17- Gerektiğinde, karar verebilmesi konusunda hastaya belli bir zaman tanınması

Sonuç olarak söylenebilir ki, günümüzdeki hekim-hasta ilişkisinde hasta haklarını gözetmek bir hekimin kaçınamayacağı etik bir yükümlülüktür. Her tıbbi vaka kendi içerisinde ayrı bir özellik taşır ve böylece bir yükümlülüğü pratikte her zaman yerine getirmek güçlükler gösterebilir. Ancak önemli olan, en azından, ilke olarak da olsa hasta haklarını koruyucu tavır içerisinde olmamız gerektirir.

KAYNAKLAR

- 1- Mumcu A. İnsan Hakları ve Kamu Özgürlükleri. Savaş Yayınları Ankara 1992.
- 2- Beauchamp TL, Chidress JF. Principles of Bio-medical Ethics. Third ed. Oxford Uni. Press. New York, 1989.
- 3- Hasta Hakları Yönetmeliği. RG 23420:67-76, 1.8.1998.
- 4- Engelhard HT. The Foundations of Bioethics. Oxford Uni. Press New York 1986.
- 5- Beauchamp TL. Philosophical Ethics. 2nd ed. McGraw-Hill, Inc. New York 1991.
- 6- Annas GJ. The Rights of Patient. 2nd ed. Humana Press New Jersey 1992.

EXODERIL®

Naftifin HCl

KREM/SPRAY

▶ Antifungal

▶ Antibakteriyel

▶ Antiinflamatuvar

ÜRÜN BİLGİSİ:

il krem ve spray. **FORMÜLÜ:** Her bir gram kremde ve spray formun her mL'inde 10 mg naftifin hidroklorür. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** Exoderil tarichen kullanılan bir antimikotiktir. Etken maddesi naftifindir. Naftifin, deri funguslarına (trikofiton, mikrosporum ve epidermofiton türleri gibi dermatofitler), mantarlarına (Candida türleri, Pityriasis versicolor), küf mantarlarına (Aspergillus türleri) ve diğer mantarlara (örn. Sporothrix Schenkii) etkilidir. **EYİMLERİ:** 1. Derinin ve deriden kaynaklanan dokuların (kıl, tırnak) aşağıdaki türlere bağlı dermatofit enfeksiyonlarında: Tricophyton türleri, Microsporum Epidermophyton türleri. 2. Yüzeysel kandidiazis 3. Onikomikozis 4. Pityriasis versicolor. Bu endikasyonlar, meme altı, parmak arası, gluteus arası, ve l bölgedeki deri kıvrımları arasındaki mikozları kapsar. **KONTRENDİKASYONLAR:** Exoderil'in bileşiminde bulunan maddelere karşı aşırı duyarlılığı olan e kullanılmamalıdır. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Sadece haricen kullanılmalıdır. Aşırı reaksiyon geliştiğinde tedaviye son verilmelidir. Kesin gereklilik ça gebelerde ve emziren kadınlarda kullanılmamalıdır. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Seyrek olarak deride kuruma, kızarma ya da yanma gibi yerel elirtileri görülebilir. Yan etkiler geriye dönüşümlüdür ve tedavinin kesilmesini gerektirmez. **İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER:** Bildirilmemiştir. **VİM ŞEKLİ VE DOZU:** Exoderil günde bir kez, tercihan akşamları enfekte bölgeye uygulanır. **SAKLAMA KOŞULLARI:** Serin bir yerde saklanmalıdır. **TİCARİ İ ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI:** Exoderil spray her mL'inde 10 mg naftifin hidroklorür bulunan 20 mL'lik ambalajlarda, Exoderil krem ise 15 ve 30 mL'lik tüplerde.

Ruhsat sahibi ve üretim yeri

Eczacıbaşı İlaç

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama



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

NASIL TEDAVİ EDELİM

Onikomikoz tedavisinde yenilikler

Dr. Nilgün Atakan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji Anabilim Dalı Profesörü

Onikomikoz, tırnaklarda çeşitli dermatofit türleri, mayalar ve patojen küf mantarları ile oluşan enfeksiyon hastalıkları için kullanılan genel bir terimdir(1). Yüzeysel mantar hastalıklarının %30'unu, tüm tırnak hastalıklarının %20'sini oluşturmaktadır; yetişkin ve yaşlılarda sık, her iki cins için eşit olarak görülmektedir (2,3). Görsel zahatsızlığın dışında uzun yıllar semptom veren onikomikoz, zaman zaman tırnak batması veya yaşlılarda rahat ayakkabı giyememek, çoğunlukla kozmetik nedenlerle problem olarak arşımıza çıkmaktadır.

Onikomikozda etkenler bilinmekle birlikte atogenez tam olarak anlaşılamamıştır. Sağlıklı bireylerde sağlam tırnağın hastalığa yakalanma olasılığı oldukça düşüktür. Travma, venöz staz, ileri yaş enfeksiyon için kolaylaştırıcı faktörler olup; hipoparatiroidizm, diabetes mellitus ve Cushing hastalığı gibi endokrin hastalıklar-birlikteliği sıktır. İmmün baskılı hastalarda kolaylıkla ortaya çıkması hastalığın oluşumunda immünolojik faktörlerin de önemli rol oynadığını düşündürmektedir (3,4).

Klinik olarak tırnaklarda şekil bozukluğu ve renk değişikliği ile ortaya çıkan onikomikozun en karakteristik bulgusu subungual keratozdur. Tırnak plağında matlaşma, kahverengi, yeşil, gri, sarımsak renklenme ve tırnakta kolayca ufalanma görülür. Genellikle tırnak distalinden başlayarak ilerleyen bu tablo, nadiren proksimal kısımdan da başlayabilir. Candida albicans'ın etken olduğu onikomikozlarda ise çoğu kez kronik perioniksiz

ve daha sonra onikolizis görülür. Ancak tablo dermatofitik bir onikomikozu da taklit edebilir (1-4). Bu nedenle onikomikozda tanı klinik bulguların yanısıra mutlaka mikolojik olarak konulmalıdır (5).

Onikomikoz, antifungal tedaviye en az yanıt veren mantar enfeksiyonudur. Topikal antifungal tedaviler çoğu kez başarısız olduklarından tedavide sistemik antifungal ajanlar kullanılmaktadır (3). Kısa bir süre öncesine kadar sistemik olarak kullanılan griseofulvin ve ketokonazol tedavilerinde de istenen yanıtlar alınamamış; özellikle ayak tırnak onikomikozunda yanıtlar %20'lere düşmüştür (6). Diğer yandan bu tedavilerin 6-18 ay arasında değişen uzun sürelerde olması ve kullanılan klasik antifungal ajanların ilaç etkileşimlerinin ve özellikle hepatotoksitesite gibi yan etkilerinin sık görülmesi kullanımlarının son derece kısıtlanmasına yol açmıştır (7,8). Ancak son yıllarda bulunan yeni azol bileşikler ve allilaminler ile onikomikoz tedavisinde yeni bir dönem başlatılmıştır. Bu yeni antifungal ajanlar ile daha az yan etkili, tedavisel yanıtı daha yüksek ve daha kısa süreli tedavi protokolleri önerilmektedir (9-11).

TERBINAFİN

Terbinafin, allilamin türevi sentetik bir fungusidal ajandır. Allilaminler fungal hücre membranının oluşum ve gelişiminde önemli rol oynayan ergosterol biyosentezini inhibe ederler. Ayrıca skualen epoksidaz inhibisyonu ile

Tablo 1. Onikomikoz tedavi protokolleri

Terbinafin	250 mg/gün	el tırnağında:	6 hafta
		ayak tırnağında:	12 hafta
Itrakonazol	400 mg/gün 7 gün/ay	el tırnağında:	2 ay
		ayak tırnağında:	3 ay
Flukonazol	150 mg/hafta	el tırnağında:	9 ay
		ayak tırnağında:	12 ay

fungisidal etkiye yol açan skualen birikimine neden olurlar (12,13). Skualen epoksidaz inhibisyonu sitokrom P-450 ile oluşturulmamakta, terbinafinin sitokrom P-450 izoenzimleri üzerinde inhibitör bir etkisi görülmemektedir (13-15).

Terbinafin, oral yol ile tek doz verildiğinde %70 oranında emilir ve 2 saat içinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Plazma proteinlerine sıkıca bağlanan terbinafin lipofilik ve keratofilik özelliği ile stratum korneum, sebum ve saç kılında yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Oral yolla 250 mg/gün dozda başlanan tedavi sonrasında ilaç ilk 24 saatte stratum korneumda tespit edilmekte ve ayak tırnaklarında 8. haftada maksimum konsantrasyona ulaşmaktadır (16,17). Stratum korneum ve sebumdan eliminasyonu yavaştır. Bir oral dozun yaklaşık %80'i idrarla, geri kalanı feçesle atılır. Karaciğer yetersizliğinde ilacın plazma klerensi azalır, bu nedenle doz azaltımı gerekebilir. Böbrek yetersizliğinde ise ilaç eliminasyon hızı yavaşlar. Kreatinin klerensi 50ml/dak dan daha az olan kişilerde düşük doz ile tedavi önerilmektedir. Normal koşullarda yaşlı kişilerde ise doz değişikliği gerekmemektedir (18).

Yapılan son çalışmalar terbinafinin tedavinin sonlandırılmasından sonra da tırnaklarda tespit edildiğini ve bu sürenin 48 haftaya kadar uzayabileceğini göstermiştir (19). Bu özellikler onikomikozlarda terbinafin ile kısa süreli tedavi olanağı sağlar. El tırnak onikomikozlarında 6 haftalık, ayak onikomikozlarında ise 12 haftalık tedavi yeterli olmakta ve %70 oranında tam kür görülmektedir (20).

Terbinafin tedavisi sırasında ortaya çıkabilecek yan etkiler oldukça azdır ve genellikle ilk

birkaç hafta içerisinde ortaya çıkar. Yaklaşık % 10 hastada gözlenen yan etkilerin yaklaşık yarısını irritasyon, dispepsi, gastrit, bulantı, kusma ve diare gibi gastrointestinal yan etkiler oluşturur. Nadiren hepatit dahil olmak üzere hepatobilier disfonksiyon görülebilir. Deri reaksiyonları % 2 hastada eritem, raş, ürtiker, egzema, kaşıntı şeklinde ortaya çıkmaktadır. % 2 hastada gözlenen diğer yan etkiler baş ağrısı, konsantrasyon bozukluğu, yorgunluk, baş dönmesi, bacak ağrısı, erektil disfonksiyon şeklindedir ve tümü tedavinin sonlandırılmasıyla geri döner (18-20). Terbinafinin eşzamanlı ilaçlar ile etkileşimi diğer azol bileşiklerine göre oldukça azdır. Rifampin ve fenobarbital terbinafinin plazma klerensini artırarak kan düzeyini düşürür, simetidin ise terbinafinin plazma klerensini azaltarak kan düzeyini artırır (21,22).

İTRAKONAZOL

Itrakonazol, keratofilik ve lipofilik bir triazol bileşiği ve dermatofit, kandida ve küflere etkili geniş spektrumlu bir antifungal ajandır (23). Mantar hücre membranının esas sterolu olan ergosterol sentezini 14 alfa- demetilasyon safhasında bozarak primer olarak fungistatik etki gösterir.

Itrakonazol lipofilik özellikte olduğundan mide barsak sisteminden emiliminin optimal olabilmesi için yemekle birlikte alınmalıdır. Aç olarak alındığında emilim az olmakta; çocuklar, AIDS'li hastalar ve nötropenik hastalarda emilim sorunları gelişebilmektedir (24). Itrakonazol, oral olarak alınımından 4-6 saat sonra en yüksek plazma

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

 Eczacıbaşı



veyine ulaşır. 14-15 günlük bir uygulama sonunda sabit serum konsantrasyonu elde edilir. İdrarda metabolize edilerek, %35'i idrarla, %4'ü feçesle atılır.

İtrakonazolün onikomikoz tedavisinde gündo-
zu 100-200 mg arasında değişmektedir. Günde
200 mg dozda 3 aylık tedavi sonrasında ayak
tırnak mantarlarında % 79 luk iyileşme elde
edilmektedir. İlacın kesilmesinden sonra ayak
tırnaklarında 6 ay süre ile aynı konsantrasyonda
bulunması, onikomikoz tedavisinde itrakona-
zole ile pulse tedavisini gündeme getirmiştir. Bu te-
davi rejiminde 7 gün süre ile 400mg gün dozunda
kullanılan itrakonazol tedavisini ardından 3 haftalık
tedavisiz dönem izlemekte ve el tırnak mantar-
larında 2 kür, ayak tırnak mantarlarında ise 3 kür
etkilidir (25-27).

İtrakonazole bağlı yan etkiler seyrek olup; %7
ile % 12.5 arasında değişmektedir. Bu yan etkiler
arasında karın ağrısı, bulantı, kusma, kabızlık,
baş ağrısı, ürtiker, anjiyoödem, akut jeneralize ekzan-
tem, hipertenzyon, periferik nöropati,
alopeci, KC enzim artışı, lökopeni, hiper-
glisemi görülmektedir. İtrakonazolün insan
alkohol dehidrojenaz (ADH) enzim affinitesi azdır, bu nedenle
alkohol tüketimi ile etkileşimi ketokonazole göre daha az
görülür. İtrakonazol terfenadin, astemizol,
warfarin, digoksin, sisaprid, siklosporin, triazo-
lam, ve midazolamın kan düzeyini artırarak etki-
lerini potansiyelize eder. Omeprazol, fenitoin, ri-
fampin, fenobarbital ve karbamazepin ise itrakon-
azolün kan düzeyini düşürerek tedavi etkinliğini
azaltırlar (25-27).

FLUKONAZOL

Flukonazol bis-triazol türevi sistemik bir anti-
fungal ajandır. Diğer azol bileşikler gibi fungista-
tik etki gösterir. (28-29). *Candida albicans* başta
olmak üzere *C. neoformans*, *C. immitis*, *H. capsu-
latum* ve ayrıca trikofiton, mikrosporom, epider-
mofiton türlerine de etkilidir.

Oral yolla alındığında %90'ı hızla emilir ve 2
saat sonra maksimum plazma düzeyine erişir.
Absorbsiyonu mide asiditesine bağlı olmadığından
gıdalarla veya antasitle alınımı emilimini etki-
lemez. İlacın % 10u plazma proteinlerine bağlı,

%90'ı serbest olarak bulunur. Bu nedenle vücut
sıvı ve dokularına yaygın penetrasyonu söz
konusudur. Aynı şekilde serebrospinal sıvıya da
penetre olur. İlaç primer olarak renal yolla ve
%80'i idrarla atıldığından, eliminasyon renal
fonksiyonlara bağımlıdır. Bu nedenle yaşlılarda te-
davi dozunun yarısı verilmelidir.

Flukonazol vücut sıvılarına olduğu kadar deri
ve tırnağa da çok iyi penetre olabilmektedir (30).
Ayrıca deriden eliminasyon hızı plazmaya göre da-
ha yavaştır. Flukonazolün derideki farmako-
kinetiği haftada tek doz kullanımına olanak
tanımlanmıştır (31,32). Onikomikozlarda da hafta-
da 150 mg tek doz flukonazol kullanımı etkili bu-
lunmuş, 9 aylık tedavi ile el onikomikozlarında %
100, ayak onikomikozlarında % 92 iyileşme gös-
terilmiştir (33,34).

Flukonazol tedavisi sırasında ortaya çıkan
yan etkiler oldukça azdır. Baş ağrısı (%6), karın
ağrısı (%4), solunum sıkıntısı (%4), diare (%3), de-
ri döküntüsü (%3) şeklindeki yan etkilerin
yanısıra nadiren hepatotoksisite bildirilmiştir
(35,36). Diğer ilaçlarla etkileşimi ketokonazole
göre daha azdır. Flukonazol terfenadin, astemi-
zol, sisaprid, warfarin, siklosporin, midazolam,
tolbutamid, nortriptilin, takrolimus'un kan düzeyi-
ni yükselterek etkilerini artırırken; simetidin, ri-
fampin ve karbamazepin flukonazolün etkisini
azaltarak, aminoglikozid antibiyotikler ve diüretik-
ler flukonazolün etkisini artırarak etkileşirler.

KAYNAKLAR

1. Tüzün Y, Mutlu H, Kotoğyan A. Onikomikoz-
lar. *Deri Hast Frengi Arş* 1980;14:7-14.
2. Ramesh V, Reddy BSN, Singh R.
Onychomycosis. Int J Dermatol 1983;
22:148-52.
3. Andre J, Achten G. *Onychomycosis. Int J
Dermatol* 1987;26:481-90.
4. Tüzün Y, Kotoğyan A. Tırnağın mantar enfek-
siyonları. *Tırnak Hastalıkları. Tüzün Y,
Kotoğyan A, Serdaroğlu S (edi.) İstanbul.
Teknografik matbaacılık. 1993:33-55.*
5. Kölemen F. Derinin mantar hastalıkları.
Dermatoloji. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir

- EH, Baransü O.(Eds.) İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi. 1994:82,85.
6. Hay RJ, Clayton YM, Griffiths WAD, et al. A comparative double-blind study of ketoconazole and griseofulvin in dermatophytosis. *Br J Dermatol* 1985;112:691-6.
 7. Lake-Bakaar G, Scheuer PJ, Sherlock S. Hepatic reactions associated with ketoconazole in the United Kingdom. *Br Med J* 1987;294:419-22.
 8. Knight TE, Shikuma CY, Knight J. Ketoconazole-induced fulminant hepatitis necessitating liver transplantation. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:398-400.
 9. Hay RJ. Onychomycosis. Agents of choice. *Dermatol Clin* 1993; 11:161-9.
 10. Roseeuw D, De Doncker P. New approaches to the treatment of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:45-50.
 11. Odom RB. New therapies for onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:26-30.
 12. Birnbaum JE. Pharmacology of the allylamines. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:782-5.
 13. Jensen JC. Clinical pharmacokinetics of terbinafine(Lamisil). *Clin Exp Dermatol* 1989; 14:110-3.
 14. Ryder NS. Terbinafine: Mode of action and properties of the squalene epoxidase inhibition. *Br J Dermatol* 1992;126:2-7.
 15. Breckenridge A. Clinical significance of interactions with antifungal agents. *Br J Dermatol* 1992;126:19-22.
 16. Hill S, Thomas R, Smith SG, et al. Stratum Corneum kinetics of topical terbinafine: fungicidal concentrations with short course therapy (abst). *Br J Dermatol* 1991;125:482.
 17. Finlay AY. Pharmacokinetics of terbinafine in the nail. *Br J Dermatol* 1992;126:28-32q.
 18. Shear NH, Villars V, Marsolais C. Terbinafine: An oral and topical antifungal agent. *Clin Dermatol* 1991;9:487-95.
 19. Schatz F, Brautigam M, Dobrowolski E, et al. Nail incorporation kinetics of terbinafine in onychomycosis patients. *Clin Exp Dermatol* 1995; 20:377-83.
 20. Roberts DT. Oral therapeutic agents in fungal nail disease. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:81-5.
 21. Back DJ, Tjia JF, Abel SM. Azoles, allylamines and drug metabolism. *Br J Dermatol* 1992; 126:14-8.
 22. Back TJ, Tjia JF. Azoles and allylamines: The clinical implications of interaction with cytochrome P-450 enzymes. *J Dermatol Treat* 1990;1:11-3.
 23. Cauwenbergh G, Degreef H, Heykants J, et al. Pharmacokinetic profile of orally administered itraconazole in human skin. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:263-8.
 24. Leshner JL, Smith JG, Augusta GA. Antifungal agents in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:383.
 25. Willemsen M, De Doncker P, Willems J, et al. Posttreatment itraconazole levels in the nail. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:731-5.
 26. De Doncker P, Decroix J, Pierard GE, et al. Antifungal pulse therapy in onychomycosis: a pharmacokinetic/ pharmacodynamic investigation of monthly cycles of 1-week pulse with itraconazole. *Arch Dermatol* 1996;132:34-41.
 27. De Doncker P. Itraconazole and terbinafine perspective: from petridish to patient. 7th Congress of the European Academy of Dermatology and Venerology, Nice;France. *Arch Dermatol Venerol* 1998;11 (Suppl 2):595-6.
 28. Grant SM, Clissold SP. Fluconazole: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in superficial and systemic mycoses. *Drugs* 1990;39: 877-917.
 29. Lyman CA, Walsh TJ. Systemically administered antifungal agents. *Drugs* 1992;44:9-35.
 30. Grant SM, Clissold SP. Itraconazole: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in superficial and systemic mycoses. *Drugs* 1989;37: 310-44.
 31. Rich P, Scher RK, Breneman D, et al. Pharmacokinetics of three doses (150,300,450

- mg) in distal subungual onychomycosis of the toenail. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:103-9.
32. Faergemann J, Laufen H. Levels of fluconazole in normal and diseased nails during and after treatment of onychomycosis in toenails with fluconazole 150 mg once weekly. *Acta Dermatol Venerol* 1996;76:219-21.
 33. Coldiron B. Recalcitrant onychomycosis of the toenails successfully treated with fluconazole. *Arch Dermatol* 1992;128:909-10.
 34. Kuokkanen K, Alava S. Fluconazole in the treatment of onychomycosis caused by dermatophytes. *J Dermatol Treat* 1992;3:115-7.
 35. Scher RK, Breneman D, Rich P, et al. Once weekly fluconazole (150,300,450 mg) in the treatment of distal subungual onychomycosis of the toenail. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:77-86.
 36. Franklin IM, Elias E, Harish C. Fluconazole-induced jaundice. *Lancet* 1990;336:565.

BİRİNCİ BASAMAK

Tarama testlerinin yorumlanması ve gebelikte kullanılan tarama testleri

r. Özgür Deren

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti

Gebelikte kullanılan tarama testlerini tartışmadan önce tarama testlerinin ve diagnostik testlerin temel istatistiksel kurallarının ve sınırlarının anlaşılması gerekir. Ülkemizde genellikle pek bilinmeyen, ve ekli önemin gösterilmediği bu konu aslında tıbbiyenlerin hergün kullanmak zorunda oldukları yöntemleri içerir. Tıpta, bizlerin klinisyen olarak yaptığımız her şey diagnostik test veya tarama testidir (örneğin kan şekeri ölçme, hikaye alma v.b.). Yaptığımız hikaye alma muayene vs ile hastanın sahip olduğu risk hakkında fikir sahibi oluruz.

Her yıl binlerce Tıp fakültesi mezunu hastalara yanlış teşhis vermemek üzere yemin ederek mezun olmaktadır. Bilerek hiçbir doktor veya sağlık görevlisi yanlış teşhis almak için başvuran bir kişide gereksiz testlere yol açarak hastaya zarar vermemek üzere çalışır. Ancak her yıl birçok hasta gereksiz veya yanlış testlere maruz kalabilmektedir. Bu olaylar zinciri genellikle tetikleyen ve başlatan, ilk doktorun yanlış teşhisi ve hastanın değerlendirilmesi sonrası yapılan testlerdir. Çok nadiren bir hasta görülüp, yanlış teşhis edildikten sonra daha fazla bir araştırmaya ihtiyaç duyulmaz. Çoğunlukla 'hastaya gelmişken' bazı diagnostik testler yaptırılır. Testin yapılması ne kadar basit olursa olsun, sonucun yorumlanması doğru ve güvenli için sonucu tahmin edilemeyecek olayları başlatma potansiyeli taşır. Klinik yararları olarak gösterilmeyen ancak klinik kullanıma uygun bazı testlere örnek olarak doğum eyleminde kullanılan elektronik fetal monitorizasyon cihazları, akciğer kanserinin tanınmasında kullanılan Ca-125 testi verilebilir (1). Her ne kadar bu testlerin sonuçlarının oluştuğu daldanma (algoritma) değişkenlik gösterirse de, sonuç iyi olsa bile hastada

anksiyeteye yol açmakta, diğer taraftan daha kötü bir senaryoya gereksiz invazif prosedürler sonucu, hem maliyetlerin, hem de morbidite ve mortalitenin artmasına neden olabilmektedir. Dolayısıyla tarama ve diagnostik testlerin rolünün ve sınırlarının bilinmesi şarttır. Uygunsuz uygulamaların sonuçları çok ciddi olabilmektedir.

Tarama Testleri

Tarama testleri, görünüşe göre iyi olan gruptan belli bir hastalığın (veya durumun) bulunma olasılığının yüksek olduğu kişileri tanımlayıp, ortaya koymaya yönelik yapılan organize girişimlerdir. Tarama testlerinin amaçları morbidite ve mortaliteyi azaltmak ve hayat kalitesini artırmaktır (2).

Genel olarak pozitif tarama testi, daha ileri diagnostik testlerin yapılmasına yol açmaktadır. Örneğin, Down sendromu tanınmasında kullanılan üçlü test göz önüne alınırsa, üçlü testin pozitif çıkması sonucunda, diagnostik test olarak (invazif girişim olan) ikinci aşamada amniosentez önerilmektedir. Bir testin tarama testi olarak kullanılabilmesi için bazı önemli özellikleri olmalıdır. Tablo 1'de bu özellikler özetlenmektedir (2). Tarama testlerinin önemli özelliklerinden biri tanınacak olan hastalığın sık yani prevalansının yüksek olmasıdır. Prevalans, insidansdan ayrılmalıdır. Prevalans, tek bir zaman noktasında (cross-sectional) ilgilenilen durumun olduğu ve olmadığı kişilere odaklanır. Halbuki insidans, hastalığı olmayan kişilerin belli bir zaman dilimi içerisinde hastalık geliştirme oranını gösterir.

Tarama testleri ile diagnostik testlerin karşılaştırılması

Tarama testleri ile diagnostik testler birbirinden tamamen farklı şeylerdir. Tarama testi ideal olarak

Tablo 1. Tarama testi için gerekli özellikler

Tarama testi, hastalık semptomatik hale gelmeden önce hastalığın gidişini iyi yönde değiştirmek için tanınmasına yönelik yapılan organize girişimlerdir. Taranacak olan hastalığın toplumda ciddi mortalite ve/veya morbiditeye yol açıyor olması gerekmektedir. Testin maliyeti tarama ile elde edilen yararlarla orantılı olmalıdır.

Testin güvenilir (başkaları tarafından kabul edilebilir) ve geçerli (gerçekten ölçülmek istenen şeyi ölçüyor) olması gerekmektedir. Hastalığın toplumda nisbeten sık bulunuyor olması (prevalans) gerekmektedir. Tarama testinin kendisi toplum tarafından kabul edilebilir olmalıdır. Test güvenilir (başkaları tarafından kabul edilebilir) ve geçerli (gerçekten ölçülmek istenen şeyi ölçüyor) olmalıdır. Testin maliyeti tarama ile elde edilen yararlarla orantılı olmalıdır.

Testin hızlı olmalı ve duyarlılığı (sensitivite) yüksek olmalıdır. Çünkü diagnostik testlerde özgünlük yüksek olmalıdır.

Tarama testleri, diagnostik testlerle birkaç yönden farklılık gösterir. Tarama testleri oldukça basittir. Genellikle tamamen sağlıklı kişilere uygulanır ve zor olmayan sağlık görevlileri tarafından da uygulanabilir. Bu testler diagnostik testlere göre daha az karmaşık ve daha az güvenilir testlerdir. Daha sofistike olan diagnostik testler spesifik teknikasyonlarla uygulanırlar. (Ör: anjiyografi)

Taramada hedef kitle

Tüm popülasyona veya hedef popülasyona (geted) yönelik olabilir. Ör: belli bir yaş grubu (demografi), belli bir klinik durum (gebelik). Başarılı tarama programı için gerekli özellikler Tablo 2'de listelenmiştir.

Testlerin değerlendirilmesi

Bir testin değerlendirmesinde ve analiz edilmesinde kullanılan indeksler, testin ne kadar iyi bir şekilde hastalığın var veya yok olduğunu ortaya çıkarabilme özelliğidir. Bunlardan *duyarlılık* gerçek pozitif oranını yansıtır (hastalığı olanlarda testin pozitif çıkma yüzdesi), *özgünlük* ise gerçek negatif oranını (hastalığı olmayan kişilerde testin negatif çıkma yüzdesi) gösterir.

Sensitif (duyarlı) testlerin kullanımı

Duyarlı bir test nadir olarak hastalığı gerçekte olmayan bir hastayı kaçırır. Sensitif testler hastalık

kaçınıldığında sonuçların çok ciddi olabileceği durumlarda kullanılmalıdır. Kötü, ancak tedavi edilebilen bir hastalık araştırmasında bu tip testler tercih edilmelidir. Ayrıca birçok hastalık olasılığının olduğu tanısal araştırmanın erken evrelerinde de hastalık ekarte (rule-out) etmek için kullanılabilir. Yine asemptomatik kişilerin de taranmasında kullanılabilir.

Duyarlı testlerde *negatif* sonuçlar değerlidir.

Spesifik (özgün) testlerin kullanımı

Bu testler bir hastalığı olasılıklara dahil etmek (rule-in) için kullanılır. Özgün testler çok nadiren hastalık olmadan pozitif çıkarlar. Yanlış pozitif değerlerin hastaya zarar verebileceği durumda özgünlüğü çok yüksek olan testler kullanılmalıdır.

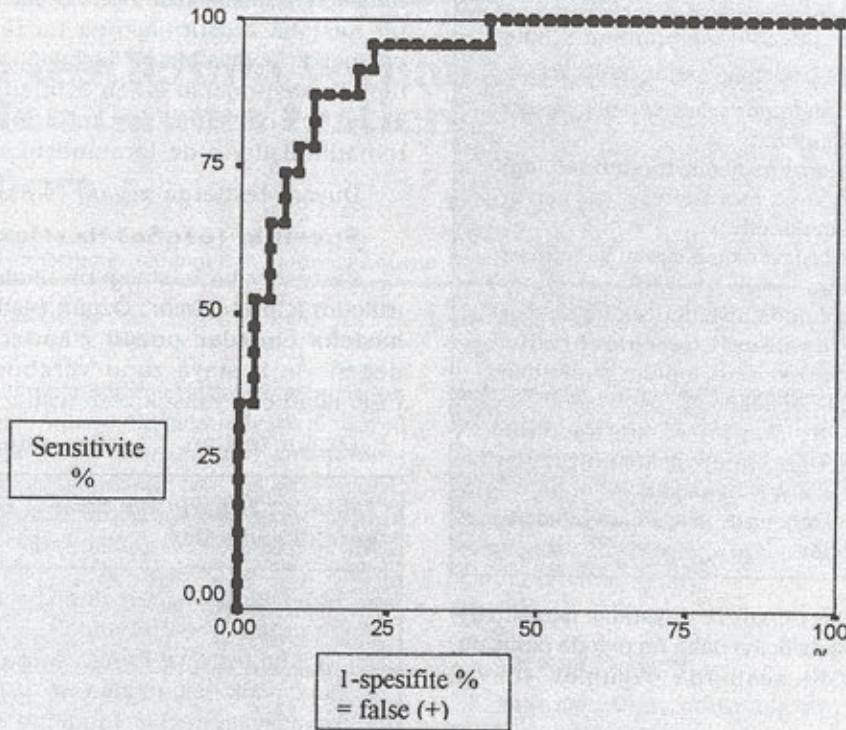
Özgün testlerde *pozitif* sonuçlar değerlidir.

Tablo 2. Başarılı bir tarama programı için gerekli özellikler.

- Taranan durum gerçekten toplum için ciddi bir sağlık problemi midir?
- Tarama testi ve bunun sonucunda (ihtiyaç duyulacak diagnostik test ve tedavi) ortaya koyacağı sonuçlar toplum açısından kabul edilebilir midir?
- Hedeflenen durumun, tanı konabilecek latent veya erken semptomatik evresi var mıdır? Hastalığın doğal gidişi iyi anlaşılabilir mi?
- Tarama testinin geçerliliği ve güvenilirliği ne kadardır?
- Tanıyı onaylayacak ve yeterli tedaviyi ortaya koyacak yeterli sayıda imkan var mıdır?
- Tarama programı, devam eden bir proses şeklinde midir yoksa yalnızca bir proje midir?
- Hedeflenen durumun erken tedavisi etkili midir?
- Tarama programının hedefleri harcanacak giderlere değecek midir?

Duyarlılık ve özgünlük (sensitivite ve spesifite) arasındaki ilişki

Her ne kadar amaç duyarlılığı ve özgünlüğü çok yüksek testler bulmaksa da, genellikle datanın aralık (range) oluşturduğu durumlarda duyarlılık ve özgünlük arasında birbirleri aleyhine (trade-off) bir ilişki olur. Yani genellikle biri artarken diğeri azalır. Normal ve anormal değerlerin saptanmasında, normal ve anormal değerlerin birbiri içine girdiği 'interval data' alanının eşik değerinin (cut-off) belirlenmesine ihtiyaç vardır. Bu eşik değeri yukarı ve ya aşağı çekilmesi ile duyarlılık ve özgünlük değiştirilebilir.



Şekil 1. ROC eğrisi. Değişik eşik değerleri alınarak duyarlılığın Y-axisde, yalancı pozitifliğin (1-özgünlük) X-axisde olduğu eğri çizilerek oluşturulan grafiğe Receiver Operator Characteristic (ROC) eğrisi denir.

arıklık ancak özgünlük aleyhine artırılabilir veya tersi mümkün olur. Bu ilişkiyi göstermek ve en iyi cut-off noktasını bulmak için duyarlılığın Y-axisde, yalancı pozitifliğin de X-axisde olduğu eğri çizilerek oluşturulan grafiğe Receiver Operator Characteristic (ROC) eğrisi denir (Şekil 1). Grafiğin altında kalan alan testin etkinliğini gösterir.

Pozitif ve negatif prediktif değerler

Duyarlılık ve özgünlük bir testin yapılabildiği ve sonuçların doğru olarak verirken göz önüne aldığımız değerlerdir. Ancak test yapılabildiği sonuçlar geri geldiği için daha çok klinisyen olarak ilgilendiğimiz değerler prediktif değerlerdir. Yani sonuçların, pozitif (veya negatif) olması durumunda, hastalığın varlığını (veya yokluğunu) gerçekte ne kadar yüksek oranda öngörmekte olduğudur. Bunlar için de pozitif ve negatif prediktif değerler kullanılmaktadır.

Pozitif Prediktif Değer (PPV): Testin pozitif olduğu durumda gerçekte taranan hastalığın (durumun) varlığı oranıdır.

Negatif Prediktif Değer (NPV): Testin negatif olduğu durumda gerçekte taranan hastalığın (durumun) olmadığı hasta oranıdır.

Yukarıda bahsedilen indekslerin daha iyi anlaşılabilmesi için bir örnekle bu rakamları hesaplayalım:

Örnek olarak Neural Tüp Defeklerinin (NTD) tanınmasında kullanılan maternal serum alfa fetoprotein (MSAFP) gösterilebilir. Tablo 3A da gerçekte yapılmış bir çalışmadan alınmış rakamlar, 2*2 tabloda gösterilmiştir. Testin duyarlılığı ve özgünlüğü sırasıyla, %83 ve %96 olarak hesaplanmıştır. Pozitif çıkan bir testin PPV de %3.3 olarak hesaplanmıştır. Prediktif değerlerin prevalansla yakın ilişkisi vardır. Prevalans arttıkça pozitif prediktif değer artar ve negatif prediktif değer düşer. Tablo 3B de duyarlılık ve özgünlük sabit tutularak prevalansın %0.14 ten %5'e yükseldiği durumda PPV'in %3.3 den %52 ye çıktığı izlenmektedir. Bu nedenden dolayı taranacak olan durumun veya hastalığın prevalansı oldukça önem kazanmaktadır.

Likelihood oranları (LR)

Bir testin performansını anlatmada kullanılan metodlardan bir tanesidir. Ayrıca test sonrası olasılıkları hesaplamaya da yarar (prediktif değerler gibi).

NTD			NTD				
	Var	Yok		Var	Yok		
afp +	15	432	447	afp +	501	460	961
afp -	3	11634	11637	afp -	103	11020	11123
	18	12066		604	11480		
Prevalans= $\frac{18}{1208} = \%0.14$			Prevalans %5				
Sensitivite= $\frac{15}{18} = \%83$			Sensitivite %83				
Spesifsite= $\frac{11634}{12066} = \%96$			Spesifsite %96				
Pozitif Prediktif Değer= $\frac{15}{447} = \%3.3$			PPV= $\frac{501}{961} = \%52$				
Negatif Prediktif Değer= $\frac{11634}{11637} = \%99.9$			NPV= $\frac{11020}{11123} = \%59.6$				
LR + = $\frac{15/18}{432/1206} = 23.0$							

Tablo 3. A) Neural Tüp Defektlerinin (NTD) taranmasında kullanılan maternal serum alfa fetoprotein (SAFP) 2*2 tabloda gösterilmesi ve testin indekslerinin hesaplanması . B) Prevalansın Pozitif Prediktif Değer ve Negatif Prediktif Değer üzerine etkisi. Maternal serum AFP'i ile açık NTD tanısında prevalansın 5 e çıkması ile PPD'in ne kadar arttığına ve NPD'in ne kadar azaldığına dikkat ediniz. Duyarlılık arttığı zaman negatif prediktif değer, özgünlük arttığı zaman ise pozitif prediktif değer artar.

LR oranı (LR+), hastalık olanlardaki pozitif test olasılığının hastalık olmayanlardaki olasılığa bölünmesi ile bulunur. LR hastalık olanlarda bir testin sonucu hastalık olmayanlara göre kaç misli fazla (+) veya az (LR(-)) olduğunu gösterir. LR oranı olarak test sonrası olasılık hesaplanması mümkündür.

Odds= olayın olma olasılığı / 1-olayın olma olasılığıdır

Olasılık (Probabilite)=odds/ 1+ odds

Ör: At yarışında bir atın kazanma odd'u 4:1 ise bu at %80 kazanma şansına(olasılığına) sahiptir. NTD deki örneğimize (Tablo3A) dönecek olursak testin pozitif olduğu grupta LR+ =23 olarak buluruz.

ni testin pozitif çıktığı vakalarda hastalık bulunma ki 23 kez artmıştır. Test yapılmadan önce herhangi bir fetusta NTD olma odds'u 0.0322 dir. Bu rakam ağıdaki gibi hesaplanmıştır:

$0.0014 \text{ (prevalans)} / 1-0.0014 = 0.0322$ dir. Test pozitif çıkan bir kişide test sonrası odds:

"Pretest odds * LR = Post-test odds" ile hesaplanır:
 $0.0014 * 23 = 0.0322$

Bu rakamlar probabiliteye çevrilirse: Test sonrası asılık (Probabilite) = (pozitif prediktif değer) = $ds / 1 + odds = 0.0322 / 1.0322 = 0.033$

Down sendromu taranmasında da kullanılan metodoloji oldukça benzerdir.

Çoklu test kullanımı

Klinisyenler genellikle çoklu test kullanırlar. Bunun nedeni tek bir testin genellikle yeterince güvenilirliği olmamasıdır. Çoklu test kullanımı iki şekilde yapılır:

- A- Seri halde
- B- Paralel olarak

Paralel test uygulamaları

Bu yöntemde, yapılan testlerin herhangi birisinin negatif olması yeterlidir. Bu tür yaklaşım duyarlılığı artırırken özgünlüğü düşürmektedir. Paralel testlerin amacı acil durumlarda veya klinisyenin yüksek duyarlılık istediği ancak elinde birkaç tane duyarlılığı yüksek testin olduğu durumlarda uygundur.

Seri test uygulamaları

Arka arkaya birden fazla testin uygulanmasıdır. Değerlendirmenin gerekli olmadığı durumlarda, testler çok pahalı veya riskli ise kullanılır. Daha laboratuvar kullanımına yol açar çünkü ikinci testin yapılması birinci testin sonucunun pozitif çıkmasına bağlıdır. Daha fazla zaman alır. Birkaç tane non-spesifik testin olduğu durumlarda oldukça anlamlıdır. Tek teste göre seri test yapmak duyarlılığı ve PPD'yi artırır, duyarlılığı ve NPD'yi azaltır.

Gebelik sırasında kullanılan testler

Bir testin gebelik esnasında, hiçbir sorunu olmayan bir kişide kullanılıp kullanılmamasına karar vermek Tablo 2 deki sorular her test için teker teker cevaplanmalıdır.

Rubella

Konjenital rubella sendromu enfeksiyonun doğum yaşa göre değişiklik gösterir. Ortalama

anomalı insidansı 1. trimesterde %25 civarında iken 2. trimesterde bu rakam %1 civarındadır (3).

1982 de yapılan bir çalışmaya göre 11. haftadan önce geçirilen enfeksiyonda konjenital defekt riski %90, 11-12. haftada %33, 13-14. haftada %11, 15-16. haftada %24 ve 16. haftadan sonra %0 olarak bildirilmiştir. Birinci trimesterde belirgin primer enfeksiyon bulgusu varsa gebelik terminasyonu düşünülmelidir (3). 16-20. haftada rubella enfeksiyonu oldukça nadirdir ve genellikle yeni doğanda bilateral sensorinöral sağırlıkla kendini gösterir. Hiçbir çalışmada 20. gebelik haftasından sonra konjenital anomalı bildirilmemiştir. Rubella ile karşılaşmadan sonra immünglobulin ile profilaksi faydalı olmadığından önerilmemektedir. Rubellada vakaların çok büyük kısmı subklinik olarak geliştiğinden ve klinik tanı koymak pek güvenilir olmadığından tanı serolojik olarak konulmalıdır. Yeni bir enfeksiyon total veya Ig G de ciddi bir artışın saptanması veya Ig M saptanması ile konur.

Şüpheli döküntü veya rubellalı hasta ile temas sonrası hasta hemen serolojik olarak değerlendirilmeli, ve kanın atılmaması açısından laboratuvar uyarılmalıdır. 2-3 hafta sonra seroloji kontrollü olarak tekrar edilmelidir. Ig M döküntünün ortaya çıkışından 4 hafta sonra kadar yüksek kalmaktadır. Yüksek Ig G titreleri popülasyonun %15 inde gözlenebilmektedir. Dolayısıyla yalnız başına Ig G yüksekliği olan bu tür hastalar intrauterin enfeksiyonla uğraşan Üniversite kliniklerine referans edilmelidir. Rubellanın önlenmesi açısından temel sağlık hizmetleri ile uğraşan hekimler ve kadın hastalıkları ve doğum mütehassısları aşağıdaki noktaları göz önüne almalıdır:

1. Rubellaya immün olmadığı bilinen ve özellikle çocuk doğurma yaşında olan kadınlar gebelikte aşılanmalıdır. Ancak antikor pozitif olanlar ve ellerinde aşılandığına dair belge olanlar immün sayılırlar. Hastada rubella hikayesinin olması immünite için yeterli değildir. Aşı hikayesi olmayan ve aşılanma için kontrendikasyonu bulunmayan kadınlar seroloji bakılmadan aşılanabilirler.

2. Tüm prenatal gebeler gebeliğin mümkün olan en erken döneminde rubellaya hassasiyet açısından taranmalıdır. Seronegatif gebeler doğumdan hemen sonra hastaneden taburcu edilmeden aşılanmalıdır (3).

Diyabet için kullanılan testler

Gestasyonel diyabet gebelik esnasında ortaya çıkmış veya farkedilmiş glukoz intoleransı olarak tanımlanır. Tüm gebeliklerin yaklaşık %2-3ünü

blike eder (4). Bu tanım insulinin kullanılıp kullanılmamasını veya yalnızca diyetle kan şekerinin normal olmasının yeterli olup olmasını veya gebelikten sonra glukoz intoleransının devam edip edip edip mesini göz önüne almaz. ADAnın önceki önerileri gebelerin 24-28 hafta arasında önce 50gr glukoz yükleme testi ve arkasından pozitif çıkanlara OGTT taraması yönünde iken(5) 1998 yılındaki 4. uluslararası konferansında hastanın ilk prenatal taramasında GDM için risk değerlendirilmesinin önemi ve yüksek riskli gruba (Tablo 4) diğnalye yönelik veya tarama testinin yapılmasını ve eğer tanı konulamazsa 24-28. haftalarda testin tekrarlanması önermektedirler (6). 1999 da uzmanların önerileri düşük risk grubunu taramaya gerek olmadığı yönündedir (Tablo 5). Tarama 50 gr glukoz yükleme testinden sonra 1. saatte bakılan kan şekeri değeri ile yapılır. 50 gr tarama testinde eşik değerin 100 mg/dl olarak alınması durumunda gestasyonel diyabet tanısının konulmasında duyarlılık %100, pozitiflik oranı %25 civarındadır (7). 140 mg/dl için bu rakamlar %85 ve %15 civarındadır. Gestasyonel diyabet tanısı OGTT de en az iki değerin eşik değerlere eşit veya yüksek çıkması ile koyulur (Tablo 6).

Tablo 4. Gestasyonel diyabet için yüksek risk grubu

Belirgin obezite
Ailede tip 2 diyabet öyküsünün bulunması
Hastada gestasyonel diyabet, glukoz intoleransı hikayesinin olması, veya glukozürinin bulunması

OGTT de tek değer yüksekliği için yaklaşımlar tartışmalıdır. Bu grubu doğrudan tedavi edenler olduğu için 4 hafta sonra testin tekrarlanması önerenler azdır. Bu grup hastanın %34'üne de 4 hafta sonra OGTT'de GDM tanısı koyulmaktadır (8).

Down sendromu ve neural tüp defekti (NTD) tanısında kullanılan testler

NTD taraması

Neural tüp defekti kardiak anomilerden sonra gelen en ciddi fetal malformasyon grubunu oluşturur. MSAFP, NTD tanısında için oldukça duyarlı testdir. Uygun eşik değeri kullanıldığı zaman açık spinada %85 duyarlılığa ulaşır. Bu rakam açık spina için %80, anensefali için %90 civarındadır. MSAFP taramasında, ciltle kapalı defekler (çok ensefaloseli) farkedilemezler. Birçok tarama yöntemi eşik değeri olarak 2.0-2.5 MoM'un üzerini pozitif olarak kabul etmektedir. Birçok laboratuvar

Tablo 5. Gestasyonel diyabet için düşük risk grubu. Eğer aşağıdaki tüm karakteristikler mevcutsa kan glukoz testlerine ihtiyaç yoktur. (Taramaya gerek yoktur)

- < 25 yaş
- Gebelik öncesi normal vücut ağırlığında olmak
- Aile hikayesinde (1. derece akrabalarda) diyabet olmaması
- Diyabetin yüksek olduğu bir ırka mensub olmamak (Hispanik-Amerikan, Asya kökenli Amerikan).
- Kötü obstetrik hikayeye sahip olmamak
- Anormal glukoz metabolizması hikayesi olmamak

2.5 MoM'u eşik değeri olarak almakta ve bu değerinde %3-4 yanlış pozitif sonuç ortaya çıkmaktadır. MSAFP taraması 16-18 hafta arasında uygulandığında en doğru sonucu verirken, 15-22 hafta arasında da uygulanabilmektedir (10). Sonucun yüksek çıkması durumunda özellikle sınır vakalarda test tekrar edilebilir. Orta derecede artmış MSAFP değerlerinde tekrar edilen vakaların %30'unda sonuçlar eşik değerin altında çıkmaktadır (11). Ayrıca MSAFP'nin yüksek çıkmasına yol açan en sık neden gestasyonel yaşın olduğundan az hesap edilmesidir. Bundan dolayı bu tür hastalarda gestasyonel yaşın ultrasonografi ile teyit edilmesi gereklidir. NTD hastalarda BPDnin küçük olabileceği akıld tutulmalıdır. Down sendromu taramasını kabul etmeyen hastalara, MSAFP bakılması önerilmelidir. Doğrudan amniyosentez yapılan hastalardan amniotik AFP düzeyi bakılabilmektedir.

Tablo 6. Gestasyonel diyabet tanısı koyulurken en az iki değer aşağıdaki değerlere eşit veya yüksek olacaktır. Değerler mg/dl olup Carpenter ve National Diabetes Data Group'a göre verilmiştir-tir.

100-g oral glukoz tolerans testi	NDDG	Carpenter
Açlık	105	95
1.st	190	180
2.st	165	155
3.st	145	140

Down Sendromu taraması

Down sendromu yaklaşık 800 canlı doğumda görülen, en sık görülen fetal malformasyondur. Düşük MSAFP değeri ile fetal aneuploidi içindeki ilişki ilk kez 1984 yılında bildirilmiştir (2). Yanız başına MSAFP ile %20-25 duyarlılık sağlanmıştır (13). Daha sonra buna diğer serum taramaları eklenmiştir (14). Down sendromu taraması anne yaşı ile birlikte maternal serumda AFP (MSAFP), hCG ve unkonjuge estriol (üçlü test) seviyelerine bakılarak, ikinci trimesterde yapılmaktadır. Her üç parametre de aynı yönde değiştiğinde risk artar. Üçlü testin duyarlılığı %60 ve yalancı pozitifliği %5 civarındadır (15). Üçlü testteki parametreler teker teker değerlendirilmelidirler, çünkü bu şekilde yanlış pozitif oranı düşürülür. Üçlü testin duyarlılığı her hangi bir artış olmamaktadır. NTD'deki gibi doğru bir sonuç için mutlaka gereklidir. Ancak üçlü testin duyarlılığı farklı olarak test tekrarlanmamalıdır. Çünkü yanlış sonuçlar ortalama (mean) doğru regrese sonuçlarından yanlış negatif sonuca yol açabilecektir. Üçlü testi pozitif çıkan hastalarda, gestasyonel tesbitinde ultrasonografide uzun kemikleri kısa ölçeceğinden özellikle BPD ölçümü kullanılmalıdır (16).

Tablo 7'de bazı yaşlara göre Down ve diğer kromozomal anomalilerin riskleri verilmektedir (17). Risk artırılabilecek olursa yaşla birlikte hem Down sendromu, hem de diğer kromozomal bozuklukların görülme oranı artmaktadır. Üçlü testde taranan Down sendromu, ancak Tablo 3'de görüleceği gibi bu yaşta Down sendromu kadar diğer kromozomal bozuklukların olma riski de vardır.

Tablo 7. Amniyosentez sırasında en az bir kromozomal anomalinin bulunma riski.

Maternal Yaş	Down Sendromu	Tüm Kromozomal Anoploidiler
25	1/885	1/1533
30	1/641	1/455
32	1/481	1/280
35	1/237	1/135
40	1/69	1/40
45	1/21	1/12

35 Yaş ve üzerindeki hastalarda tarama

Retrospektif yapılan ilk çalışmalardan birinde eşik risk 1:200 alınarak %25 amniosentez oranı ile

Down sendromu yakalama oranı %89 olarak bulunmuştur (18). Anne yaşının artması ile hem amniosentez sayısı hem de yakalama oranı artmaktadır. 40 yaş için amniosentez oranı %40 ve tanı koyma oranı %91'e çıkmaktadır. Yaşın ilerlemesi ile birlikte 47,XXY ve 47,XXYsex kromozom aneuploidileri de artmaktadır. MSAFP için 35 yaş üzerinde bu anomalilerin %44-50 sini yakaladığı bildirilmiştir (18, 19). 35 yaş üzerindeki gruba, prenatal sitogenetik tarama alternatif olarak rutin multipl serum marker taraması önerilemez. Ancak amniosentez veya CVS riskini kabul etmeyen hastalara karar vermekte alternatif bir test olarak önerilebilir (9). Bu tür hastalara test önerilirken hastalara, amniosenteze göre hem Down sendromu hem de 47XXX ve 47YYY gibi diğer kromozomal anomalileri yakalama oranının daha düşük olduğu izah edilmelidir.

Üçlü testde risk hesaplanması

Üçlü testde risk hesaplanırken yukarıda anlatıldığı gibi test öncesi risk, test sonrası ortaya çıkan LR ile çarpılmakta ve test sonrası risk hesaplanmaktadır. 25 ve 32 yaşlarında, üçlü test serum marker sonuçları tamamen aynı çıkan iki hastayı örnek olarak alalım ve bu sonuçlara göre riskin 2 misli arttığını (LR=2) kabul edelim. Bu şartlar altında hastaların risklerini tekrar hesap edecek olursak:

posttest odds= pretest odds * LR (olasılığa çevrilip yapılmadan, kısaca)

25 yaşında $1/885 * 2 = 1/443$

32 yaşında $1/481 * 2 = 1/241$

olacaktır. Dolayısıyla 25 yaşındaki hasta hala düşük risk grubunda kalırken, 32 yaşındaki hastanın riski 1/481'den 1/241'e çıkacak ve artık yüksek risk grubunda olacaktır (eşik değer= 1/270). Anlaşılabileceği gibi bir test yapılmadan önce hastanın temel riski (üçlü test için anne yaşına bağlı risk) oldukça önem kazanmaktadır. Yani yaşı ilerleyen hastalarda testin pozitif çıkma olasılığı daha yüksektir.

Araştırma alanları

Down sendromu riskinin ultrasonografi ile yeniden hesaplanması, çeşitli ultrasonografik markerların kullanılması, idrarda beta-core fragment bakılması halen araştırma aşamasında olup rutin uygulamaya girememiştir (20-22). Yine birinci trimesterde nükal ödem bakılması da araştırma aşamasındadır.

HBs Ag Taraması

Kronik Hbs Ag taşıyıcılığının toplumumuzda %4-10'lara ulaşan oranda prevalansının olması bunun

masını önemli kılmaktadır. Önlem alınmazsa m esnasında fetusa geçebilmekte ve neonatal mde oldukça yüksek mortalite ve kronikleşme erebilmektedir. Tüm gebe kadınlar gebeliğin n döneminde Hbs Ag açısından taranmalıdır. gebelik esnasında bu yapılmamışsa doğum için uruda taranmalıdır. Seronegatif olan yüksek hastalara aşı önerilmelidir. Hbs Ag pozitif olan lerin kocaları ve çocuklarına test yapma ihtiyacı rilmeli ve gerekirse aşı önerilmelidir (23).

Tablo 8. Fetal ölüm nedenleri arasında bulunan ve antenatal testlerle önlenemeyen etiyolojik faktörler.

Antepartum asfiksi
Fetal gelişme geriliği
Diyabet
Toksemi

Asemptomatik Bakteriüri Taranması

Gebeliklerin % 5 ile 10'unu komplike eder. büyük bir oranı gebelik başlangıcından önce mevcuttur. Bundan dolayı tüm kadınlar ilk natal vizitte idrar kültürü ile önceden varolan asemptomatik bakteriüri açısından taranmalıdır. türün negatif olduğu durumda gebeliğin ilerleyen neminde asemptomatik enfeksiyon geliştirme nı %5'in altındadır. Asemptomatik bakteriürisi n hastalarda üst üriner enfeksiyon riski oldukça mıştır.

Yanlış yapılan uygulamalar

Ülkemizde ilk gebelik muayenesinde gebelere çok gereksiz tetkik yapılmaktadır. Kan yokimyası, elektrolitler, karaciğer ve böbrek nksiyon testleri, TORCH bunlardan bazılarıdır.

Ülkemizde ilk gebelik muayenesinde birçok kim tarafından TORCH grubu enfeksiyon tarama maksadıyla Toksoplazma, CMV, Herpes akılmaktadır. Bu grup enfeksiyonlarda fetusun kilenebilmesi için enfeksiyonun primer enfeksiyon olması gerekmektedir. Örnek olarak toksoplazmayı acak olursak, tarama testi olarak kullanılabilmesi in tüm popülasyonda gebelik sırasındaki sero nversiyonu bilmek lazımdır. Sero konversiyon ranı bilinmemekle birlikte seronegatif yüzdeleri 992'de yapılan bir çalışmaya göre CMV, Toksoplazma ve Rubella için sırasıyla, % 6.7, %45 ve %8.9 arak bildirmiştir (24). Primer enfeksiyon haricinde, ekonder enfeksiyon, Ig M ve Ig G kross reaksiyonu g M pozitifliğine yol açabilmektedir. Ayrıca Toksoplazma enfeksiyonu sonrası Ig M (+)'liğinin 2 yıla

kadar sürebileceği gösterilmiştir. Tüm bu nedenlerden dolayı ve sağlıklı rakamlar toplanana kadar Türkiye'de rutin CMV, Toxo, ve Herpes taramasının yapılmasının kaynak israfına ve birçok sağlıklı gebeliğin sonlandırılmasına yol açtığı kanatındeyim. Gene tamamen sağlıklı, hiçbir risk faktörü olmayan bir gebeye yapılacak olan biyokimya, elektrolit gibi testler hastada anksiyeteye yol açacak ve yalancı pozitif sonuçlarla israf daha da artacaktır.

Tarama testi olarak fetal iyilik hali testleri

Antenatal iyilik testleri NST, CST, biyofizik profil ve çeşitli arterlerin Doppler çalışmasından oluşur.

Antenatal iyilik testlerinin amacı suboptimal oksijenlenen ve asidemik fetusların saptanması ve metabolik asidozun ilerleyerek ölüme yol açmadan gerekli girişimin yapılmasıdır (25). Fetal ölüm nedenleri arasında bulunan ve antenatal testlerle önlenemeyen etiyolojik faktörler Tablo 8'de sıralanmıştır. Bunlar yaklaşık fetal ölümlerin %50'sini oluşturur. Geri kalan %50'sini ise ablasio, malformasyonlar, enfeksiyonlar, intrapartum asfiksi, izoimmunizasyon ve diğer önlenemeyen nedenler oluşturur (26).

23. haftada canlı olan fetusların hemen hemen belli bir oranı her geçen hafta ölürlür. Her fetus random (rasgele) ancak istatistiki olarak öngörülebilir orandaki bir ölüm riskiyle karşı karşıyadır. Bu rakam oldukça düşük olmasına rağmen yine de fetal ölüm önemli bir sağlık problemi (27). Bu konuda önemli data eksikliği mevcuttur. Müdahale yapılmadığı zaman, patolojiye (duruma) bağlı spesifik ölüm riski ve haftalık spesifik ölüm rakamları bilinmemektedir. Ayrıca testlerin değerlendirilmesi oldukça fazla değişiklik gösterebilmektedir. Tarama testi olarak antepartum iyilik testlerinin yapılması ve bunun sonucuna göre girişimlerde bulunulması ile, perinatal ölüm hızının azalıp azalmadığını gösteren randomize data oldukça sınırlıdır. Fetal ölüm riskinin çok düşük olduğu bir gruba (prevalansı düşük) bu testlerin uygulanması sonucu pozitif prediktif değer de oldukça düşük olacaktır ve oluşacak yalancı pozitif sonuçlar (NST için yalancı pozitiflik % 40-60 arasındadır) iatrojenik prematurite, maternal zarar, maternal anksiyete ve tatminsizliğe yol açabilecektir.

Fetal açıdan önemli potansiyel zarara yol açabilecek bu durum, bu testlerin düşük risk grubuna ve daha düşük gestasyonel yaş grubuna uygulanması sonucu oluşur. Kısaca fetal iyilik hali testleri yüksek riskli gebe gruba uygulanmalı, sorunu olmayan gebelerde tarama maksadıyla kullanılmamalıdır (25).

KAYNAKLAR

1. Grimes DA. Technology follies. The uncritical acceptance of medical innovation (see comments). *Jama* 1993; 269: 3030-3.
2. Boardman LA, Peipert JF. Screening and diagnostic testing. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41: 267-74.
3. Rubella and pregnancy. ACOG Technical Bulletin Number 171-August 1992. *Int J Gynaecol Obstet* 1993; 42: 60-6.
4. Freinkel N. Gestational diabetes 1979: philosophical and practical aspects of a major public health problem. *Diabetes Care* 1980; 3: 399-401.
5. Metzger BE. Summary and recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1991; 40 Suppl 2: 197-201.
6. 4th International Workshop conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21.
7. Coustan DR, Nelson C, Carpenter MW, Carr SR, Rotondo L, Widness JA. Maternal age and screening for gestational diabetes: a population-based study (see comments). *Obstet Gynecol* 1989; 73: 557-61.
8. Langer O, Anyaegbunam A, Brustman L, Divon M. Management of women with one abnormal oral glucose tolerance test value reduces adverse outcome in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 593-9.
9. ACOG educational bulletin. Maternal serum screening. Number 228, September 1996 (replaces no. 154, April 1991). Committee on Educational Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 55: 299-308.
10. Cuckle H, Wald N. The impact of screening for open neural tube defects in England and Wales. *Prenat Diagn* 1987; 7: 91-9.
1. Wald NJ, Cuckle HS. Recent advances in screening for neural tube defects and Down's syndrome. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1987; 1: 649-76.
2. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 886-94.
13. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, et al. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy (published erratum appears in *BMJ* 1988 Oct 22; 297(6655): 1029). *BMJ* 1988; 297: 883-7.
14. Phillips OP, Elias S, Shulman LP, Andersen RN, Morgan CD, Simpson JL. Maternal serum screening for fetal Down syndrome in women less than 35 years of age using alpha-fetoprotein, hCG, and unconjugated estriol: a prospective 2-year study. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 353-8.
15. Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, et al. Prenatal screening for Down's syndrome with use of maternal serum markers (see comments). *N Engl J Med* 1992; 327: 588-93.
16. Lockwood C, Benacerraf B, Krinsky A, et al. A sonographic screening method for Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 803-8.
17. Meyers C, Adam R, Dungan J, Prenger V. Aneuploidy in twin gestations: when is maternal age advanced? *Obstet Gynecol* 1997; 89: 248-51.
18. Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, Cunningham GC, Lustig LS, Boyd PA. Reducing the need for amniocentesis in women 35 years of age or older with serum markers for screening (see comments). *N Engl J Med* 1994; 330: 1114-8.
19. Rose NC, Palomaki GE, Haddow JE, Goodman DB, Mennuti MT. Maternal serum alpha-fetoprotein screening for chromosomal abnormalities: a prospective study in women aged 35 and older. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1073-8; discussion 1078-80.
20. Bahado-Singh RO, Oz UA, Deren O, et al. A new screening protocol combining urine beta-core fragment and ultrasonography for Down syndrome detection. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 779-82.
21. Bahado-Singh RO, Deren O, Tan A, et al. Ultrasonographically adjusted midtrimester risk of trisomy 21 and significant chromosomal defects in advanced maternal age (published erratum appears in *Am J Obstet Gynecol* 1997 Jun; 176(6): 1400). *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1563-8.
22. Deren O, Mahoney MJ, Copel JA, Bahado-Singh RO. Subtle ultrasonographic anomalies: do they improve the Down syndrome detection rate? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 441-5.
23. Hepatitis in pregnancy. ACOG Technical Bulletin

Yayınlar: Gebelikte kullanılan tarama testleri

- Number 174--November 1992. *Int J Gynaecol Obstet* 1993; 42: 189-98.
24. Leblebiciolu H, Günaydın M, Durupınar B, Pirinççiler M. Doğurganlık yaş grubundaki kadınlarda anti-rubella anti-toksoplazma ve anti-cmv antikorlarının dağılımı. *Ankara Hastanesi Tıp Bülteni* 1992; 27: 39-42.
25. ACOG practice bulletin. Antepartum fetal surveillance. Number 9, October 1999 (replaces Technical Bulletin Number 188, January 1994). Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 68: 175-85.
26. Fretts RC, Boyd ME, Usher RH, Usher HA. The changing pattern of fetal death, 1961-1988. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 35-9.
27. Minakami H, Izumi A, Tsukahara T, Tamada T. Stillbirth risk in Japan (letter). *Lancet* 1993; 341: 1603-4

Obezite tedavisinde kullanılan ilaçlar

Dr. Bülent O. Yıldız¹, Dr. Alper Gürlek²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları ABD Endokrinoloji Ünitesi Uzmanı¹, Doçenti²

Obezite, vücutta olması gerekenden fazla miktarda yağ dokusunun biriktiği durum olarak tanımlanmaktadır. Obezite için en sık kullanılan ölçü; kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boyun karesine bölümü ile hesaplanan vücut-kitle indeksidir (VKİ).

$$\text{Ağırlık (kg) / Boy (m}^2\text{)} = \text{VKİ (kg / m}^2\text{)}$$

Vücut-kitle indeksinin 25-29.9 arasında olması fazla kilolu, 30-39.9 arasında olması obezite, ve 40'ın üzerinde olması morbid obezite olarak adlandırılır.

Obezite, günümüzün sık görülen ve ciddi sağlık problemlerinden biridir. Obezitenin hipertansiyon, dislipidemi, tip 2 diyabet, koroner kalp hastalığı, inme, safra kesesi hastalıkları, osteoartrit, uyku apnesi, endometriyum, meme, prostat ve kolon kanserlerine bağlı morbiditeyi artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca obezite ile birlikte mortalite hızı da artar (1, 2). Bugün, ABD'de yaşayan kadınların % 50'si, erkeklerin ise % 25'i kilo vermeye çalışmakta, obezite tedavilerinin yıllık maliyeti 30 milyar Amerikan dolarını bulmaktadır (1).

Obezite tedavisinde, düşük kalorili diyet, egzersiz, davranış terapisi, cerrahi ve farmakolojik tedavi kullanılmaktadır. Ancak bugün için hastaların hızlı ve kalıcı kilo kaybı şeklinde isteklerini tam olarak karşılayabilecek etkin ve güvenilir bir tedaviden söz etmek mümkün değildir.

Dikkatli seçilmiş olgularda, diyet, egzersiz ve davranış terapisinin yanında uygun kullanılan obezite ilaçları, kilo kaybı için faydalı olmaktadır. Vücut kitle indeksi $>30 \text{ kg / m}^2$ olan hastalar eşlik eden komorbidite olmaksızın, $\text{VKİ} = 27-29.9 \text{ kg / m}^2$ olan hastalar se eşlik eden komorbidite varlığında farmakoterapi için adaydırlar. Hipertansiyon, dislipidemi, koroner kalp hastalığı, tip 2 diyabet ve uyku apnesi, eşlik eden komorbidite olarak sayılabilir (1).

İdeal ilaç tedavisi, doz ile ilişkili olarak kilo kaybı sağlamalı, hastanın hedeflenen kilo kaybına ulaşmasına ve bu kiloyu korumasına olanak tanımalı, uzun süreli kullanımda güvenilir olmalı, ilacın tolerans ya da bağımlılık potansiyeli olmamalıdır. Bugüne kadar geliştirilmiş ağırlık azaltıcı ilaçlar, bu özelliklerin tümünü taşımamakla birlikte kilo kaybını desteklemek için kullanılmaktadırlar. Kilo azaltılması ile ilgili, 7725 hastayı kapsayan çalışmaların verilerini toplayan bir derlemede, mevcut farmakolojik ajanların, kısa süre içinde, plasebodan ortalama 0.23 kg / hafta fazla kilo kaybı sağladığı bulunmuştur ancak uzun süreli kullanım ile ilgili çok az bilgi bulunmaktadır (3).

Obezite tedavisinde kullanılan ilaç grupları

1. İştah baskılayıcı ilaçlar

Günümüzde kullanılan anorektik ilaçlar noradrenerjik ve serotonerjik olarak iki alt grupta incelenebilir:

Noradrenerjik ajanlar; iştah merkezi üzerinden etki ile kilo kaybına yol açarlar (4).

Phenylpropanolamine, efedrinin sentetik bir türevi olan sempatomimetik bir ajandır. Ondört haftalık çalışmalarda plaseboya göre anlamlı kilo kaybı sağlamıştır (5), ancak sinirlilik, uykusuzluk, çarpıntı, baş ağrısı, hipertansiyon gibi yan etkilerinden dolayı bugün kullanılmamaktadır.

Phentermine, yapı olarak amfetamine benzer, noradrenerjik nöroileti yolu üzerinden iştahı baskılar, dopaminerjik nöroileti üzerine de az olarak etkisi vardır. Obezite tedavisinde kısa süreli çalışmalarda, plaseboya göre anlamlı kilo kaybı sağlamıştır (6). Ancak baş ağrısı, uykusuzluk, sinirlilik irritabilite gibi yan etkilerin hastaların çoğunda tedaviyi bıraktıracak kadar şiddetli olması, günümüzde ilacın klinikte

ullanımının terk edilmesine neden olmuştur.

Serotonerjik ajanlar; beyinde, sinaptik aralıkta serotonin salınımını artırır, geri alınımını kısmi olarak engeller. Böylelikle hipotalamus üzerinden etki ile tahı baskılarlar (4). Bu grupta fenfluramine ve dexfenfluramine, obezite tedavisindeki etkinliklerine rağmen (7), kalp kapak hastalığı ve primer pulmoner hipertansiyon yan etkileri gösterilen olgular nedeniyle 1997 yılında piyasadan çekilmiştir (8).

Fluoxetine, beyinde, sinaptik aralıkta serotonin geri alınımını etkileyen yüksek düzeyde özgün bir inhibitördür. Bir antidepresan olarak kullanıma giren ilaç, obezite çalışmalarında da yer bulmuştur. Fluoxetine, bazal vücut sıcaklığını yükselterek enerji tüketimini de artırabilir ancak plasebo karşılaştırmalı yapılan çalışmalarda, kilo kaybı etkisi anlamlı bulunmamıştır. Halen depresyon tedavisinde kullanılan ilacın, obezite tedavisi için kullanımı kabul görmemektedir (9).

Noradrenerjik / serotonerjik ajanlar; sinaptik aralıkta noradrenalin ve serotonin geri alınımını inhibe ederler. Sinaptik aralıktaki bu iki monoaminin düzeyi, insan ve hayvanlarda doyunluk hissini etkiler. Sibutramine, bugün için bu grubun tek temsilcisidir. Etkisi hem aktif ilaca hem de metabolitine bağlıdır. Sibutramine, dexfenfluraminin aksine serotonin salınımını artırmaz, dopamin salgılanması üzerine de etkisi yoktur (4). Sibutramine, hayvanlarda, kahverengi yağ dokusunda beta3-sistem aktivasyonu ile termogenezi de uyarır ancak insanlarda bu etki tartışmalıdır (10). Antidepresan etki amaçlı yapılan çalışmalarda, sibutramine, sağlıklı bireylerde ve depresyonu olan hastalarda 1-2 kg kilo kaybına yol açmıştır. Altı aylık çalışmalarda, sibutramine alan bireylerde kilo kaybının plasebo alan bireylere göre anlamlı olarak daha fazla olduğu ve bu etkinin doz-bağımlı olarak arttığı gösterilmiştir (11). Bir yıllık çalışmalarda günde 10-15 mg sibutramine alan hastalarda plaseboya oranla anlamlı derecede yüksek kilo kaybı olurken, açık uçlu 96 haftalık bir çalışmada, yüksek dozda sibutramine kullanımında dahi kaybedilen kilonun geri alındığı gösterilmiştir (12). Tedavi başlangıcında sibutramine ile elde edilen yanıt, uzun dönemdeki etkinlik hakkında da bilgi vermektedir. Sibutramine ile ilk 4 haftada diğerlerine oranla fazla kilo veren hastaların bir yıl sonundaki kilo kayıplarının da diğerlerinden daha fazla olduğu gösterilmiştir (11). Sibutramine için önerilen başlangıç dozu 10 mg / gündür. İlk dört haftada kilo kaybı istenen düzeyde değilse, doz 15 mg / güne yükseltilebilir. On mg dozu tolere edemeyen hastalarda 5 mg / gün dozunda kullanılabilir. İlaç, yemeklerle veya yemek

aralarında günde tek doz olarak kullanılır. Ağız kuruluğu, iştahsızlık, konstipasyon, uykusuzluk; ilacın en sık görülen yan etkileridir. Hipertansif olmayan bireylerde kan basıncında ve kalp hızında hafif yükselmelere yol açtığı bazı çalışmalarda bildirilmiştir. Koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kardiyak aritmi ve inme öyküsü olanlarda sibutramine kullanılmamalıdır. Ayrıca antidepresan tedavi alan, özellikle monoaminooksidaz inhibitörü ve selektif serotonin geri alım inhibitörü kullanan hastalara, sibutramine verilmemelidir (4). Dexfenfluramine kullanımının bırakılmasına neden olan kalp kapak hastalığı sibutramine ile bugüne kadar bildirilmemiştir.

2. Gastrointestinal sistem üzerinde etki gösteren ilaçlar

Obezite tedavisinde bir yaklaşım, gastrointestinal sistemde diyetle alınan yağın parçalanma, sindirilme ve absorpsiyon safhalarının inhibe edilmesidir. Kilo kaybı sağlayıcı diyetlerin çoğunda yağ alımının azaltılması tavsiye edilir ancak hastaların bu diyetlere uyuncu genellikle düşüktür. Bu nedenle, sindirim inhibitörleri, kilo kaybı için gereken negatif enerji dengesinin sağlanmasında rol alabilirler.

Orlistat (tetrahidrolipstatin); Streptomyces toxytrincici tarafından üretilen lipstatinin kimyasal olarak sentezlenmiş hidrojenize türevidir. Bu madde, gastrik ve pankreatik lipazın güçlü bir inhibitörüdür (13). Gastrik ve pankreatik lipazlar, diyetle alınan trigliseridlerin, serbest yağ asitlerine dönüşümü ve ince barsaktan emilimlerinde rol alırlar. Oral yolla alınan orlistat, günde 3 kez 120 mg şeklinde dozda maksimum olarak, ince barsak lümeninde trigliserid hidrolizini azaltır. Bu doz ile diyetdeki yağın emilimi % 30 oranında inhibe olur ve yaklaşık 200 kcal / 24 saatlik bir kalori açığı oluşur (14). Orlistat ile yapılmış 1 yıllık çift-kör plasebo-kontrollü çalışmalarda; plasebo ile % 5.5-6.6'lık kilo kayıplarına karşın, orlistat ile % 8.5-10.2 arasında kilo kaybı sağlanmıştır. Yıllık % 10'luk kilo kaybı, plasebo alanların % 17.7-25'inde, orlistat alanların % 38-43'ünde gözlemlenmiştir (15). İki yıllık çalışmalarda ise, orlistat kullananlarda, plasebo grubuna göre ilk yılda verilen kilonun geri alınımı, anlamlı derecede düşük oranda ve yavaş olarak bulunmuştur. Ayrıca kan basıncı, kolesterol, glukoz ve insülin ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler saptanmış ancak plasebo grubu ile farklar klinik olarak önemli bulunmamıştır (16). Diyabetik hastalarda orlistat kullanımı, anlamlı derecede kilo kaybına, kan şekerleri ve oral hipoglisemik ilaç dozlarında azalmaya neden olmaktadır (17).

Orlistat kullanan hastaların % 40'ında gastrointes-

tinal yan etkiler gözlemlenmekte ve % 10 hasta bu etkiler nedeniyle ilacı bırakmaktadır (15,16). İlacın etki mekanizması göz önüne alındığında, yan etkiler yüksek yağlı diyet alanlarda daha fazla görüldüğü söylenebilir. Bu nedenle yağlar, hastaların diyetindeki total kalorinin % 30'undan daha azını teşkil etmelidir. İlaç, bir anlamda hastanın düşük yağlı diyetle uyuncunun da monitorizasyonunu sağlar. En sık görülen yan etkiler abdominal kramplar, gaz ve şişkinliklerdir. Nadiren ve hasta diyetle yağ alımını artırdığında, yağlı dışkı, fekal inkontinans görülebilir. Yağda çözünen vitamin konsantrasyonları tedavi esnasında değişebilir ve nadiren multivitamin desteği gerekebilir. Orlistat, diğer kronik kullanımlı ilaçlarla (digoksin, warfarin, antihipertansifler ve oral kontraseptifler) etkileşim göstermemektedir (4).

3. Termogenik ilaçlar

Bu grupta efedrin ve kafein sayılabilir. Efedrin ve kafeinin birlikte kullanımı, hafif ve geçici yan etkilerle anorektik ve termogenik özellik taşır. Efedrin, norepinefrinin salınımını artırır, böylelikle besin alımında azalma, kalp hızı ve termogeneze artma gözlenir. Kafein bir adenosin antagonistidir, norepinefrinin sinaptik aralıkta yıkımını inhibe eder. Günlük 20 mg efedrin beraberinde 200 mg kafein (2-3 bardak kafeinli kahve) alımının, her iki ajanın yalnız kullanımından ve plasebodan daha etkin kilo kaybı sağladığı gösterilmiştir (18). Efedrin ve kafein kullanımında tremor, uykusuzluk gibi geçici yan etkiler görülmüş ancak 8 haftalık tedavi süreci sonrası bu etkiler plasebo ile karşılaştırılabilir düzeyde kalmıştır. Efedrin / kafein kombinasyonu Avrupa'da nadiren obezite tedavisinde kısa süreli olarak kullanılmakta, ABD'de ise piyasada bulunmamaktadır.

4. Yeni geliştirilmekte olan ilaçlar

Selektif beta₃-adrenerjik agonistlerin, bugün için obezite tedavisinde kullanım yönünden araştırmaları devam etmektedir. Genetik obez kemirgenlerde, bu ajanların kahverengi yağ dokusunda termogenezi uyarak belirgin bir kilo kaybı oluşturduğu gösterilmiştir. İnsanlarda yapılan çalışmalar (BRL 26830A ve BRL 35135 ile) olumlu sonuçlar vermiştir (4). Beta₃-adrenerjik reseptörü kodlayan gendeki bir mutasyonun kilo alımı, abdominal obezite ve insülin rezistansına yol açtığı gösterilmesi, bu grup üzerindeki çalışmaları daha da yoğunlaştırmıştır (19).

Gastrointestinal sistem ve santral sinir sistemi beslenme alışkanlığını düzenleyen pek çok peptid ve hormon içermektedir. Örneğin, kolesistokininin ve serotoninin iştah ve besin alımını azaltıcı yönde etkilidir. Buna karşın nöropeptid Y, besin alımını artırarak

enerji tüketimini azaltır. Leptin, besin alımını ve plazma insülin düzeyini azaltır, enerji tüketimini artırır (4). Tüm bu verilerden yola çıkılarak bu peptid ve hormonların agonist ve antagonistleri, obezite tedavisinde kullanım yönünden araştırılmaktadır.

Sonuç olarak obezite tedavisi için farmakolojik bir yaklaşıma gereksinim vardır ancak bu yaklaşım uzun vadede güvenli ve etkin olmalı, kalıcı sonuçlar elde edebilmek için diyet, egzersiz ve davranış terapisi ile kombine edilmelidir. İlaç tedavisi bırakıldıktan sonra kilo kaybının korunması güç olmaktadır. Bugün kullanımdaki birçok ilacın güvenilirliği, yalnızca kısa sürelerde çalışmıştır. Ayrıca, ilaç tedavisi ile elde edilen kilo kaybının, uzun vadede morbidite ve mortalite üzerine etkisi henüz net değildir.

KAYNAKLAR

1. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: the evidence report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998;6(suppl 2):51S-209S.
2. Pi-Sunyer FX. Medical hazards of obesity. *Ann Intern Med* 1993;119:655-60.
3. Goldstein D, Potvin J. Long term weight loss: the effect of pharmacologic agents. *Am J Clin Nutr* 1994;60:647-57.
4. Cerulli J, Lomaestro BM, Malone M. Update on the pharmacotherapy of obesity. *Ann Pharmacother* 1998;32:88-102.
5. Greenway F. A double-blind clinical evaluation of the anorectic activity of phenylpropanolamine versus placebo. *Clin Ther* 1989;11:584-9.
6. Weintraub M, Hasday JD, Mushlin AU, et al. A double-blind clinical trial in weight control: use of fenfluramine and phentermine alone and in combination. *Arch Intern Med* 1984; 144:1143-8.
7. Pfohl M, Luft D, Blomberg I, et al. Long term changes in body weight and cardiovascular risk factors after weight reduction with group therapy and dexfenfluramine. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994;18:391-5.
8. Abenheim L, Moride Y, Brenot F, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International primary pulmonary hypertension study group. *N Engl J Med* 1996;335:609-16.

9. Goldstein DJ, Rampey AH, Enas GG, et al. Fluoxetine: a randomised clinical trial in the treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994;18:129-35.
10. Hansen DL, Toubro S, Stock MJ. Thermogenic effects of sibutramine in humans. *Am J Clin Nutr* 1998;68:1180-86.
11. Bray GA, Ryan DH, Dordon D, et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of sibutramine. *Obes Res* 1996;4:263-70.
12. Jones SP, Smith IG, Kelly F, et al. Long term weight loss with sibutramine. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19(suppl 2):40-41.
13. Hadvary P, Lengsfeld H, Wolfer H. Inhibition of pancreatic lipase in vitro by the covalent inhibitor of tetrahidrolipstatin. *Biochem J* 1988;256:357-61.
14. Guerciolini R. Mode of action of Orlistat. *Int J Obes* 1997;21(suppl 3):S12-S23.
15. Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T. Randomized placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group *Lancet* 1998;352:167-72.
16. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281:235-42.
17. Hollander P, Elbein SC, Hirsch IB. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:1288-94.
18. Quade F, Breum L, Toubro S, et al. The effect and safety of an ephedrine/caffeine compound compared to ephedrine, caffeine and placebo in the treatment of human obesity: a double-blind trial. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1990;14:50.
19. Clement K, Vaisse C, Manning BS, et al. Genetic variation in the beta3-adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. *N Engl J Med* 1995; 333: 352-4.

Arıdışık antimikrobiyal tedavi

Murat Akova

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hastalıkların Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi Profesörü

Enfeksiyon hastalıklarının tedavisi sırasında çeşitli ortamlarda antibiyotik kullanım biçimi değiştirilebilir. İlaç vermek gerekirse, bu değişiklikler arasında, intravenöz antibiyotik kullanımından tek antibiyotik kullanımına (monoterapi) geçiş, monoterapiye kullanılan geniş spektrumlu bir antibiyotik yerine dar spektrumlu mikroroganizmaya yönelik daha dar spektrumlu antibiyotik kullanılması veya parenteral olarak verilen antibiyotik tedavisinin etkin oral antibiyotik ile sürdürülmesi sayılabilir. Bu yöntemlerden en uygun olanı, yani ciddi enfeksiyonların tedavisinde parenteral antibiyotik kullanımından oral antibiyotik kullanımına geçiş ardışık tedavi adıdır (1-5). Özellikle oral biyoyararlanımı yüksek, geniş spektrumlu antibiyotiklerin klinik kullanıma girmesinden sonra yaygın kullanım alanı olan ardışık tedaviye İngilizce literatürde, "switch therapy", "sequential therapy", "step-down therapy", "de-escalation therapy" gibi isimler de verilmektedir.

Arıdışık tedavinin temelleri

Enfeksiyon kanda sayılan isimlerin hepsinin genel olarak aynı tedavi şeklinin ortak özellikleri, özellikle intravenöz kullanılan antibiyotik tedavisinin verilmesi ve parenteral yoldan oral forma dönüştürülmesi şeklinde buna ek olarak antimikrobiyal spektrumun daraltılmasıdır. Ardışık tedavi klinikte en yaygın kullanılan alanını toplumdan kazanılmış veya enfeksiyon kökenli pnömonilerle, üriner enfeksiyon, akciğer dokusu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Ek olarak febril nötroopenili hastalarda, sepsis tedavisinde, ve anaerobik beyin absesi tedavisinde de uygulanabilir (6-9). Altta yatan ciddiyeti hastaneye yatırılması gereken hastalardan tedavi edilmeleri mümkünken oral

tedaviyi tolere edemedikleri için parenteral yolla antibiyotik almak için hastaneye yatırılan hastalar, genellikle ilk bir kaç günlük tedavi sonrası oral antibiyotiklere alabilir hale gelmektedirler. Parenteral antibiyotik tedavisi, hem hazırlama maliyetleri, hem parenteral formların oral ilaçlara kıyasla daha pahalı olması, hem de hastanın hastanede yatması nedeniyle eklenen masraflar nedeniyle pahalı bir uygulamadır. Mali boyutunun dışında, hastanın sosyal ortamından kopartılarak yaşam kalitesinde de azalmaya yol açması bir diğer olumsuz faktördür. Ayrıca flebit gelişimi gibi damar yolu problemlerinin önlenmesi, hastanın erken dönemde mobilize edilerek yatmaya bağlı çeşitli komplikasyonların önlenmesi, hastanede yatma süresinin kısaltılması nedeniyle olası nosokomial enfeksiyon riskinin azaltılması da ardışık tedavinin sayılması gereken diğer yararları arasındadır. Öte yandan ardışık tedaviye ilişkin bazı olumsuz faktörlerin de burada belirtilmesi gerekir. Bunlar arasında, ülkemizde sosyal güvencesi olan hastaların hastane dışında aldıkları ilaçlar için belli oranda katkı payı ödemesi, hastane dışında hastanın tedaviye uyumunun kontrolünde ortaya çıkabilecek sorunlar, hastanın kullandığı diğer ilaçlarla etkileşim sayılabilir (4).

Oral tedaviye geçmede kullanılan kriterler

Parenteral tedaviden oral tedaviye geçişte kullanılacak kriterler için prospektif, kontrollü ve randomize çalışmalar yapılmamıştır. Bu amaçla yaygın olarak klinik kriterler kullanılır. Tablo 1'de bu kriterlerin belli başlıları sayılmıştır.

Tablo 1'de belirtilen kriterler, ardışık tedavi uygulanabilecek tüm hastalık grupları için geçerli sayılabilir. Ardışık tedavinin en sık uygulandığı hasta gruplarından biri olan alt solunum yolu enfeksiyonları

Ardeşık antimikrobiyal tedavi

kriterler aşağıdaki biçimde modifiye edilmiştir

Öksürüğün düzelmesi

Solunum zorluğunun düzelmesi

Hastanın 24 saatten beri ateşsiz olması (<38° C)

S. aureus ve gram-negatif enterik basiller gibi yüksek riskli ve dirençli patojenlerin etken olmaması

Alta yatan, konjestif kalp yetmezliğı gibi ciddi hastalığın olmaması

Ampiyem gibi komplikasyonların olmaması

Gastrointestinal absorpsiyonun tam olması

Lökositozun düzelmesi

Tablo 1. Parenteral tedaviden oral tedaviye geçişte kullanılacak kriterler (4)

v. tedaviyi gerektirecek klinik nedenlerin ortadan kalkması

Hastanın oral tedaviyi tolere edebilmesi

-Normal gastrointestinal absorpsiyon

Ateşin düşmesi (<38° C)

İnfeksiyona ilişkin diğer bulgularda düzelme

Lökositoz ve CRP'nin normale dönmesi

Uygun oral antibiyotik seçimi

Hastanın alta yatan hastalığının menenjit ve endokardit gibi yüksek antibiyotik doku

konstrasyonu gerektiren bir hastalık olmaması

Antibiyotik seçimi

Parenteral antibiyotığın yerine kullanılacak oral ilacın spektrumu intravenöz ajanınkine eşit olmalıdır. Ayrıca oral antibiyotığın dozajı hasta durumunu sağlayabilecek nitelikte olmalıdır. Günde 4 kez alınması gereken bir antibiyotikle günde bir kez alınması gereken antibiyotikler arasında bir fark olduğu gösterilmiştir. Şimdiye kadar hangi bir antibiyotik rejiminin diğerlerine belirgin bir şekilde üstün olduğu gösterilememiştir. Hastaneye yatırılan ve/veya topluma özgü epidemiyolojik ve direnç kriterleri seçilecek antibiyotik konusunda önemli rol oynar. Örneğin alt solunum yolu infeksiyonu nedeniyle 2. veya 3. kuşak sefalosporin kullanılan bir hastada uygun koşullar sağlandığında tedaviye 2. veya 3. kuşak bir oral sefalosporin ile devam edilebilir. Benzer şekilde başlangıçta bir beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kullanılan bir

hastanın oral yoldan tedavisinde aynı gruptan ilaçlar kullanılabilir. Akut pyelonefriti olan bir hastada başlangıçta parenteral yoldan başlanan tedavi hastanın klinik durumu stabil hale geldikten sonra oral bir kinolon türevidir ile sürdürülebilir.

Alta yatan kanser ve/veya aldığı kemoterapi nedeniyle nötropenik olan ve takiben ateşi gelişen hastaların empirik tedavisinde de son yıllarda ardeşık tedavi prensipleri yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Başlangıç tedavisi olarak geniş spektrumlu, parenteral antibiyotiklerin kullanıldığı bu hasta grubunda, ilk 72 saatin sonunda ağır infeksiyona işaret eden risk faktörlerinin kaybolması (örneğin ateşin düşmesi, nötrofil sayısının artmaya başlaması gibi) ve hastanın oral tedaviyi tolere edebilir hale gelmesi durumunda empirik tedavinin oral yoldan devam ettirilmesi söz konusu olmaktadır. Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Derneğı (IDSA) tarafından 1997 yılında yayımlanan kılavuzda bu amaçla bir 3. kuşak sefalosporin olan sefiksim'in veya kinolon türevlerinin kullanılacağı belirtilmektedir (9).

Yukarıda anlatılanlara klinik örnek olarak Ramirez ve ark. tarafından yayımlanan bir çalışma örnek gösterilebilir (10). Bu çalışmada, toplumdaki kazanılmış pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılan 120 hastaya başlangıç tedavisi olarak 2 X1 gram/gün seftizoksim veya 1 X1 gram/gün seftriakson i.v. olarak başlanmıştır. Hastanın ateşinin düşmesi, öksürük miktarının azalması, lökositozun normale dönmesi ve gastrointestinal emilimin normal olduğunun saptanması üzerine parenteral tedavi kesilerek 400 mg/gün oral sefiksim başlanmıştır. Yüzümi hastadan 45 tanesi (%37) ardeşık tedavi için gereken bu koşulları sağlayamamıştır. Geri kalan 75 hasta ortalama 3 günlük parenteral tedavi sonrası oral antibiyotik almışlardır. Başlangıçtaki parenteral tedavi rejimleri arasında tedavi süresi ve tedavi başarısı açısından anlamlı fark saptanamamıştır. Oral tedaviye geçen hastalardan sadece bir tanesi (%1.3) tedavi başarısızlığı nedeniyle hastaneye yatırılmak zorunda kalmıştır. Araştırmacılar ardeşık tedavi uygulanmasının hastaların hastanede yatış süresini 6 günden 4 güne indirdiğini ve bu sayede tüm hasta grubunda 100.000 USD'den fazla miktarda tasarruf sağlandığını belirtmişlerdir. Bu çalışma ardeşık tedavinin, hasta gruplarının ve uygulanacak antibiyotiklerin uygun seçildiğı takdirde ne denli başarılı olabileceğine bir örnek teşkil etmektedir.

Sonuç

Hastaların tedavi süresince hastanede tutulması,

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.
- Vücudun 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.
İsano ile
Ruhsat sahibi ve üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç

Daha fazla bilgi için kurumunuza başvurunuz.
Eczacıbaşı İlaç Pazarlama
Boydikdere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

İlEczacıbaşı



KISA ÖRÜN
İdrar yolu enfeksiyonlarında
KONTRENDİKASYONLARI
Cefalejinin etkisiyle
ya da sonrası
uygulanması
zorunlu olmuştur.
Hematolojik:
alkalen fosfor
endüstriyel
yol açar. Gliserin
kije bölünm
enfeksiyonla
pediatrik ha
buzdolabında
adeti çözücü
içeren 4 ml,
KDV dahil p

 Fujica
Osaka
tastır
Ruhsat sahibi
Eczacıbaşı

bir yandan tedavi masraflarının artmasına neden olurken, diğer taraftan da hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemekte ve hastanede yattığı süre içinde hastane infeksiyonlarının gelişmesine emin teşkil etmektedir. Başta alt solunum yolu infeksiyonları, komplike olan veya olmayan üst üriner sistem infeksiyonları olmak üzere çeşitli infeksiyon etimolojilerinin tedavisi başta parenteral yoldan antibiyotik uygulanmasını gerektirse de, hastanın klinik durumunun düzelmesiyle birlikte oral antibiyotiklerle devam ettirilebilir. Bu durumda hasta erken dönemde taburcu edilerek evde tedavisini sürdürebilir. Dolayısıyla hastanede yatmanın getirdiği ekonomik ve sosyal sıkıntılar ortadan kalkarken, parenteral tedavi nedeniyle hastanın maruz olabileceği çeşitli tehlikeler de elimine edilir. Yapılan klinik çalışmalar hastaların ve oral yoldan kullanılacak antibiyotiklerin iyi seçilmesi koşuluyla düşük tedavinin değişik infeksiyon hastalıklarının tedavisinde başarılı olabileceğini ortaya koymuştur.

KAYNAKLAR

- Craig WA, Andes DR. Parenteral versus oral antibiotic therapy. *Med Clin North Am* 1995;79:497-507.
- Vogel F. Sequential therapy in the hospital management of lower respiratory infections. *Am J Med* 1995;99(suppl. 6B):14-9.
- Hamilton-Miller JMT. Switch therapy: the theory and practice of early change from parenteral to

- non-parenteral antibiotic administration. *Clin Microbiol Infect* 1996;2:12-19.
4. Günaydın M. Ardışık antibiyotik tedavisi. *Anti-mikrobiyal Tedavi Bülteni* 1998;2:133-7.
5. Cassiere HA. Antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: Switch and step down therapy. *Medscape Respiratory Care* 1998;2(3) (www.medscape.com/medscape/respiratorycare/journal/1998/v02.n03).
6. Quintiliani R, Crowe HM, Nightingale C. Transitional antibiotic therapy. *Can Infect Dis* 1995;6(suppl. A):6-10.
7. Akova M. Brain abscesses: Current drug treatment options. *CNS Drugs* 1996;6:358-66.
8. Akova M. Özel konakta infeksiyonlar. *Infeksiyon Hastalıkları Kitabı*. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Editörler). İstanbul:L:Nobel Tıp Kitabevi, 1997;291.
9. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, Pizzo P, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 1997;25:551.
10. Ramirez JA, Srişnath L, Ahkee S, Huang A, Raff MJ. Early switch from intravenous to oral cephalosporins in the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1995;155:1273-6.

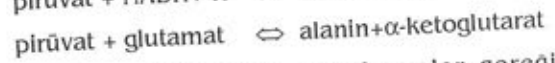
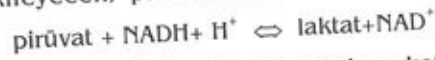
Laktik asidozlar

Ayşegül Tokatlı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji ve Hastalıkları Anabilim Dalı Profesörü

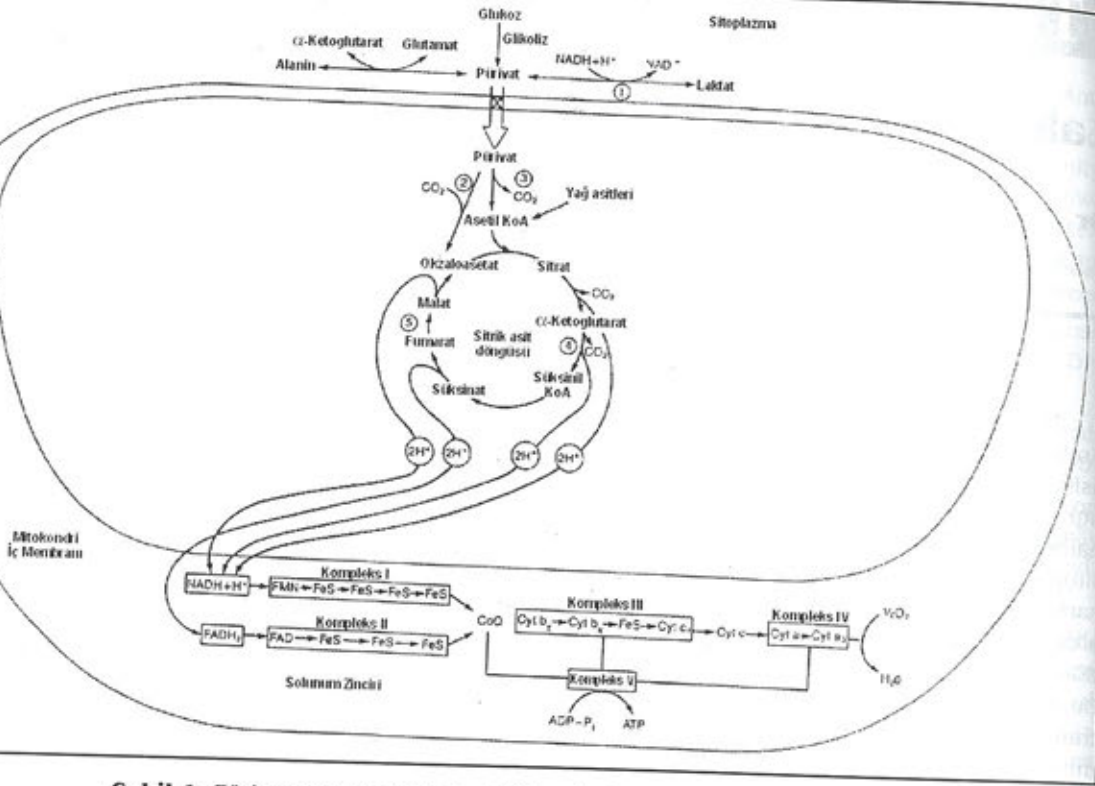
Trikarboksilik asit döngüsü (sitrik asit döngüsü, Krebs döngüsü) karbohidrat, yağ asidi ve amino asitlerin yani tüm besinsel yakıtların oksidasyona uğradıkları metabolik yoldur (Şekil 1 ve 2). Karbohidratın (glukoz) oksidasyonu glikoliz ile başlar, plazmik bir süreç olan glikoliz ile yüksüz ve altı karbon atomu bulunduran glukoz herbiri üç karbon atomu içeren negatif yüklü iki pirüvat molekülüne dönüşür. Oluşan pirüvat glikolizinin son ürünüdür. Bu metabolit ya **laktata** redükte olacak, ya **alanine** transaminasına olacak ya da yeterli oksijen varlığında mitokondriye taşınacaktır. Mitokondri içine ulaşan pirüvat ya karboksile olur **okkaloasetat** dönüşür, ya da dekarboksilasyona uğrar **asetil KoA**'a döner. Pirüvatın karboksilasyon ve dekarboksilasyonu mitokondriyal olaylardır, okkaloasetata dönüşüm **pirüvat karboksilaz (PK)**, asetil KoA'ya dönüşüm ise **pirüvat dehidrogenaz enzim kompleksi (PDHK)** ile sağlanır. Oksijenizasyon ve mitokondriyal oksidasyonlar yeterli olduğu durumlarda üretim ve kullanım arasında denge vardır, serum ve hücresel pirüvat düzeyi sabit kalır. Mitokondri içinde oluşan pirüvat metabolizmasının iki ürünü, okkaloasetat ve asetil KoA sitrik asidi oluşturmak sitrik asit döngüsünde üzere kondanse olacaktır. Diğer taraftan yağ asitlerinin mitokondriyal oksidasyonu da asetil KoA üretmektedir, bu asetil KoA'da sitrik asit döngüsüne girmektedir. Gerek yağ asitlerinin oksidasyonu ile gerekse de PDH kompleks ile oluşan asetil KoA'nın sitrik asit döngüsüne girmesi için okkaloasetata gereksinim vardır. Okkaloasetat TCA döngüsünde tekrar tekrar oluştuğundan sorun yoktur, ayrıca PK aracılığı ile pirüvattan okkaloasetat oluşumu da devam etmektedir. Çeşitli amino asitler değişik noktalardan Krebs döngüsüne girerek metabolize olur. Alanin ve serin pirüvat üzerinden, ketojenik amino asitler asetil KoA üzerinden, glukoneojenik amino asitler ise -ketoglutarat, süksinil

KoA ya da okkaloasetat üzerinden döngüye girip metabolize olur. Pirüvatın iki ayrı metabolizmasının ürünleri okkaloasetat ve asetil KoA sitrik asit siklusunda metabolize olurken oluşan CO₂ yanısıra NADH, redükte FAD (FADH₂) gibi redükte ekivalanlar oluşur. Bu oluşan redükte ekivalanlar mitokondri iç membranında yerleşmiş olan solunum zincirinde NAD⁺ ve FAD'e okside olurken açığa çıkan elektronlar sitokromlar üzerinden su oluşturmak üzere moleküler oksijene aktarılır. Bu oksidasyon süreci ADP'nin ATP oluşturmak üzere fosforilasyonu ile yakından ilgilidir. Bu yolla depolanan enerji hücrenin enerjiye bağımlı işlevleri için kullanılacaktır. Pirüvatın karboksilasyon ya da dekarboksilasyonundaki aksama sitrik asidin Krebs döngüsündeki metabolizması veya redükte ekivalanların solunum zincirindeki oksidasyonundaki bozukluklar pirüvat metabolizmasını doğrudan ya da dolaylı olarak etkileyecek, pirüvat miktarı artacaktır (1,2).



daima denge halindedir. Bu dengeler gereği pirüvattaki artış laktat ve alanin konsantrasyonlarında artışa yol açar. Laktik asidemi veya asidozun varlığı pirüvat metabolizmasının aksadığına işaret eder. Laktat aerobik metabolizmanın yeterliliği için biyolojik belirleyici kabul edilir.

Beyin, eritrositler, iskelet kası ve cilt laktatın oluştuğu başlıca dokulardır. Oluşan laktat, karaciğer ve böbrek tarafından glukoneojenez veya direkt oksidatif metabolizma ile dolaşımdan temizlenir. Laktik asidozda laktat üretimi ve kullanımı arasında dengesizlik vardır, hücre dışı sıvıda laktik asit artmıştır. Laktik asit kuvvetli bir asittir ve daima dissosiyasyon olur. Açığa çıkan hidrojen iyonu hücre dışı tamponlar ile tamponlanırken laktik asidin anyonu laktat serumu katılır. Laktik asidin oluş hızı aynı



Şekil 1. Pürivat metabolizması, sitrik asit döngüsü ve solunum zinciri

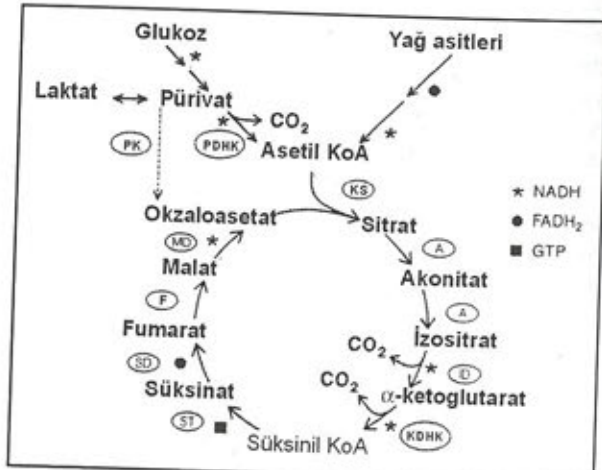
varolan diğer asit-baz dengesizlikleri ile birlikte len aktüel pH'yı belirler. Hiperlaktatemi yani m laktat düzeyinin 1.3 mmol/L'den yüksek oluşu oz, alkaloz ya da normal pH değeri ile birlikte ilir. Laktik asidoz ise laktat düzeyi çok yüksek mol/L) ve pH'nın belirgin düşük olduğu durumlar kullanılan bir terimdir (2).

ian laktat düzeyi tam kanda ölçülür, devam eritrosit laktat üretimini önlemek için alınan örneği hızla deproteinize edilmelidir. Ölçüm rterysel ve venöz kan kullanılabilir, ancak tumike anması halinde venöz kanda laktat yükseleceği rterysel kan tercih edilmelidir.

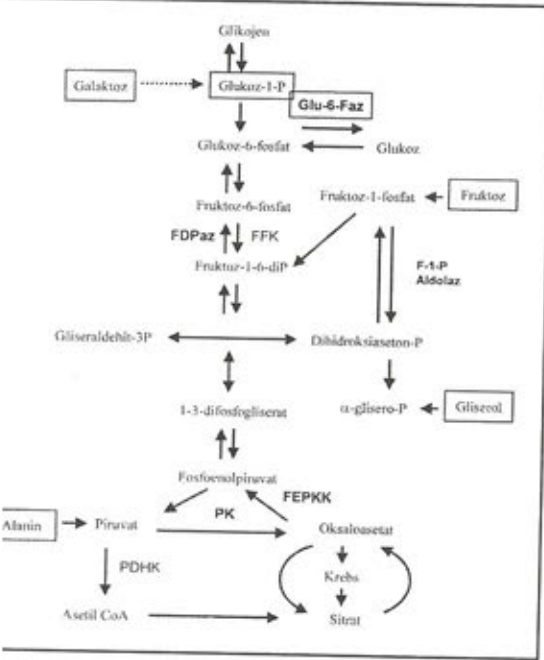
iperlaktetemi **fizyolojik** nedenlerle olabilir, otensif, normovolemik bir kişide artmış tesi hiperlaktatemi yaratabilir. Bu durumda z patolojik cevaptan çok fizyolojiktir. Yoğun ite döneminde kas lifleri anaerobik olizmaya kayar. Oluşan pH değişikliği altta olay düzeldiğinde düzelecektir. Artmış kas esine en iyi örnek egzersiz ve Grand Mal sidir. Sitriktin zehirlenmesi ve tetanoz artmış itivitesine bağlı laktik asidemi yaratan diğer ilardır.

Patolojik laktik asidoz ise diğer durumlarda gelişen laktik asidozdur.

Pirüvat metabolizmasında primer bir defekt olmadığı durumlarda laktik asit birikimi üç temel problemenden biri 1 -oksijen yetersizliği, 2-karaciğer fonksiyonlarında bozulma, 3-koenzim-A metabolizmasında aksama nedeni ile olmaktadır;



Şekil 2. Trikarboksilik asit döngüsü



Şekil 4. Glukoneogenez ve pirüvat oksidasyonu kler. Değişik tipte malignansilerde tümörün k asit oluşturmasının yanısıra varsa karaciğer istazı laktatın dolaşımından temizlenmesini kısıtlar laktik asidoz gelişir.

oksik madde alımına bağlı gelişen laktik asidoz **tip B₂ laktik asidoz** diye anılır. Bu tip laktik asidozun en sık nedeni etanol alımıdır. Metanol ve etanolün glikol alımında oluşan metabolik asidozun bir bileşeni laktik asittir. Alınan alkollerin toksik etki ürünlerinin oksidatif mitokondriyal bozulmada yaptıkları etki ile oluşan anaerobik asidoz: metabolizması sonucu laktik asit artar. Oluşan laktik asit, asit yapıdaki yıkım ürünlerinin de etkisiyle salisilat ve asetaminofen zehirlenmesinde de B₂ laktik asidoz gelişir.

tip B₃ laktik asidoz ise kalıtsal metabolik bozuklukların yarattığı laktik asidozdur. Primer laktik asidoz olarak adlandırılan **glukoneogenez bozuklukları ve oksidatif fosforilasyon bozuklukları** dışında çok sayıda kalıtsal hastalıkta laktik asit düzeyi artar. Örneğin açıl-KoA'yı substrat olarak kullanan enzimlerin eksikliğinde laktik asidoz gelişir. Bu olaylarda Açıl-KoA bileşiklerinin birikimi ve asetil KoA'nın intramitokondriyal düzeyinin azalmasına, serbest KoA düzeyinin azalması da PDH kompleksinin, asetil KoA düzeyinin azalması ise PK kompleksinin azalmasına neden olur. Bu nedenle laktik asidemilerin çoğuna laktik asidoz tabloya sebep olur.

Laktik asidemili bir hastanın laktik asidozunun primer laktik asidoz olduğu sonucuna varılmışsa hastanın glukoneogenez bozukluğu ya da oksidatif fosforilasyonda bozukluğunun olması gerekir (Şekil 3). Bu ayırımın tedavinin planlanması için önemlidir. Bu ayırım için erken dönemde **glukagon verilerek uzamış açlık testi** yapılabilir. Test başlangıçta intravenöz kateter yerleştirilerek yapılmalıdır, kan örnekleri bu yolla alınacağı gibi test anında hipoglisemi gelişmesi halinde IV glukoz verilmesi için damar yolu hazır olmalıdır.

Bu testte 6 saatlik açlığı takiben glukoneogenez için 0.5 mg glukagon IM olarak verilir, 0, 15, 30, 45, 60 ve 90ncü dakikalarda kan glukoz düzeyine bakılır. Eğer kişide Von Gierke hastalığı yoksa kan glukoz düzeyinin giderek artması gerekir. Eğer kişinin kan şekeri düzeyi normal sınırlarda kalırsa açlık 24 saate uzatılır. Test sırasında hipoglisemi gelişirse daha önce, gelişmezse 24ncü saatte glukagon verilerek test sonlandırılır.

Hastada glukoneogenez defekti varsa ilk saatlerdeki kan şekeri yükselmesi olmayacaktır. Bu durumda ilk bakılacak olan invazif olmayan bir test olması nedeni ile lökosit ya da deri fibroblastlarında pirüvat karboksilaz aktivitesine bakılmasıdır. Eğer PK enzim eksikliği varsa tanıya varılmış olur.

Glukoneogenez bozukluğu olan hastalarda ise karaciğer biyopsisinde enzim tayini ile kesin tanıya varılabilir. Enzim tayini öncesinde yükleme testleri tanıya yaklaşmayı sağlar.

Açlık testini geçen hastalarda pirüvat oksidasyonu bozuktur sonucuna varılır.

Laktik asidozlu bir hastada oksidatif fosforilasyon bozukluğu olduğu sonucuna varılmışsa tedaviye başlamadan önce deri fibroblast kültürü için doku örneği alınmalıdır. Kas biyopsisi mitokondriyal yapının araştırılmasında ipucu verebilir, DNA mutasyonlarının aranabileceği bir kaynaktır. Taze kas dokusu elektron transport zincirinin komponentlerine de bakılabilecek uygun bir dokudur.

GLUKONEOGENEZ VE BOZUKLUKLARI (2,3)

Glukoneogenez laktat, gliserol ve bazı amino asitler gibi karbohidrat olmayan öncül maddelerden glukozun oluşması olayıdır ve açlıkta glukoz homeostazı için önemlidir. Açlıkta enerji kaynağı glukozun oksidasyonundan yağ oksidasyonuna kayar. Açlığın başlangıcında insülin düzeyi azalır, insüline duyarlı organlarda glukoz oksidasyonu belirgin şekilde

Glikojenoliz yani glikojen yıkılarak glukozun bir kaç saat kan glukoz konsantrasyonunu sınırlarda tutar. Açlığın erken döneminde böylece enerji gereksinimini yine glukozdan sağlar. Açlık devam ederse beyin ketonlarını kullanmaya başlayacaktır. Kanın şekilli hücreleri ve periferik sinir dokusu glukozu okside etmeye devam eder. Bu dokularda glukozun oksidatif oksidasyonu sonucu oluşan laktat hücrelerde yağlardan sağlanan enerji ile glukozun oksidasyonu yani glukoneogenez gerçekleşir. Açlık devam ederken kan glukoz düzeyinin normal sınırlarda tutulabilmesi glukoneogenezle yeterli glukoz sağlanmasına bağlıdır.

Glukoneogenezde laktat, gliserol ve fosforil koenzim substrat olarak kullanılır. Gliserol karaciğerden salınır, glukoneogenezle oluşan laktatın 1/3 kadarı gliserolden sağlanır. Glukoneogenezin en önemli kaynağı kas dokusundan sağlanan başta alanin olmak üzere diğer amino asitlerdir. Glukoneogenezis açlıkta sağlanan enerji ile kısıtlıdır.

Glukoneogenez ve glikoliz kontrol noktası fruktoz-6- fosfat ve fruktoz-1,6-difosfatın birbirlerine dönüşüm noktasıdır. Glukoz oksidasyonunda fruktokinaz fruktoz-6-fosfatı fruktoz-1,6-difosfata dönüştürür, bu reaksiyonu aksi yönde gerçekleştiren fruktoz-1,6-difosfatazdır. Bu iki enzimin aktiviteleri glikoliz ve glukoneogenezis dengededir. Bu dengeleme hücre içindeki fruktoz-2,6-difosfat düzeyi olmaktadır. Fruktoz-2,6-difosfat, fruktoz-6-fosfattan fruktoz-2,6-difosfataz enzimi ile oluşur. Bu enzimin fonksiyonel enzimin yönü fosforil koenzimle fosforile olması ile belirlenir. Yüksek insülin düzeyi enzimin defosforilasyonuna yol açar, fruktoz-2,6-difosfat artar, bu artış fosfofruktokinazı aktive eder, glikoliz olur. Açlıkta salınan glukagon cAMP'yi artırır, cAMP cAMP'ye bağımlı kinazı aktive eder, aktive olan kinaz fruktoz-2,6-difosfatazı fosforile ederek enzim aktivitesini azaltır, bu olay fruktoz-2,6-difosfatın azalmasına yol açar. Fruktoz-2,6-difosfatın azalması fruktoz-1,6-difosfatazı aktive eder, glukoneogenez hızlanır.

Glukoneogenezisde yer alan enzimatik basamakların çoğu iki yönlüdür ve glikolizde de aynı yönde çalışır. Sadece dört enzim, **fruktoz-1,6 -difosfataz (FDF)**, **fosfoenol pirüvat karboksikinaz (PEPCK)**, **pirüvat karboksilaz (PK)** ve **glukoz-6-fosfataz (GF)** glukoneogenezisde işlev görür ve tek yönlü çalışır, hepsinin de eksikliği bildirilmiştir.

1- Fruktoz-1,6 -difosfataz eksikliği

2- Fosfoenol pirüvat karboksikinaz eksikliği

3- Pirüvat karboksilaz eksikliği

4- Glukoz-6-fosfataz eksikliği

Glukoneogenez hormonal ve hormonal olmayan pek çok faktör tarafından düzenlenir, açlık, tokluk veya egzersizin glukoneogenezisde etkili olduğu bilinir. Glukoneoogenetik enzimler fetal hayatın erken aylarında bile vardır, ancak normal şartlarda fetüsün gereksinimleri maternal glukoz ile sağlandığından bu enzimlere görev düşmez. Doğumda hemen sonra santral sinir sisteminin gereksinim duyduğu glukozun sağlanmasında glukoneogenez önemlidir. Ancak PEPCK aktivitesi postnatal beşinci günde matür düzeye eriştiğinden doğumu izleyen ilk günlerde sorun yaşanabilir. Bu nedenle glukoneogenez bozukluklarında bulgular doğumu takiben hemen çıkar.

FRUKTOZ-1,6-DİFOSFATAZ EKSİKLİĞİ

Fruktoz-1,6- difosfataz, fruktoz-6-fosfatı fruktoz ve inorganik fosfora ayırır, enzim eksikliğinde glukoneoogenetik ön maddelerden glukoz yapımı aksar ve hipoglisemi gelişir. Organizmanın glukoneogeneze gereksinim duyduğu yenidoğan dönemi, uzun süren açlık, febril enfeksiyonların seyri gibi durumlarda hipoglisemi, laktik asidoz ve ketozis gelişir. Enzim karaciğer, ince barsak ve böbrekte bulunur. Lökositlerde ise enzim aktivitesi az da olsa vardır. Kas dokusunda bulunan enzim ise eksiklikten etkilenmemiştir. Enzim fibroblastlarda bulunmaz.

Fruktoz-1,6-difosfataz eksikliğinde hipoglisemi fruktoz, sorbitol ve gliserolün fazla miktarda alımı ile ortaya çıkabilir. Bu durumda hipoglisemi gelişimi oldukça kompleks bir olaydır. Fosfat esterlerinin hücre içinde birikimi ve fruktoz metabolizmasının ara ürünlerinin glikojen fosforilazı inhibisyonuna bağlıdır. Adenin nükleotidlerin yıkımı herediter fruktoz intoleransında olduğu gibi hiperürisemi ve hipermağnezemi yaratır.

Hastalık yenidoğan ve küçük bebeklerde ağırdır ve hayatı tehdit eder. İlk hipoglisemi atağı genellikle hayatın ilk beş günü içinde gelişir, vakaların büyük çoğunluğu ilk altı ayda, hemen tamamı ilk dört yılda semptomatik olur. Daha sonraki ataklar daha çok uzamış açlık veya kusma, iştahsızlık yaratan febril enfeksiyonlarda ortaya çıkar. Çok nadiren varyant formda geç çocukluk yaşlarında ya da genç yetişkin

arda ilk atak görülebilir. Karaciğer ve böbrek fonksiyonu nadirdir, akut atak sırasında izlenen bozukluğu sonradan normale döner. Ataklar sırasında hafif laktik asidoz, bunun klinik bulgusu hafif hiperventilasyon görülebilir. Bu daha çok enfeksiyon sıklığına ve tüketilen gıdalarla ilişkilidir. Akut atakta pirüvat dehidrogenaz aktivitesi nedeni ile hepatomegali, hafif kas hipotonisi, hiporefleksi izlenen bulgulardır, genellikle iyi metabolik kontrol ile kaybolur. Somatik, psikomotor ve intellektüel gelişim genellikle etkilenmez, ancak sız kilo alımı sıklıkla izlenir.

Açlıkta fruktoz (0,2-0,5 g/kg IV), sorbitol veya sorbitol verilince glukoz ve fosfat düşer, laktat, üre, kreatinin ve alanin yükselir. Fruktoz yüklemesi diğer fruktoz intoleransında olduğu kadar şiddetlidir, glukagon bu durumda hipoglisemiyi düzeltmez. Alanin fruktoz benzeri benzer ama hafif bir etki yapar, galaktoz toleransı ise normaldir. Bu nedenle uzamış açlık ve glukagon ile klinik tanı güçlendirilebilir. Yüksek protein, yağlı diyet hipoglisemi, asidoz ve ketonemiyi düzeltir. Kesin tanı karaciğer dokusunda enzim aktivitesinin azaldığının gösterilmesi ile konur. Enzim testi kısa sürede kaybolduğu için alınan doku testi derhal değerlendirilmelidir. Tanımlanmış akut atakta enzim aktivitesinin hiç bulunmadığı gibi izlenir, enzim aktivitesinin olduğu hatta normalin %30'u kadar aktivitenin gösterildiği vakalarda izlenir. Akut atakta IV glukoz ve bikarbonat ile hipoglisemi ve asidoz düzeltilir. İzlemede açlıktan kaçınmak, enfeksiyonların seyrinde sık beslenme ve destek verilmesi gibi hipoglisemiyi önleyici tedbirler alınmalıdır. Fruktoz, sükröz ve sorbitol alımı azaltılabilir, diyetteki yağ miktarı %20-25'e, protein miktarı %10'a indirilerek karbohidrattan sağlanan enerji artırılır. Üç yaşına kadar akut ataklar ağır ve uzun sürer, tanı konup gerekli tedbirler alınmazsa mortalite yüksektir. Tanı konulduktan sonra gidiş genellikle iyidir. Büyüme ve gelişim normaldir, yaşla birlikte açlığa tolerans artar, enfeksiyonlarla olan provakasyon azalır. Otozomal resesif kalıtım hastalığında prenatal tanı henüz mümkün değildir.

OSFOENOL PİRÜVAT KARBOKSİKİNAZ DEFİSİTİ

Oksaloasetat pirüvat karboksikinaz glukoneogenezin anahtar enzimidir. Oksaloasetatın oksaloasetat döngüsünü sağlar. Karaciğer ve böbrekte bulunan enzimin mitokondriyal şekli toplam

aktivitenin 2/3 kadarmından, sitozolik şekli ise geri kalan 1/3 aktiviteden sorumludur. Lenfosit ve fibroblastlarda sadece mitokondriyal şekli bulunur. Sitozolik enzim katabolik durumlarda artar, hiperinsülinizmde ise azalır. Mitokondriyal enzim ise hiçbir şarttan etkilenmez. Fosfoenol pirüvat karboksikinaz eksikliğinde organizmanın glukoneogenezise gereksinim duyduğu açlık, ateşli enfeksiyon gibi durumlarda hipoglisemi gelişir. Laktik asidemi diğer mitokondriyal enzim eksikliklerinde olduğu gibi FEPKK eksikliğinin de karakteristiğidir. Mitokondri içinde biriken oksaloasetat ve pirüvat sitrat oluşumu artırır, bunu sonucunda karaciğer, böbrek ve iskelet kasında yağlanma olur. Sitratın artışı yağ asitlerinin artmasına yol açarken yağ asitlerinden keton cisimlerinin oluşumu baskılanmıştır. Mitokondriyal FEPKK eksikliğinde sitozolik enzime daha çok iş düşer, bu GTP kullanımını artırır, sitozolik yüksek enerjili fosfatların azalması karaciğer ve böbrekte hücre harabiyetine yol açar.

Tanımlanmış az sayıda hastanın çoğu doğumdan hemen sonra bulgu vermiştir, tekrarlayan hipoglisemi atakları ve bu ataklar anından letarji, koma veya konvülsiyon gibi nöroglükopenik bulgular vardır. Hipotoni gibi kas bulguları, gelişme geriliği, büyüme geriliği, hepatomegali ve hepatosellüler disfonksiyon, renal tübüler disfonksiyon, kardiyomegali sıklıkla izlenir. Hastalık ilk yaşlarda fataldir, akut atak Reye sendromunu düşündürülebilir.

Biyokimyasal olarak hipoglisemi, laktik asidoz, hiperlipidemi, hepatosellüler harabiyetin biyokimyasal bulguları, proksimal renal tübülopati (renal Fanconi Sendromu) saptanır. Glukagon, fruktoz, galaktoz veya gliserol ile yapılan tolerans testine cevap kan şekeri hafif veya beklene yükselmesidir. Bu da fruktoz-1,6-difosfataz ve glukoz-6-fosfataz eksikliklerinden ayrılmasını sağlar. Alanine yanıt olarak kan şekeri artmaz, laktik asit artar. Mevcut hipoglisemi ve laktik asit yüksekliği glukoneogenez bozukluğu olduğunu gösterir ama kesin tanı taze dokuda enzim tayini ile olur. Enzim tayini enzimin her iki şekli, sitozolik ve mitokondriyal şekli için yapılmalıdır.

Akut atakta bazal glukoz gereksinimin ötesinde glukoz infüzyonuna gerek vardır. Bikarbonat ve glukoz infüzyonu hipoglisemi ve asidozu hemen düzeltir. Hiperinsülinizm, ağır hepatik ve renal disfonksiyon, septisemi varsa kan şekeri kontrolü zor olabilir. Uzun süreli izlemede diyetten glukoneogenetik maddelerin çıkarılması, yavaş

Laktik asidozlar

karbohidrat içeren pişmemiş mısır nişastası addelerin diyetle eklenmesi gibi tedbirler alınır. Otozomal resesif kalıtılan hastalıkta prenatal tanı anağı henüz yoktur.

İRÜVAT KARBOKSİLİZ EKSİKLİĞİ (5)

Pirüvat karboksilaz (PK) pirüvatın okzaloasetata oksilasyonunu sağlar, bu olay biotine bağımlıdır. Mitokondriyal matrikste yerleşmiştir ve iki işlevi vardır, glukoneojenezisin ilk basamağıdır. Okzaloasetat açığını karşılar. Okzaloasetat sitrik asit döngüsü için esansiyel bir maddedir ve aspartat sentezi için gereklidir. Eğer PK eksikliği gibi nedenlerle okzaloasetat sentezi azalır aspartat okzaloasetata dönüşür. Aspartik asit redükte ekivalanların sentezinde önemli bir rolü vardır. Aspartatın doku konsantrasyonu düşürüldüğünde redükte ekivalanlar sitozolde birikir, bu L/P oranının artmasına yol açar, -okzaloasetat/asetoasetat oranı ise azalacaktır. Metabolik profil PK eksikliği için karakteristiktir. Pirüvat karboksilaz eksikliğinde aspartatın okzaloasetat oluşturmak üzere azalması üre siklusunu etkiler. Çünkü aspartat sitrulinden arjininosüksinik asit oluşumunda nitrojen vericisidir. Pirüvat karboksilaz enzim aktivitesinin hiç olmadığı durumlarda olduğu gibi ağır aspartat depresyonu konusunu olursa tabloya hiperamonemi, sitrulinemi, aspartik asit ve asetil KoA birikimi ketonuria ve ketonuria oluşmasına yol açar, böylece laktik asidoz da eklenir.

Pirüvat karboksilaz enzim aktivitesindeki bozukluk apokarboksilaz proteininin yapısal değişikliğinden olabileceği gibi biotin eksikliğinde de bozukluklarda benzer sonuçlar olacaktır. Klasik PK eksikliğinde iki farklı klinik tablo oluşur:

Basit ya da Amerikan tipi diye anılan şekilde otozomal resesif kalıtılır. Yaşamın ilk altı ayında hayatı tehdit eden, ağır metabolik asidoz, kilo kaybı, hipotoni, psikomotor retardasyon ve konvülsiyonlarla karakterize klinik tablo gelişir. Mikrosefali ve subdural effüzyon ya da mikrosefali bildirilmiştir. Uzun süren açlığı takiben hipoglisemi gelişir.

Kompleks ya da Fransız tipinde ise genellikle yaşamın ilk haftası içinde klinik ve metabolik bozukluklar gelişir, laktik asit konsantrasyonu oldukça yüksektir, asidoz laktik asidoz ve ketoasidoz eklenir. Vakaların çoğunda hepatosplenomegali

vardır. Hipoglisemi devamlı bir bulgu değildir. Metabolik asidozu dehidratasyon, koma, sok ve apne izler. Biyokimyasal karakteristiği hiperamonemi ve sitrulin yüksekliğidir.

Bu klasik klinik tablolar dışında çok az sayıda hastada süt çocukluğu çağında epizodik laktik asidoz ile karakterize klinik tablo bildirilmiştir, hastanın gelişimi ve ataklar arasında genel durumu iyidir. Ayrıca pirüvat karboksilaz eksikliğinde Leigh sendromu tablosu gösteren vakalarda bildirilmiştir. Klinik ve laboratuvar bulguları ile PK eksikliğinden şüphelenilen vakaların kesin tanısı enzim aktivitesinin cilt fibroblast kültürlerinde, lökositlerde düşük olduğunun gösterilmesi ile konur.

Pirüvat karboksilaz enzim eksikliğinde tedavi olanakları kısıtlıdır.

-Enzim biotine bağımlı olduğu için tedavide biotin denenmiştir. Klinik olarak faydası izlenmemesine karşın 1-10 mg/gün biotin oral olarak verilir.

-Enzim aktivitesini arttırmak için enzimin yapısında yer alan tiamin verilebilir.

-Aspartat verilmesi çok az sayıda hastada yarar sağlamıştır. Aspartik asit okzaloasetat konsantrasyonunu artırır. Ancak aspartik asit beyne serbest olarak geçemez.

-Diyet tedavisi olarak önerilen yüksek yağ içeren diyetin hastalarca tolere edilemediği, uygulanan hastalarda metabolik dekompanzasyon yarattığı izlenmiştir. Orta zincirli yağ asidi ve yüksek oranda yağ içeren diyet kontrendikedir.

-Metabolik asidozu düzeltmek için alkileyiçi ajan olarak sodyum bikarbonat kullanılabilir.

Hastalıkta prognoz genellikle kötüdür, hastaların çoğu süt çocukluğu döneminde kaybedilirken yaşamda kalanlar ağır retardeedir.

Pirüvat karboksilaz enzim eksikliğinin her şekli otozomal resesif kalıtılır. Enzimi kodlayan gen 11 nolu kromozom (11,q13) üzerinde yerleşmiştir. Genin komplementer DNAsı (cDNA) klonlanmıştır. Tanımlanmış vakalarda enzim aktivitesi normalin % 5'inin altındadır.

Prenatal tanı mümkündür, kültüre edilmiş amniyositlerde enzim aktivitesi ölçülerek prenatal tanı konabilir.

İLUKOZ-6-FOSFATAZ EKSİKLİĞİ (3)

irüvattan glikojen sentazide ikiye ayrılır; /attan glukoz-6-fosfata dönüştürüm yani neogenez, glukoz-6-fosfattan glikojene şüm.

lukoz-6-fosfataz eksikliğinde dışardan alınan z kesilir kesilmez ağır hipoglisemi gelişecektir. ü glukoz-6-fosfat ile glukoz arasındaki blok glikojenoliz yolu ile hemde glukoneogenez le glikoz salınımını engeller. Glikojenin pirüvata dasyonu vardır, hatta açlıkta hormonal etki ile nüşüm artar. Pirüvat ve dolayısı ile redükte namid adenin dinükleotid (NADH+H⁺) artar, statin artmasına yol açar. Pirüvat ve laktatin ıçıcıta artışı laktik asidoz gelişene kadar olumlu aydır, laktat beyin dokusu için yakıt olur. Bu atif beyin yakıtı kan glukoz konsantrasyonu yaklaşıya bile serebral belirtilerin gelişmesini

Bazı hastalarda laktatin artışının yanısıra - utarat da artar. Bu muhtemelen pirüvatin TCA işüne giren miktarı karşılayamayan - utarat dehidrogenaz aktivitesi nedeni iledir. n pirüvatin bir kısmı asetil KoA'a çevrilmesi ıra lipoprotein lipaz aktivitesinin azalması idemi yaratır. Serum trigliserid düzeyinde belirgindir, kolesterol ve esterleri ile itlerin artışı daha az belirgindir. Asetil KoA'nın il KoA'ya çevrilmesi, malonil KoA'nında yağ inin oksidasyonunu inhibe etmesi nedeni ile likojen depo hastalıklarından farklı olarak bu a ketozis yoktur. Aslında periferik dokular : açlığı çekerken karaciğerdeki glikojen ve lluğu paradoksal bir durumdur. Hiperürisemi ir metabolik bozukluktur. Glukoz-6-fosfat ı nedeni ile urat oluşumu artmıştır. Bunun 'a artmış laktat atılımı nedeni ile üratin idrarla ızalmıştır. Gelişen hiperürisemide bunun da vardır.

nikte karaciğer büyüklüğü daha doğumda lir. Karaciğer büyüklüğü giderek arttığı için derek belirginleşir, kas dokusu giderek azalır, obezite ve taş bebek yüzü ile tipik görünüm Karaciğerde siroz gelişmez ama ikinci üçüncü adenom gelişebilir. Dalak büyümemiştir, lerin büyümesine karşın işlevleri normaldir. ren hipoglisemilerden hasta sakınıldığı ölçüde 'al fonksiyonlar korunur. Trombosit onları bozulmuştur, buna bağlı burun aları klinikte sorun yaratabilir. Bu durum a zamanının uzaması, platelet adezyonunun sı ile gösterilebilir. Trombosit fonksiyon

bozukluğu hastanın durumu ile ilgilidir. Devamlı IV alimantasyon ve intragastrik beslenme ile düzeltilebilir. Bu elektif cerrahi girişimlere olanak tanır. Muhtemelen glukozun aktif transportunun baskılandığı için diyare atakları ya da yumuşak dışkılama vardır. Öğünde az alındığında ya da öğün geçtikğinde ağır hipoglisemik ataklar gelişir. Hipoglisemik belirtilere laktik asidozun bulgusu olan hiperventilasyon genellikle eşlik eder.

En önemli tanısal yaklaşım oral glukoz testi uygulayıp kan glukoz ve laktat konsantrasyonlarına bakılmasıdır. Açlık döneminde yükselen laktat, glukoz arttıkça azalır. Bu normal durumun tam aksidir, normalde başlangıçta laktat düşüktür, gittikçe artar. Glukagon testinde ise düz ya da giderek azalan glukoz eğrisi, giderek artan laktat eğrisi izlenir. Enzimi karaciğer dokusunda tayini kesin tanı için gerekir.

Hastalığın birçok komplikasyonu bilinir:

-Tekli ya da çoklu karaciğer adenomu gelişebilir, malin dönüşüm gösterebilir.

-Başlangıçta glomerül filtrasyon hızında artma, proteinüri daha sonra fokal glomerüler skleroz ve interstisyel fibrozis ardından da böbrek yetmezliği gelişebilir. Renal amiloidoz,renal Fankoni sendromu, distal renal tübüler asidoz gelişebilir.

-Tekrarlayan ishal atakları,

-Kronik laktik asidozun yarattığı kemiklerin dekalsifikasyonu sonucu osteoporoz,

-Hiperürisemi nedeni ile üriner sistemde taş oluşumu ve gut,

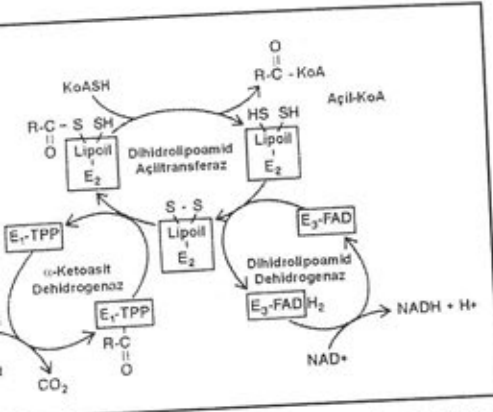
-Hiperlipidemi nedeni ile ksantom ve pankreatit,

-Anemi ve polikistik overler bildirilen komplikasyon olarak değerlendirilen olaylardır.

Hipogliseminin önlenmesi, laktik asidozun baskılanması hep diyetle olur. Sık beslenme, gece drip infüzyon ile beslenme, maltodekstrin ile zenginleştirilmiş formüla ile beslenme, pişmemiş mısır nişastası gibi glukozun yavaş salan ürünlerin diyetle kullanılması hiperlaktatemi, hiperlipidemi, hiperürisemi gibi metabolik anormallikleri azaltır ama tam düzeltemez. Hiperürisemi için allopürinol, artmış liponeogenez sonucu gelişen hipertrigiseridemi için balık yağı, fokal glomerulosklerozu önlemek için proteinüriyi azaltmaya yönelik ACE inhibitörleri, osteoporoz için vitamin D ve kalsiyum kullanılabilir. Karaciğer transplantasyonu adenom ya da karsinom

Laktik asidozlar

halinde veya diyet tedavisini uygulamayan a uygulanan metabolik sorunu tam çözecek amadır.



Şekil 5. Pirüvat dehidrogenaz kompleksi kalıtsal otozomal resesif kalıttır. Enzimi kodlayan 7 nolu kromozom da lokalizedir. Antenatal tarama mümkündür.

OKSİDATİF FOSFORİLASYON BOZUKLUKLARI PİRÜVAT DEHİDROGENAZ ENZİM KOMPLEKSİ EKSİKLİĞİ (4-8)

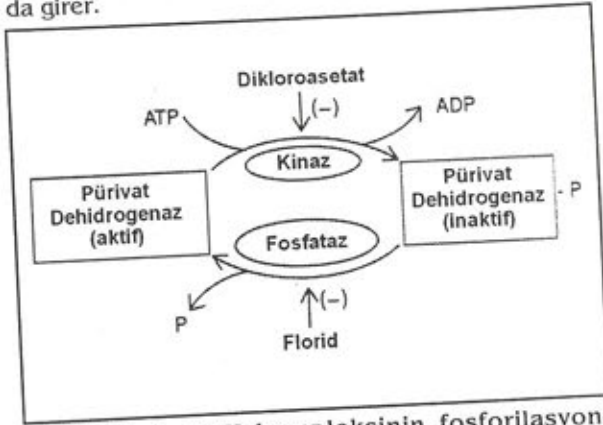
Pirüvat dehidrogenaz enzim kompleksi asetil KoA dekarboksilasyonunu sağlar. Bu enzim kompleksinin iki kofaktörü vardır; tiamin ve lipoik asit. Enzim kompleksi mitokondri iç membranına ve mitokondriyal matrikste yerleşmiştir. Enzim kompleksi beş enzimden oluşmuştur; E1, E2, E3 ve E4. E1, E2 ve E3, katalitik işlev görürken pirüvat dehidrogenaz fosfat (E4) ve pirüvat dehidrogenaz kinaz düzenleyici enzimidir. Pirüvat dehidrogenaz kompleksinin diğer önemli bir bileşeni de X proteinidir. Bu yapının direkt katalitik bir işlevi yoktur, yapısal olduğu düşünülür. Enzim kompleksini oluşturan yapıların bir arada olmasını sağlayan bir yapıdır (Şekil 5).

E1, pirüvat dekarboksilaz heterotetromeridir, alt ünitesi, iki alt ünitesi vardır, tiamin pirofosfat bu ünitenin bir parçasıdır. Bu enzim pirüvat ve asitlerin dekarboksilasyonundan sorumludur. Enzimin hız belirleyici kısmıdır.

E2, dihidrolipoil transasilaz bir asil transferazdır, oksidlenmiş lipoil grubunun transferini ve asetil KoA'ya dekarboksilasyonunu sağlar. Lipoik aside kovalent bağlarla bağlanmış haldeki bu komponent enzim kompleksinin yapısal çekirdeğini oluşturur.

E3, dihidrolipoil dehidrogenaz, bir flavoproteindir.

Pirüvat dehidrogenaz kompleksi dışında diğer iki enzim kompleksinin, -ketoglutarat dehidrogenaz ve "branch chain" -ketoasit dehidrogenaz'ın yapılarına da girer.



Şekil 6. PDH kompleksinin fosforilasyon-defosforilasyonu

Bütün bu kompleks E1'de yer alan serin rezidüleri spesifik PDH kinaz tarafından fosforile edildiğinde katalitik olarak inaktive olur. Aktivitesi için Ca^{++} ve Mg^{++} 'a gereksinim gösteren PDH fosfataz tarafından yeniden aktif hale getirilebilir. PDH kinazın dikloroasetik asit ile inhibisyonu laktik asidoz tedavisinde bu nedenle kullanılır (Şekil 6).

Pirüvat dehidrogenaz enzim kompleksinin eksikliği çeşitli biyokimyasal bozukluklar yaratır. Enzim yapısındaki kanışıklık enzim eksikliğinde ortaya çıkan klinik tabloya yansır.

Asetil KoA PDH kompleksinin katalizlediği reaksiyonların kritik ürünüdür. Asetil KoA sitrat oluşumunda esansiyel bir yapıdır. beyinde yağ asitlerinin sentezi ve asetilkolin oluşumu bu yapıya bağlıdır. Bu nedenle asetil KoA oluşumunda bozukluk halinde sinir sistemi bulguları belirginleşir. Pirüvatın dekarboksilasyonu aksadığında kanda ve BOS'ta laktat, pirüvat ve alanin birikir. BOS'ta laktat birikimi önemlidir. Oksidasyon-redüksiyon potansiyelleri normal ya da normale yakındır. E3 aktivitesi bozursa ek olarak -ketoglutarat ve dallı zincirli -ketoasitler artmıştır.

Laktik asidemi yaratan oksidatif amormallikler içinde en sık izlenen PDHK eksikliğidir. Pirüvat dehidrogenaz kompleks eksikliğinde vakaların çoğu E1 eksikliğidir, daha az sayıda E2 eksikliği ya da X protein eksikliği nedeni ile PDHK aktivitesinde eksikliğin bildirildiği vakalar vardır. E3 eksikliğinde gelişen multipl -keto asit dehidrogenaz eksikliğinde de klinik bulgular farklı değildir.

Pirüvat dehidrogenaz kompleks eksikliğinde birinden farklı klinik tablolar oluşur; **infantil laktik asidoz, psikomotor retardasyon, progresif rolojik deteriorasyon ve karbohidrata duyarlı laktik asidoz**.

En ağır klinik tablo yenidoğan ya da erken süt çocukluğu çağında ortaya çıkan ağır metabolik dozun izlendiği hayatı tehdit eden şeklidir. Hastaların çoğu ilk 6 ayda kaybedilir.

Daha az belirgin olan tabloda kronik, daha düşük düzeyde laktik asidoz vardır, hasta psikomotor retardasyon ile kliniğe gelir. Yetersiz kilo alımı, linier büyümede gerilik vardır. Bu vakaların büyük bir kısmında nöropatolojik bulgular Leigh sendromuna benzer. Bu hastalar 10 ay-3 yaş arasında kaybedilir. Özellikle enfeksiyonları izleyen hızlı deteriorasyonla epizodik deteriorasyon hastayı sona yaklaştırır. Hastalarda spastik kuadriparezi, grand mal, miyoklonik, ataksi tipi veya akinetik konvülsiyonlar gelişebilir. Hastalar yaşadığı sürece beyin sapı anomalileri belirginleşir, pitozis, göz hareketlerinde kısıtlılık, nöropati, santral kaynaklı solunum problemleri, hiperventilasyon, tekrarlayan apne nöbetleri izlenmiştir. Ölüm apne veya pnömoniden olabilir.

Bu vakaların bir kısmında dar bir yüz, geniş burun ucu, burun kanatlarının dışa dönük oluşu, uzun parmaklar, kalın kaşlar, mikrosefali gibi dismorfik bulgular daha doğumda farkedilir. Baş büyümesinde gerilik, optik atrofi, infantil spazm tarzında nöbetler, kavus deformitesi daha geç dönemde gelişebilir. Özellikle alkol sendromunu andıran bu kraniofasial dismorfizm enerji eksikliği tipinde metabolik bir hastalık olan PDHK eksikliğinde fetal dönemde enerji eksikliğimin bir bulgusu olarak kabul edilir.

Hastalığın yarattığı en hafif klinik tablo kız çocuklarda izlenen yavaş seyirli Leigh sendromudur. Erkeklerde ya da erkek hastalarda izlenen ataksi ile karakterize yavaş ilerleyen spinoserebellar ataksi sendromudur.

Pirüvat dehidrogenaz kompleks eksikliğinde izlenen nadir bir klinik tablo da hipotoni ve derin solunum reflekslerinin kaybı ile karakterize infantil laktik asidoz sendromudur.

Genel olarak PDHK eksikliğinde en sık izlenen bulgu büyüme geriliği ve hipotonidir, konvülsiyon, ataksi gibi diğer nörolojik bulgular daha az sıklıkta izlenir. Daha az sıklıkta izlenen ancak daha karakteristik olan santral tipte solunum problemleridir, apne, solunum desteğine gereksinim duyan solunum güçlüğü, ani beşik ölümü hep bu

be nedenledir. Solunum kontrolünün kaybı beyin sapı ve bazal ganglionların tutulumu nedeniyledir. çeşitli görüntüleme yöntemleri ile gösterilebilir.

Patolojik olarak gösterilen beyin sapı, serebral korteks, bazal ganglionlarda kistik dejenerasyon, demiyelinizasyon, optik atrofi, hidrosefali, korpus kallozum agenezisi, reaktif gliozis, nöron kaybı, vasküler proliferasyon gibi nöropatolojik anomallikler nöronal farklılaşma ve migrasyon aşamasında olan bozukluğun göstergesidir.

İlerleyici veya intermittant tipte nörolojik hastalık varlığında PDHK eksikliğinin yarattığı laktik asidoz aklı gelmelidir. Bu vakalarda laktik asit orta derecede yüksektir. Daha hafif seyirli vakalarda aralıklı olarak yükselebilir. Karbohidrat intoleransı yani yüksek karbohidratlı diyeti takiben belirti ve bulgularda ağırlaşma, glukoz infüzyonunu takiben laktat ve pirüvatta beklenenden fazla yükselme, uzun süreli açlıkta hipoglisemiye göreceli direnç hep PDHK eksikliğini düşündürür.

Enzim aktivitesi deri fibroblast kültürlerinde, lenfositlerde, iskelet kasında ve diğer bazı dokularda ölçülebilir. Doku heterojenitesi nedeni ile PDHK eksikliği düşünülen vakalarda iki ya da daha fazla sayıda dokuda enzim ölçümü önerilir.

Pirüvat dehidrogenaz eksikliğinde tedavi seçenekleri kısıtlıdır.

- Tiamin ve lipoik asit desteği faydalı olabilir.
- Toksik organik asit metabolitlerinin varlığında karnitin desteğinin özgül olmayan yararı vardır.
- Dikloroasetik asit PDH kinazı aktive ederek kompleks aktivasyonunu destekler.
- Metabolik asidozu düzeltmek için alkali maddeler gerekebilir.
- Yüksek karbohidratlı diyet belirti ve bulguların artışına yol açar. Bu nedenle yağ yüzdesi yüksek diyet önerilir. Yağ asitlerinin oksidasyonu ile oluşan keton cisimleri serebral oksidatif metabolizmaya alternatif yakıt sağlar. -hidroksibütirat ve asetoasetat mitokondri içinde asetil KoA'ya dönüşür. Düşük karbohidratlı, yüksek oranda yağ içeren diyet kan laktat düzeyinde azalmaya, hastanın klinik durumunda düzelmeye yol açar.

Pirüvat dehidrogenaz kompleks eksikliğinde özellikle de erken süt çocukluğu döneminde bulgu veren vakalarda prognoz iyi değildir. Enzim eksikliğinin daha hafif formlarında ilerleyici veya tekrarlayıcı nörolojik hastalık olan vakalar daha

re hayatta kalabilir.

vat dehidrogenaz kompleksinin çeşitli alt değişik genlerde kodlanmıştır. E1 alt ünitesi nozomu üzerinde kodlanmıştır. Enzim nin en sık izlenen formu olan E1 eksikliği ılı dominant kalıtım gösterir. Mutasyonun rine bağlı olmakla birlikte hastalık kızlarda z şiddetle klinik tablo yaratır. Pirüvatın enzime dığı noktada, tiamin pirofosfatın enzime ma yerinde ya da enzim inaktivasyonuna yol serin fosforilasyon bölgesini ilgilendiren k defektler gösterilmiştir.

SİTRİK ASİT DÖNGÜSÜ BOZUKLUKLARI (2-3)

rik asit döngüsü sitratın okzaloasetata oksidatif boksilasyonunu sağlar. Döngüde iki oksidatif boksilasyon vardır; izositratın -ketoglutarata, klutaratın süksinil KoA'ya dekarboksilasyonu. i olay 2 molekül CO₂, 2 molekül NADH+H⁺ r. Süksinatın fumarata oksidasyonu bir molekül kte FAD (FADH₂), malatın okzaloasetata asyonu ise 1 molekül NADH+H⁺ yaratır. Oluşan kte ekivalanlar (NADH+H ve FADH₂) elektron port zincirinde reokside olur. Oksidatif rilasyonun net sonucu hidrojen protonları ve tronların su oluşturmak üzere oksijene rılmasıdır. Bu arada ATP olarak serbest enerji r.

Sitrik asit döngüsünü ilgilendiren biyokimyasal kluklar nadirdir. Embriyogenezis ve fetal gelişme nkün olamayacağı için bu enzimlerin tam eksikliği konusu olamaz. Bu döngü ile ilgili iki bozukluk lanmıştır; dihidrolipoil dehidrogenaz ve fumaraz klığı.

DİHİDROLİPOİL DEHİDROGENAZ (E3) SIKLIĞI

Dihidrolipoil dehidrogenaz lipoik aside bağımlı enzimdir ve üç önemli enzim kompleksinin ısında yer alır. -Ketoglutaratı süksinil KoA'ya nüştüren reaksiyon sitrik asit döngüsünde hız irleyici basamaktır. E3 eksikliği olan çok az sayıda kada erken süt çocukluğu döneminde başlayan rleyici nörolojik sendrom ve persistan metabolik doz vardır. Santral kaynaklı solunum problemleri, rin tendon reflekslerinde azalma, optik atrofi, otoni, konvülsiyon, gelişme geriliği, mikrosefali vakalarda bildirilen bulgulardır. Vakaların hepsi k 2 yaş içinde kaybedilir. Gelişme geriliği ve

metabolik asidozu olan süt çocuğunda yüksek pirüvat ve laktat, alanin, -ketoglutarat değerleri, dallı zincirli -ketoasitlerin idrarda artışı bu enzim eksikliği için tanısaldır. E3 altünitesini bulunduran üç -ketoasit dehidrogenazın aktivitelerindeki azalmanın gösterilmesi ile kesin tanıya varılır. Prognoz kötüdür, tedavide teorik olarak lipoik asit desteği fayda sağlayabilir. Yüksek oranda yağ içeren diyet -ketodehidrogenaz aktivitesi düşük olduğundan çok zarar verir, ağır metabolik asidoz yaratır. Hastalık otozomal resesif kalıttır.

FUMARAZ EKSİKLİĞİ

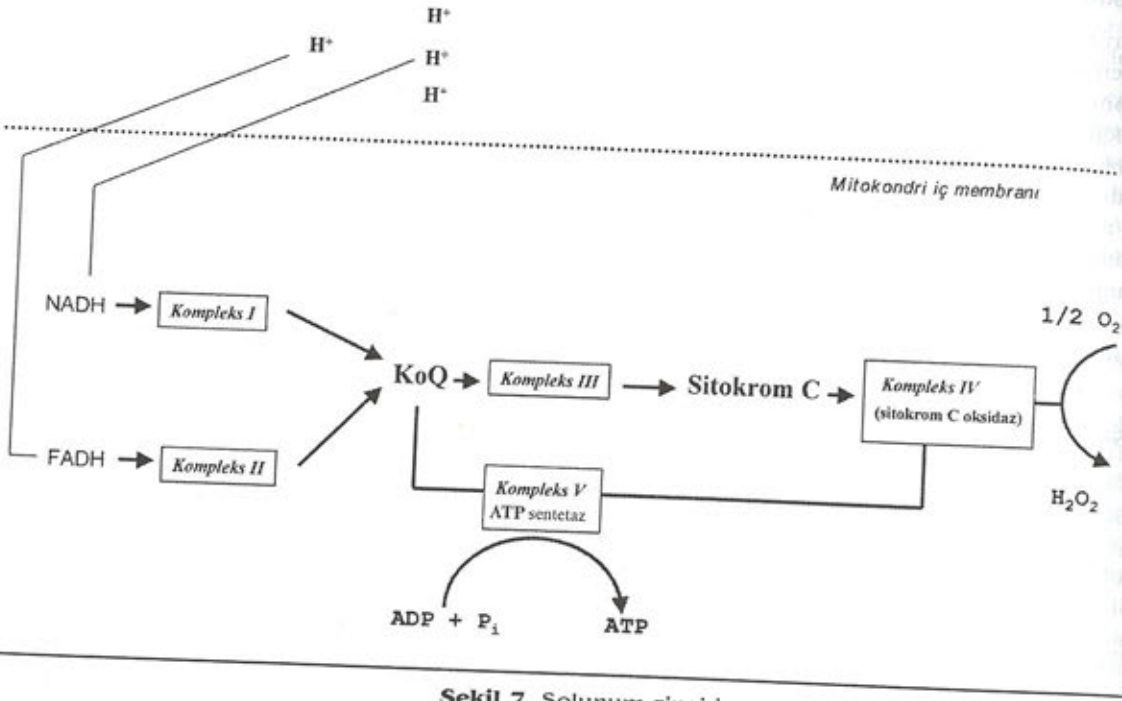
Mitokondriyal ve sitozolik olma üzere iki formu bulunan bu enzim fumaratı malata çevirir. Mevcut bilgiler bu iki izoenziminde 1 nolu kromozomun uzun kolunda bulunduğunu gösterir. Mitokondriyal enzim sadece beyin dokusunda bulunur. Enzim eksikliğinde fumarat ve öncesindeki metabolitler artar. Fumaraz eksikliği olan çok az sayıda hasta bildirilmiştir. Vakalarda büyüme geriliği, hipotoni, konvülsiyonlar, mikrosefali ile birlikte ağır infantil ensefalopati vardır. Bildirilen vakalarda serebral disjenezi (hidrosefali ve/veya korpus kallosum agenezisi gibi) saptanmıştır. Bazılarında polihidramnios öyküsü vardır. Hastaların hepsi postnatal nörolojik disfonksiyon gösterir, ağır vakalar konvülsiyonlar, solunum kontrol güçlükleri ile erken çocukluk döneminde kaybedilir. Ağır etkilenmiş vakalar statik ensefalopati tablosundadır, adölesan ya da yetişkin çağda kaybedilir. Hastalaktan progresif ensefalopati ve laktik asidozun varlığı ile şüphe edilir. İdrar organik asit profilinde fumarik ve süksinik asidin artmış olması spesifik tanıya yaklaşıttır. Kesin tanı kültüre edilmiş deri fibroblastlarında veya lökositlerde ya da etkilenmiş organ dokularında enzim aktivitesinin azaldığının gösterilmesi ile konur. Bilinen bir tedavisi yoktur, tanımlanmış vakaların hepsi kaybedilmiştir.

SOLUNUM ZİNCİRİ VE BOZUKLUKLARI (9-13)

Mitokondri iç membranına yerleşmiş durumdaki solunum zinciri beş fonksiyonel üniteden oluşmuştur (Şekil 7):

-Kompleks I (NADH-koenzim Q redüktaz) redükte ekivalanları NADH'dan KoQ'ya taşır. 25-28 polipeptitten oluşur, bunların bir kısmı mitokondriyal DNA'da, diğerleri nükleer DNA'da kodlanmıştır.

-Kompleks II (süksinat-koenzim Q redüktaz) 'nin tüm yapıları nükleer DNA'da kodlanmıştır.



Şekil 7. Solunum zinciri

-Kompleks III (redükte KoQ-sitokrom C redüktaz) elektronları koenzim Q'dan sitokrom C'e taşır, mitokondriyal ve nükleer DNA'da kodlanan yapılarıdır.

-Kompleks IV (sitokrom C oksidaz) 'inde her iki DNA'da kodlanan yapıları vardır.

Koenzim Q ve sitokrom C solunum zinciri kompleksleri arasında taşıyıcı görevini üstlenmiştir. Solunum zincirindeki redoks reaksiyonlarından doğan enerji kompleks I, kompleks III ve kompleks V (ATP sentetaz) bu gradiyenti ATP sentezine aktarır. Kompleks I ve III'te mtDNA ve nükleer DNA'da kodlanan yapıları vardır.

Solunum zincir bozuklukları uzun süre nöromusküler hastalık nedeni olarak düşünülmüştür. Ancak pek çok organ ve dokunun mitokondriyal hastalığı vardır, oksidatif fosforilasyon sadece nöromusküler yapılarda gerçekleşmez.. Bu nedenle solunum zincir bozukluklarının her türlü organ ve dokuya ait belirtisi ve bulgusu verebileceği, herhangi bir yaşta ortaya çıkabileceği, yapıları hem nükleer DNA'da hem de mitokondriyal DNA'da kodlanıyor için değişik kalıtım şekilleri ile kalıtılacaklarıdır.

Oksidatif fosforilasyonun karmaşık yapısı nedeni

ile mitokondriyal solunum zinciri bozuklukları şu bulguların varlığında akla gelmelidir;

- 1- Nöromusküler ve /veya non-nöromusküler belirtileri ve bulguların açıklanamayan birlikteliği,
- 2- Hızlı, ilerleyici bir seyir,
- 3- İlgisiz organ ve dokuları birlikte tutulumu.

Bulgular herhangi yaşta başlayabilir, bildirilen vakaların %35' kadınının yaşamın ilk ayında, % 45' kadınının 1 ay-2 yaş arasında, geri kalan % 20 vakasının ise 2 yaşından sonra herhangi bir yaş döneminde belirtisi-bulgu vermiştir. Başlangıç yaşı ne olursa olsun, başlangıç bulgusu ne olursa olsun tutulan organ ve dokusu sayısı giderek artar, ilerleyici organ tutulumu daima izlenen bir olaydır ve santral sinir sistemi hemen daima hastalığın geç döneminde de olsa olaya katılır. İlk klinik belirtisi ve bulguların izlendiği organa ait değişikliklerin devam etmesi ve giderek ağırlaşması beklenen bir olaydır ama bazen diğer organ tutulumları gelişirken bu bulguların şiddetinin azaldığı ve hatta kaybolduğu vakalar vardır. Bu özellikle kemik iliği ve barsak için geçerlidir. Pek çok vakada başlangıçta izlenen pansitopeni veya sulu diyarenin diğer organ tutulumları sırasında ya da sonrasında kaybolduğu bildirilmiştir. Çocukluk ya da yetişkin çağda tanımlanan vakalar geriye dönüp sorulduğunda geçici sideroblastik anemi, nötropeni, kronik sulu diyare

Tablo 1: Laktik asidozlar

Süt çocukluğu döneminde nedeni anlaşılamayan emme geriliği, kilo alamama yakınmalarının olduğu izlenebilir. Benzer şekilde hipotoni, kas zayıflığı, makroglossi, solunum güçlüğü ile karakterize geriye düşmüş infantil myopati tablosu olduğu, bu tablonun içinde kendiliğinden remisyona girdiği izlenmiştir.

Solunum zinciri bozukluklarında bazı belirtiler ve bulguların birlikteliği bazı yaş gruplarında belirgindir. Her ne kadar çoğu kez klinik tablolar üstüste bindiğinden bir tanıyı ayırtmak zorlaşır, tanıyı netleştirmek için tanıyıcı testler yapmak mümkün olamamaktadır.

Solunum zinciri bozuklukları yaşamın ilk ayı içinde tanıya ulaşıldığında genellikle şu klinik tablolardan biri izlenir;

-Semptomsuz bir dönemi izleyen ya da daha ilerleyen dönemde var olan tekrarlayan apneler, konvülsiyon, hipotoni, hepatomegali, proksimal tübülopati tablosu.

-Hidrops fetalis geliştiren ya da geliştirmeyen megaloblastik anemi, nötropeni, trombositopeni ve tanıyamayan pankreas ekzokrin yetmezliği tablosu (KARSON SENDROMU).

-Erken başlayan ve hızlı ilerleyen konsentrik hipertrofik kardiyomyopati ve kas zayıflığı.

-Erkek bebeklerde ağır santral nötropeni ve hipertrofik bulgularla konsentrik kardiyomyopati (BARTH SENDROMU)

-Letarji, hipotoni, hepatik yetmezlik ve proksimal tübülopati tablosu

Bir ay- iki yaş grubunda solunum zinciri bozukluklarında izlenen klinik tablolar;

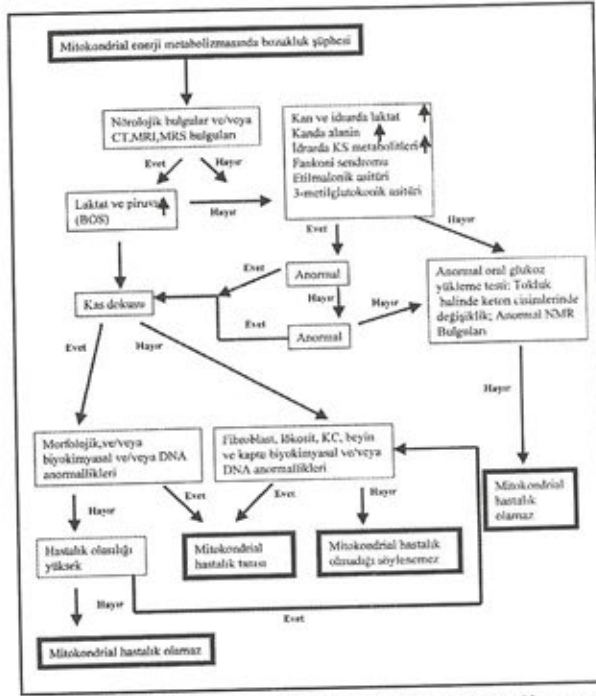
-Kronik sulu diyare ve villus atrofisinin olduğu veya yetersiz kilo alımı,

-Tekrarlayan akut myoglobinüri atakları, hipertoni, kas sertliği, glikoliz, glikogenoliz ya da yağ asidi oksidasyon defektlerine işaret eden biyokimyasal profil ile nöromüsküler distrofi tablosu.

-Proksimal tübülopati, tekrarlayan ishal atakları, letarji, ışığa duyarlı hiperpigmente cilt lezyonları ya da kronik nefrit andırarak tübülointerstisyel nefrit ve ilerleyen dönemde gelişen böbrek yetmezliği, lökodistrofiye bağlı ensefalopati tablosu,

-Büyüme hormonuna yanıt vermeyen gövde ve ekstremiteleri ilgilendiren küçüklük, hipertrofik kardiyomyopati, sinirsel tipte sağırılık, retinitis pigmentosa,

-İnsüline bağımlı diabetes mellitus, diabetes insipidus, optik atrofi ve sağırılık (WOLFRAM SENDROMU).



Şekil 8. Mitokondrial enerji metabolizması bozukluklarında izlenecek yol

-Hipotoni, emme güçlüğü, zayıf sesle ağlama, zayıf baş kontrolü, serebellar ataksi, piramidal sendrom, psikomotor retardasyon, gelişme geriliği, kas güçsüzlüğü, solunum güçlüğü ile karakterize ilerleyen ensefalomyopati tablosu. Bu tabloya proksimal tübülopati ve /veya hipertrofik kardiyopati eşlik edebilir.

-Subakut nekrotizan ensefalopati (LEIGH HASTALIĞI) olarak adlandırılan bu yok edici ensefalopati piramidal ve ekstrapiramidal semptomlar ile tekrarlayan psikomotor geriliğe yol açan ataklarla karakterizedir. Lökodistrofi ve beyin sapı disfonksiyonu vardır. Patolojik karakteristiği talamus, beyin sapı ve spinal kordun arka kordonlarında fokal simetrik, nekrotik lezyonların varlığıdır. Mikroskopik olarak bu lezyonlarda demyelinizasyon, vasküler proliferasyon ve astrositoz izlenir.

İki yaş üzeri çocuk ve yetişkinlerde solunum zinciri bozukluklarında nöromüsküler hastalık tablosu daha sıklıkla izlenir.

-İlerleyici eksternal oftalmoplaji ile birlikte olan ya da olmayan myalji ve egzersiz intoleransı ve kas güçsüzlüğü tablosu.

-Hepatik yetmezlik ile birlikte olan sklerozan polidistrofi (ALPERS HASTALIĞI)

-Myoklonus, ataksi, iştih kaybı, kas güçsüzlüğü

Metabolic Diseases. (2nd ed) Berlin Heidelberg: Springer-Verlag 1995: 121-31.

11. DiMauro S, Moraes CT. Mitochondrial encephalomyopathies. Arch Neurol 1993; 50: 1197-208.

12. Trijbels JMF, Sengers RCA, Ruitenbeek W, et al. Disorders of mitochondrial respiratory chain: clinical manifestations and diagnostic approach. Eur J Pediatr 1988;148:92-7.

12. Jackson MJ, Schaefer JA, Johnson MA, Morris AAM, Turnbull DM, Bindoff LA. Presentation and clinical investigation of mitochondrial respiratory chain disease. A study of 51 patients. Brain 1995;118:339-59.

13. Stacpoole PW. Lactic acidosis and other mitochondrial disorders. Metabolism 1997; 46:306-21.

T
Co
Dr.
Hacettepe
Anatolo

T
colun
hare
colu
birbir
adı v
bir v
post
iki b
pedi
arct
Arcu
proca
yer
tran
bulu
ile
pro
corp
olan
vert
spir
I. V
ver
yacı

sün
şek

ba
co
far

m
sü
ge

Ha

Columna vertebralis gelişimi

M. Mustafa Aldur

Tepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti

Columna vertebralis'te tüm vertebralarda vücudun santral eksenini oluşturan *columna vertebralis* tarafından yapılır. Gövdenin hareket yeteneğini artırması bakımından bu yapı, tek bir uzamış kemik şeklinde değil, birbirinden bağımsız ama birbirine sıkıca bağlı *vertebrae* olarak oluşmaktadır. Tipik bir *vertebra* anterior yerleşimli *corpus vertebrae* ve posterior yerleşimli *arcus vertebrae* olmak üzere temel bölümlere sahiptir. *Arcus vertebrae* ise önde bir çift *pedunculus arcus vertebrae* ve arkada bir çift *lamina arcus vertebrae* olmak üzere iki temel öğeden oluşur. *Corpus vertebrae* üzerinde bir *processus spinosus*, iki *processus transversus* ve dört tane de *processus articularis* bulunur. *Pedunculus arcus vertebrae* *processus transversus*'ların önünde, *laminae* ise arkasında bulunur. *Pedunculus arcus vertebrae*'ler önde *corpus vertebrae* birleşirken arkada *laminae* bir araya gelerek *processus spinosus*'u oluşturur. *Arcus vertebrae* ve *corpus vertebrae* arasındaki açıklık *foramen vertebrale* olarak adlandırılır. Bir sütun halindeki *columna vertebralis*'te bu foramenler üst üste dizilerek *canalis vertebralis*'i oluşturur. 2. servikal vertebra başta olmak üzere bazı vertebralarda bu yapıların tam olarak bulunmaması ya da ek bazı oluşumlar gözlenmesi ile *atipi* izlenir.

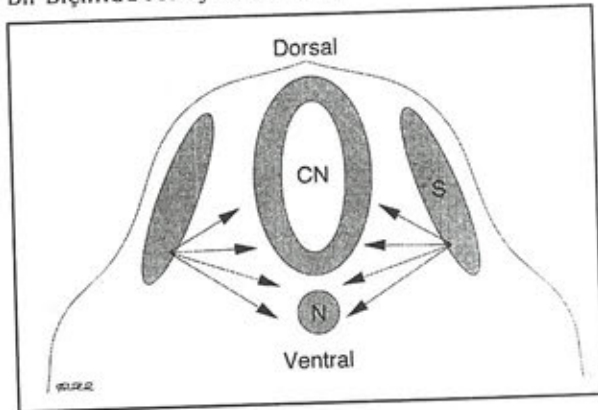
Columna vertebralis'in gelişimi karmaşık bir süreçtir. Bu karmaşık süreçteki aksaklıklar anomaliler halinde karşımıza çıkar.

Intrauterin gelişimin 9. ya da 10. haftalarında başlayan ossifikasyon süreci bir kenara bırakılırsa, *columna vertebralis* gelişiminde ayırdedilebilen üç evre izlenir.

İlk evre *nonsegmente notocord evresi*dir. Notocord embriyonik bir kılıfa kaplı esnek bir hücre kümesidir. Bu yapı sadece *columna vertebralis*'in oluşacağı bölgede sınırlı kalmayıp cephalik parçası

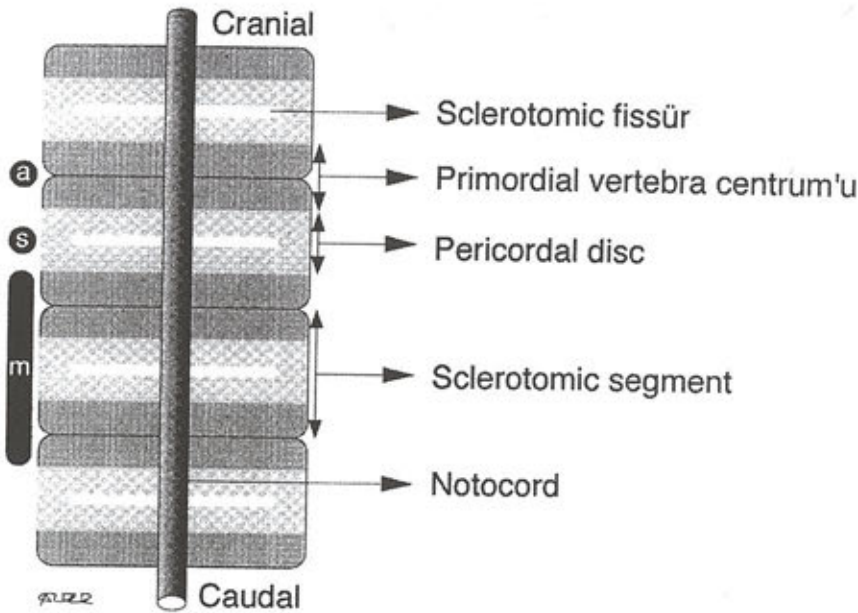
hipofiz bezinin caudal'ine, occipital kemiğin pars basillaris'ine ve corpus ossis sphenoidae'nın arka kısmına kadar uzanır.

Intrauterin gelişimin 4. haftasının başında *somit*lerin ventromedial bölgelerinden köken alan *sclerotomic hücrelerin* (Şekil 1) polimorf bir yapı olarak notocord ve crista neuralis çevresine göçü ile *columna vertebralis*'in gelişimi başlar. Bu hücre grubu bir bütün halinde *sclerotome* olarak isimlendirilir. *Sclerotomic hücrelerin* göçünde çevre yapılar pasif bir biçimde rol oynamaktadır.



Şekil 1. *Columna vertebralis* gelişiminde hücrelerin göçü. CN canalis neuralis, N notocord, S somit. Oklar somit ventromedial'inden *columna vertebralis*'i oluşturmak üzere CN ve C çevresine yönelen hücreleri betimlemektedir.

Gelişimin 4. haftasının sonunda *sclerotomic hücre* kitlesi fibroblastik, osteoplastik ve chondroblastik potansiyele sahip *mezenşimal hücre* gruplarına dönüşür. Bu *mezenşimal hücrelerin* notocord iskelet çevresindeki organizasyonları ile *blastemal* ya da *mezenşimatöz columna vertebralis* izlenmeye başlar. Notocord çevresindeki bu *mezenşimatöz*

Şekil
anteri

kıkırdak
bölgesi
oluşum
içerisi
olurke
mucoi
oluştur
disk b
çevrel
fibros
birleş
içerisi
yaşan

l

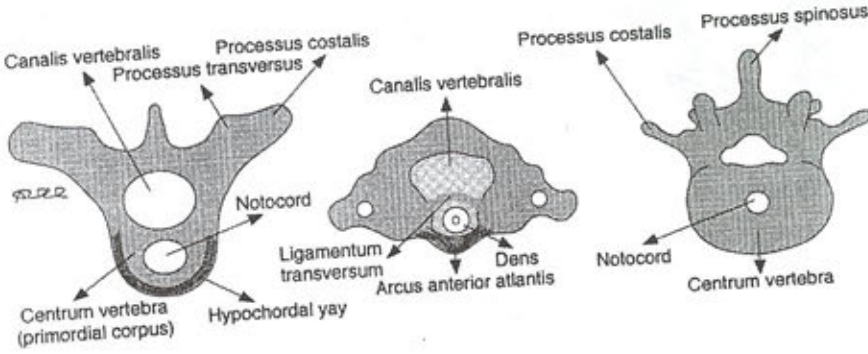
kıkır
üzere
başla
kem
kem
bir
Arc
tran
ede
arc
doğ
ve
Yir
ke
pr
sa
m
ol
ne
ve
b

Şekil 2. Columna vertebralis'i oluşturan vertebra ve discus intervertebralis'lerin intersegmenter bölgelerinin şematik gösterimi. **a** intersegmenter yerleşimli arterleri, **s** gelişim sürecinin tamamlanmasıyla discus intervertebralis hizasında kalacak olan spinal siniri betimler. **m** kasların gelişim süreci sonunda vertebra arasında uzanışını göstermektedir.

izasyon segmenter bir tarzdadır. Her bir sclerotomic segment yaklaşık birbirine denk büyüklükte *cranial* ve *caudal* iki parçaya ayrılmaktadır. **m** segmentin orta kısmında yer alan ve göreceli olarak hücreler tarafından oluşturulan *sclerotomik segment* tarafından olur. Sclerotomik fissür etrafında hücrelerin yoğunlaşması ile *pericordal disc* oluşur. Her bir sclerotomic segmentin caudal ucundaki hücrelerin proliferasyonu ileri derecede bir alttaki segmentin *cranial* parçasını invaziv hale getirir ve onunla birleşmeye başlar. Böylece *cranial* ya da mezenşimatöz evredeki *columna vertebralis*'e ait *centrum*'lar ya da daha açık bir ifadeyle *primordial vertebra corpusları* oluşmuş olur. Sclerotomic segmentin dorsal uzaması ile *arcus neuralis* olarak da isimlendirilen vertebrae kısımlarının gelişimi lateral yönde ve *processus costalis* belirir. Bu segmenter dönüşüm ile, orijinal sclerotomic segmentte iki segment arasında yerleşmiş olan *intersegmenter arterlerin* *centrum* ya da *corpus* ile orta bölgesine gelmesi ve segment boyunca kas taslaklarının intervertebral biçimde yerleşmeleri sağlanmış olur. Spinal sinirler *intersegmenter arterlerin* esnasında *pericordal disc* hizasında bulunurlar. Buldukları yer iki *centrum* ya da *corpus*

vertebrae arasındaki *pericordal disc* bölgesine denk düşer. Blastemal evrede sadece üst üç ya da dört servikal vertebra centrumunun ventral bölümünde gözlenen, sağ ve sol *processus costalis*'lerin tabanları arasında uzanan *hypocordal yay* olarak adlandırılan yapı, gelişimin ileri evresinde sadece atlas'ta persiste ederek *arcus anterior atlantis*'in oluşumunu sağlar (Şekil 2, 3).

Columna vertebralis'in gelişiminde üçüncü evre intrauterin 6. hafta başında hızla belirir ve blastemal vertebrae'nin hızla kıkırdaklaşmasını sağlayan merkezlerinin belirmesi ile karakterizedir. Her bir vertebra centrumu bir çift merkezden başlayarak kıkırdaklaşır. Bu iki merkez hızla birleşirler. *Arcus neuralis*'in her bir yansı ise orta noktalarında gözlenen bir merkezden başlayarak ventral ve dorsale doğru kıkırdaklaşır. Kıkırdaklaşmanın *pedunculus arcus vertebrae* üzerinde öne doğru ilerlemesi ile *arcus neuralis*'in *centrum*'la birleşmesi sağlanır. Laminalar üzerinde arkaya doğru olan kıkırdaklaşma intrauterin 4. aya kadar devam eder ve her bir yarım lamina bu dönemde arkada biraraya gelirler. *Processus transversus*, *processus spinosus* ve *processus articularis*'lerin kıkırdaklaşması *arcus*'un kıkırdaklaşmasının devamı şeklindedir. *Processus costalis*'ler kendileri ile ilgili bir merkezden



3. Soldan sağa doğru sırası ile bir vertebranın blastemal evredeki görünümü, atlasla arcus vertebrae'nin gelişmesi ve kırıldaklaşma evresindeki bir lumbal vertebra.

...laşırlar. Bu dönem içerisinde pericordal diskteki değişiklikler ile *discus intervertebralis*lerin oluşumu sağlanır. Notocord'un vertebra centrumları üzerinde kalan kısmı progresif olarak regrese olur, pericordal disc bölgesindeki bölümü ise dejenerasyona uğrayarak *nucleus pulposus*'u oluşturur. Nucleus pulposus'u çevreleyen pericordal bölümlü, nucleus pulposus'u sirküler tarzda çevreleyen *anulus fibrosus* şeklinde farklıdır. Anulus fibrosus intrauterin 2. ayda nucleus pulposus ile birleşerek onu tümüyle kuşatır. Nucleus pulposus üzerinde notocordal hücrelerin dejenerasyonu intrauterin ilk dekadı içerisinde de devam eder (1, 2).

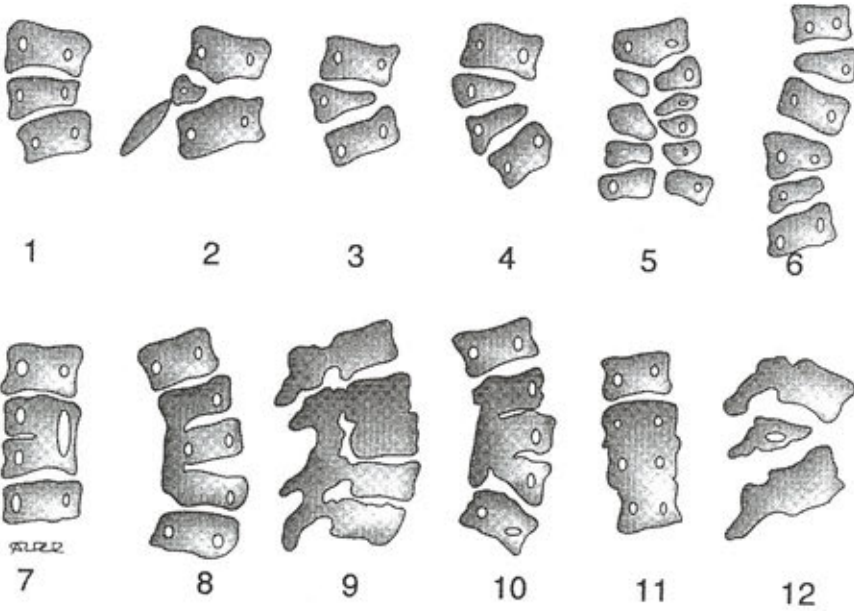
Intrauterin gelişimin 2. ayının sonundan itibaren oluşan bir sütun halindeki *columna vertebralis* üzerinde ossifikasyon merkezlerinin gözlenmesiyle gelişimin dördüncü ve son evresi olan kırıldaklaşma süreci başlamış olur. Tipik bir vertebrada kırıldaklaşma üç merkezden başlar. Bu merkezlerden birisi centrumda, ikisi ise her bir hemiarcus üzerindedir. Üst üste bulunan merkezler *processus transversus*'ların tabanının bulunduğu bölgeye isabet eder. Buradan başlayan kemikleşme *pediculus vertebrae* üzerinde öne *corpus vertebrae*'ye doğru, *laminae* üzerinde arkaya *processus spinosus*'a doğru ilerler. Bu noktadan başlayan cranial ve caudal yöndeki kemikleşme ile *processus articularis superior* ve *processus articularis inferior*'ların yapısal değişimi sağlanır. *Arcus vertebrae*'lar üzerinde kemikleşme merkezlerinin belirlenmesi 9. ve 10. haftalarda ilk olarak servikal bölgelerde gözlenir. Kemikleşme bu noktadan caudale doğru devam eder. *Corpus vertebrae*'lar üzerinde ilk kemikleşme merkezi yine bu dönemde ama alt thoracal bölgede belirir.

Buradan başlayan ve caudal, cranial yönde devam eden kemikleşmenin atlas'a kadar ilerlemesi 4. ayın sonuna kadar sürer.

Doğumda bir vertebrada üç kemik bölge bulunur. Bunlar bir centrum ve iki yarım arcus verbera'dır. İki yarım arcus vertebra, centruma yaşamın ilk yılı boyunca gözlenen *synchondrotic* yapıdaki *articulatio neurocentralis* ile tutunur. İlk yılın sonunda her bir yarım arcus arkada karşılaşarak birleşmeye başlar. Bu süreç lumbal bölgeden başlayarak cranial yönde devam eder. *Corpus* ya da centrum *vertebrae* ile her bir yarım arcus'un önde kemikleşerek kaynaşması ise üst servikal bölgelerde 3 yaşında başlar ve caudale, lumbal bölgeye doğru ilerlemesi 6 yaşına kadar devam eder. Puberteye kadar *corpus vertebrae*'nin alt ve üst yüzleri ile, *processus transversus* ve *processus spinosus*'un uç kısımları kırıldak olarak kalmaya devam eder. Oluşan sekonder kemikleşme merkezlerinin de katkısıyla tüm *columna vertebralis*'in bütünüyle kemikleşmesi 25 yaşında tamamlanır (2).

Columna vertebralis'in bu denli karmaşık bir süreç sonunda erişkindeki biçimine ulaşması, oluşum sürecinin her bir evresindeki yetersizliklerin neden olduğu anomalilere açık olması gerçeğini doğurur.

Etyolojileri üzerinde genel bir uzlaşı bulunmamakla birlikte, bazı yazarlar *columna vertebralis* anomalilerinin oluşmasından kırıldaklaşma evresinde ortaya çıkan bir damarlanma yetersizliğini sorumlu tutmaktadır (3, 4). Bu olumsuz etkinin ossifikasyon evresinde ortaya çıktığını ileri süren karşıt görüşler de vardır (5). Konjenital vertebral anomalilerin her iki monozygot ikizde de gözlenebildiği rapor edilmiş olmakla birlikte (6), bu



Frac
Pub
4. Tan
co
bas
em
52-
5. Jun
Ar-
6. Ak
Co
m-
50

il 4. Columna vertebralis anomalilerinin şematik gösterimi. 1. Kama vertebra. 2. İnkersere vertebra. 3. Serbest hemivertebra. 4. Tek taraflı multipl hemivertebra. 5. Kelebek formunda vertebralar. 6. Zıt yönde multipl hemivertebra. 7. Unilateral anterior segmentasyon yetersizliği. 8. Multipl teral anterior segmentasyon yetersizliği. 9. Multipl anterior ve posterior segmentasyon yetersizliği. 10. Unilateral segmentasyon yetersizliği ve kontrlatel hemivertebra. 11. Blok vertebra. 12. Posterior füzyon.

lerden birinin columna vertebralis anomalisi olarak rapor edenlerin normal olarak gözlemlendiğini rapor edenler (7) bu anomalilerin genetik nedenlere ek olarak in utero etkilere bağlı kazanılmış anomalilerin olduğunu düşündürmektedir.

Columna vertebralis gelişiminde anomali açısından kritik haftalar 5. ve 6. haftalardır. Bu dönemde somitin ve buna bağlı olarak sclerotome'unun birleşmesi *hemivertebrae* oluşumu ile sonuçlanır. Bu süreçte tek taraflı segmentasyonunda yetersizlik durumunda *kamalaşma* söz konusu olur. Bu süreçte segmentasyondaki bilateral defekt vertebraların oluşumunda bilateral füzyonuna neden olur. Bu süreçte sadece vertebra corpuslarını kapsar defektler vertebra arcusları kurtulursa konjenital *kyphosis* olarak sonuçlanır. Ters bir durumda, yani arcusların füzyon yetersizliği ve corpuslarda füzyon durumunda ise *posterior füzyon* barındırır. Segmentasyon problemleri processus spinosusleri de ilgilendirir. Tam bir hemivertebra durumunda *costal agenezis* de gözlenir. Ya da in tam olmadığı durumlarda kısmi ya da bükümlü iki kosta ile karşılaşılabılır (3).

Konjenital columna vertebralis anomalilerinin sınıflamasında farklı pek çok öneri mevcuttur (8, 9). Bununla birlikte anomaliler iki temel grupta incelenebilir. Unilateral kısmi yetersiz formasyon (*kamalaşma*) ve unilateral tam yetersiz formasyon (*hemivertebra*) *formasyon yetersizliğine* bağlı anomalilerken, unilateral segmentasyon yetersizliği (*unsegmente bar*) ve bilateral vertebral tam füzyon, *segmentasyon yetersizliği* ile giden anomalilerdir. Vertebra arcuslarında oluşan yetersiz füzyona bağlı olarak spina bifida oiguları da esas olarak neuraxis'i ilgilendirmekle birlikte üçüncü bir grup olarak değerlendirilebilir (3). Bu temel formlar çeşitli biçimlerde bir araya gelerek (10), daha kompleks anomalilere temel teşkil ederler (Şekil 4).

KAYNAKLAR

1. Sadler TW. Langman's Medical Embryology. 6th ed. Baltimore, Williams&Wilkins, 151-3, 1990.
2. Davies DV, Coupland RE. Gray's Anatomy Descriptive and Applied. 34th ed. Glasgow, Longmans, 135-7, 1972.
3. Sharrard WJW. Paediatric Orthopaedics and

lumna vertebralis gelişimi

ures 3rd ed., London, Blackwell Scientific
ications, Volume 1, 556-718, 1993.

aka T, Uthhoff HK. The pathogenesis of
genital vertebral malformations. A study
ed on observations made in 11 human
ryos and fetuses. *Acta Orthop Scand* 1981;
413-25.

ghanns H. Die Fehlbildungen der Wirbelsäule.
Arch Orthop Unfallchir 1937; 38:1-24.

arnia BA, Heydarian K, Ganjavian MS.
ncordant congenital spine deformity in
monozygotic twins. *J Pediatr Orthop* 1983; 3:
2-4.

7. Pool RD. Congenital scoliosis in monozygotic twins. Genetically determined or acquired in utero? *J Bone Joint Surg* 1986; 68:194-6.
8. Tsou PM, Yau A, Hodgson AR. Embryogenesis and prenatal development of congenital vertebral anomalies and their classification. *Clin Orthop* 1980; 152: 211-31.
9. MacEwen GD, Conway JJ, Miller WT. Congenital scoliosis with a unilateral bar. *Radiology*. 1968; 90: 711-5.
10. Nasca RJ, Stelling FH III, Steel HH. Progression of congenital scoliosis due to hemivertebrae and hemivertebrae with bars. *J Bone Joint Surg* 1975; 57: 456-66.

ENİ KİTAPLAR

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon (Cilt I ve II)

Yazarlar: Prof. Dr. Mehmet Beyazova, Prof. Dr. Yeşim Gökçe Kutsal

© 2000. Güneş Kitabevi. Sayfa: Toplam 2816
975-7467-87-1

Avrupa Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Diploması alabilmek için gereken çalışmalar ve teorik nüfredat programı (CURRICULUM OF STUDIES AND THEORETICAL KNOWLEDGE FOR THE PEAN BOARD OF PHYSICAL MEDICINE AND REHABILITATION)" dikkate alınarak hazırlanan; "Fiziksel ve Rehabilitatif Tıbbın temelleri, klinik ve fonksiyonel değerlendirme (ekstremitelerin cerrahinin bölgesel muayenesi, görüntüleme yöntemleri, hareket analizi, elektrodiagnoz, fizyoterapötik çalışmalar, diğer değerlendirme yöntemleri), Fiziksel ve Rehabilitatif tıpta tedavi yöntemleri, özel rehabilitasyon alanları, bölgesel ağrılar, romatolojik sorunlar, nörolojik sorunlar, travmatik sorunlar, ortopedik sorunlar, pediatrik FTR, FTR ve spor, eklem şeklindeki 13 yaşlık altında toplam 2816 sayfalık 208 bölümden oluşan ve 168 öğretim üyesi yazarın katılımıyla gerçekleştirilen temel "Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon (Cilt I ve 2)" kitabının hedef kitlesi fiziksel tıp dalında uzmanlık eğitimi alan ve akademik kariyerinin başlangıcında olan hekimlerimizdir. Bu kitap, önemli bir referans kitap olarak planlanmış ve ülkemizdeki tüm tıp fakültelerinde ve pek çok hastanesinde görev yapan meslektaşımızın emeği geçmiştir.

Dr. Reyhan Çeliker



YAYINCU ANKETİ

Bizim 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

Dergi elinize nasıl ulaşıyor?
Adresime posta ile gönderildi
İlaç firması aracılığı ile elden
Diğer (açıklayınız)

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
- Dergide yer almasını istediğiniz konular nelerdir?

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

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

S : Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı
Mezunlar Derneği Sekreteryası 06100 Ankara
: (0.312) 305 11 88 - 305 18 91 • Fax : (0.312) 311 21 45

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ MEZUNLAR DERNEĞİ ÜYELİK FORMU

ADYADI :
DAKİ SOYADI :
İLYET YILI :
ESİ :
EFONU : FAX :
RESİ :
EFONU : FAX :
ADRESİ :
LIK DALI :
LIK EĞİTİMİ ALDIĞI YER VE TARİH :
di :
i :
Yeri :
Tarihi :
Kayıtlı Olduğu İl :
/ Köy :
Sayfa No : SıraNo :
Üzdanı No :
Nüfus İdaresi :
arihi :

3. Kuş
Tedavi
sefiksim

- İ-laktama
- Günde ter
- Herhangi
- Besinlerd
- Çilek tad

KAYNAK: 1) F.
alone in patien
S. Abee and M
treatment of oc
S. R. Scriver,
A) 1994. 4) F
Inject. Dis. J.,
ve her tablette
sefiksimdir.
Sekli ve Do
günde 8 mg/ta
leri dolentüal
belirgin bir e
görülebilir. E
penisilin baş
Böbrek yetmi
sefiksim içere

Suprax® GÜNDE
TEK
DOZ
Sefiksım

3. Kuşak Oral Sefalosporin

ak parenteral bir sefalosporin ile başlanan
ye oral yoldan **Suprax®** ile devam edilebilir...

, sefotaksim ve seftriaksona benzer antibakteriyel spektruma sahiptir¹⁻³

enzimlerine dayanıklıdır.
doz uygulama kolaylığıyla hastaların tedaviye uyumunu artırır.
bir ilaç etkileşimi bildirilmemiştir.
en etkilenmez.
ndaki süspansiyon formu çocuklar tarafından tercih edilmektedir.³

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



armaceutical Co., Ltd.

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

Eczacıbaşı

num yolu enfeksiyonlarında kteri direncini, hasta uyumsuzluğunu, nlık sorununu, yüksek tedavi maliyetini aşmak için!



Suprax® GÜNDE
TEK
DOZ
sefiksım

“aşmak için”



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, -laktamaz enzimlerine dirençli bir sefalosporindir. **Endikasyonları:** Üst solunum yolları enfeksiyonları, alt solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları. **Kullanım Şekli ve Dozu:** 2 yaş ve 12 yaşından büyük çocuklarda, günde 400 mg tek doz ya da iki eşit dozda uygulanabilir. 12 yaşından büyüklerde günde 8 mg/kg toplam doz, bir veya iki defada verilir. **Yan Etkiler/Advers Etkiler:** Mide ağrısı, bulantı, iştahsızlık, baş ağrısı, baş dönmesi, deri döküntüleri, kaşıntı, eklem ağrıları görülebilir. **İlaç etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler:** Bu güne kadar diğer ilaçlar arasında belirgin bir etkileşme gözlemlenmemiştir. **Benedict ya da Fehling solüsyonları ile yapılan idrar glikoz testlerinde** yanlış pozitif sonuçlar 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 fonksiyonları bozulan hastalarda gereken önlemler ve doz ayarlaması yapılmalıdır. **Takdim Şekli:** 5 ml'sine 100 mg sefiksım içeren 50 ml'lik şişelerde ve her tablette 400 mg sefiksım içeren 5 tabletlik 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® Tablet: 153/87 23.11.1990 Suprax Süspansiyon: 153/88 23.11.1990**