

ISSN 1300-8404

cilt 32 • sayı 1 • 2001

Hacettepe

Tıp Dergisi

Akut romatizmal ateş

Endometriozis

Plastik cerrahide lazer kullanımı

Koroner arter hastalıklarının
tanısında biyokimyasal
belirleyiciler

GABA metabolizması bozuklukları

Öksürüklü çocuğa yaklaşım

Döküntülü hastalıklar

Fenilpropanolamin

Perkütan toraks biyopsisi

Akuaporinler

Lupus patogenizi

Mitokondri yapısı ve
mitokondriyal kalıtım

Hacettepe
Üniversitesi
Tıp
Fakültesi



HACETTEPE TIP DERGİSİ 2001; 32(1)

Editör
İskender Sayek

Editör Yardımcısı
Reyhan Çeliker

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

*Hacettepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı
tarafından yayınlanmaktadır.*

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

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

ISSN: 1300-8404

İÇİNDEKİLER

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

Hacettepe Tıp Dergisi

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama Şirketi tarafından desteklenmektedir.

Yazarlara açıklama

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

Yazışma adresi

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

Yazının hazırlanması

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

Kaynaklar

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

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

Örnekler

Dergi

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

Kitap

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

Kitap Bölümü

Morrow CS, Cowan KH. Mechanisms of antineoplastic drug resistance. In: Cancer, Principles and 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 taşımamalıdır. Şekiller için, beyaz kağıda Lazer yazıcı kalitesinde çıktılar ya da çini mürekkebi çizimleri gönderilmeli, el yazısı ya da daktilo kullanılmamalıdır. Resimler baskıya uygun kalitede olmalıdır. Resim ve şekil arka sayfaında, yazar adı, şekil numarası ve üst pozisyonu resime zarar vermeyecek şekilde hazırlanmalıdır. Şekil ve resim alt yazıları ayrı bir sayfaya yazılmalıdır.

İzin alınması

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

EDİTÖRDEN

Merhaba,

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

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

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

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

Bir sonraki sayıda görüşmek dileğiyle.

Saygı ve Dostlukla,



Prof. Dr. İskender Sayek
Dekan

Akut romatizmal ateş

Dr. Olgu Hallıoğlu¹, Dr. Sema Özer²

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

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

EPIDEMİYOLOJİ

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

PATOGENEZ

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

Etyolojik ajan

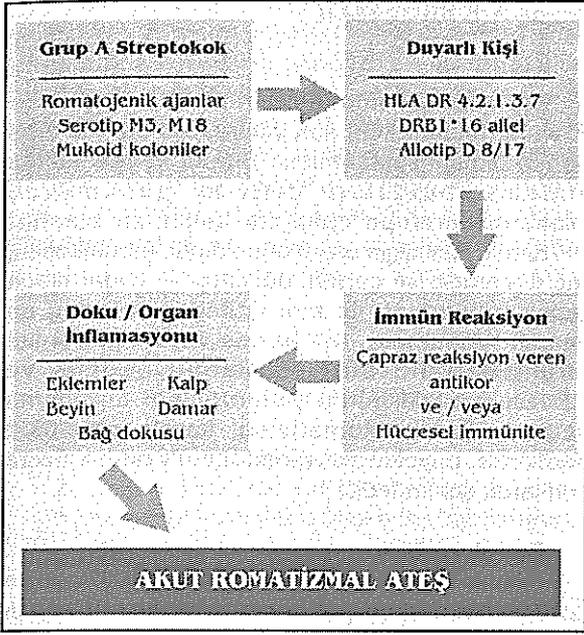
A grubu streptokoklar, beta hemolitik streptokokların 20 alt grubundan (A-H, K-V) biridir. Streptokokların başlıca 2 ürünü vardır.

Hücre içi ürünler:

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

Hücre dışı ürünler:

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



Şekil 1: Akut romatizmal ateş patogenezini etkileyen faktörler

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

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

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

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

Duyarlı Kişi

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

Doku Hasarının Mekanizması

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

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

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

PATOLOJİ

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

KLİNİK BULGULAR

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

MAJÖR KRİTERLER**Kardit**

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

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

Endokardit

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

TABLO 2. Modifiye Jones Kriterleri (1992)

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

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

Miyokardit

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

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

Perikardit

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

Artrit

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

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

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

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

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

Eritema marginatum

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

Deri altı nodülleri

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

MINÖR KRİTERLER

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

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

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

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

DESTEKLEYİCİ BULGULAR

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

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

TABLO 3. A grubu streptokok antijenleri ve antikor testleri

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

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

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

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

A grubu β hemolitik streptokokların hücre içi ve hücre dışı ürünlerinin ve artmış antikor titreri için hiçbir ARA'nin nedeni olarak belirlenememiştir, yalnızca geçirilmiş streptokok farenjitini gösterir.

TANI

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

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

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

Tanıda ekokardiyografinin yeri

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

Sessiz kardit

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

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

AYIRICI TANI

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

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

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

TEDAVİ

Yatak istirahati

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

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

Streptokok infeksiyonunun tedavisi

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

Anti-inflamatuvar tedavi

Kardit

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

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

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

Artrit

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

TABLO 4. Akut romatizmal ateş ayırıcı tanısı

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

PEN-OS® 1000 Tablet

(benzatin fenoksimetil penisilin) 400 Süspansiyon 750 Süspansiyon

Bakteriyel Tonsillofarenjit tedavisinde ve akut romatizmal ateş profilaksisinde endikedir.



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

Biochemie
lisans sahibi ve üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç

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

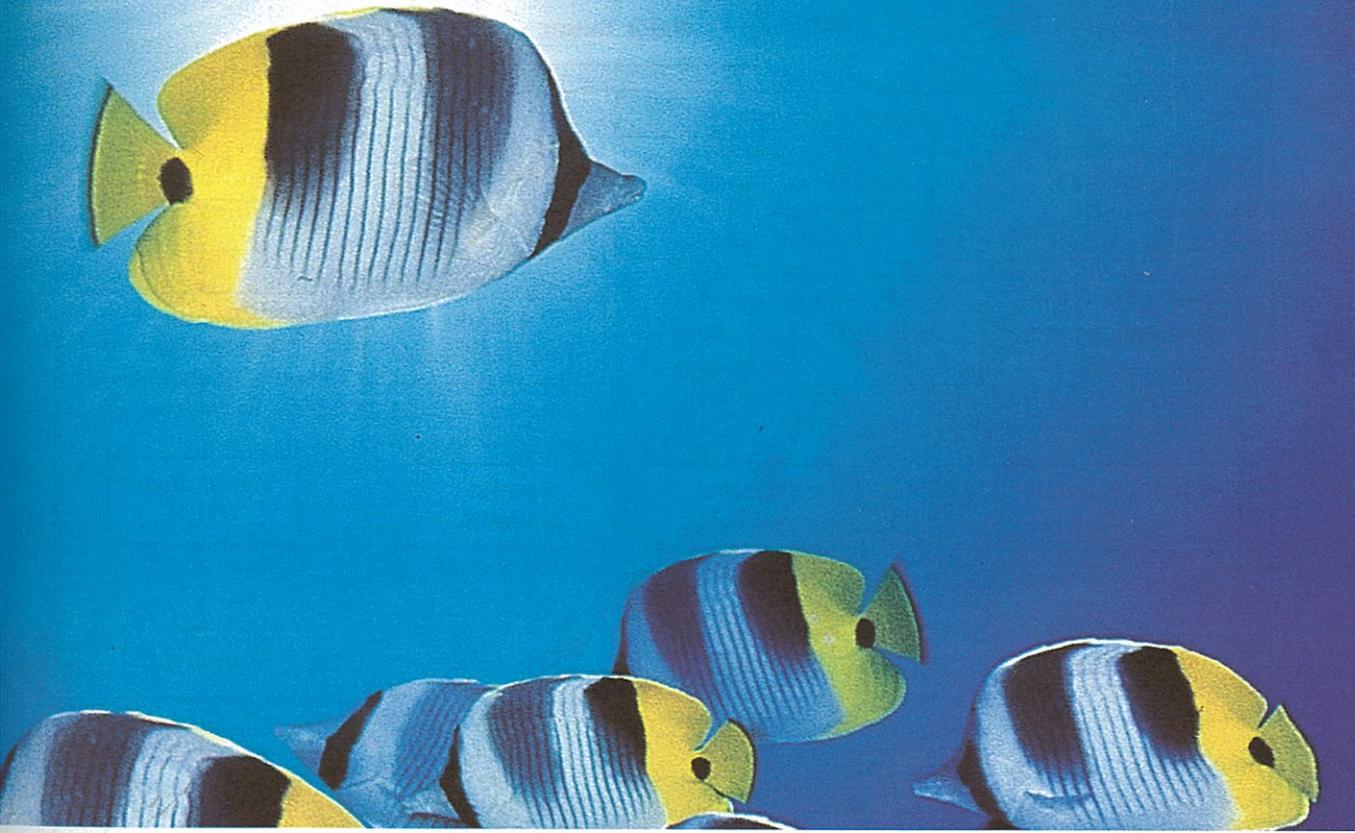
İlçecacıbaşı

Enfeksiyon tedavisinde orijinal bir çözüm...



Cefamezin®

IM/IV-IM sefazolin sodyum



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

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

Üretimi ve pazarlama
Eczacıbaşı İlaç

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

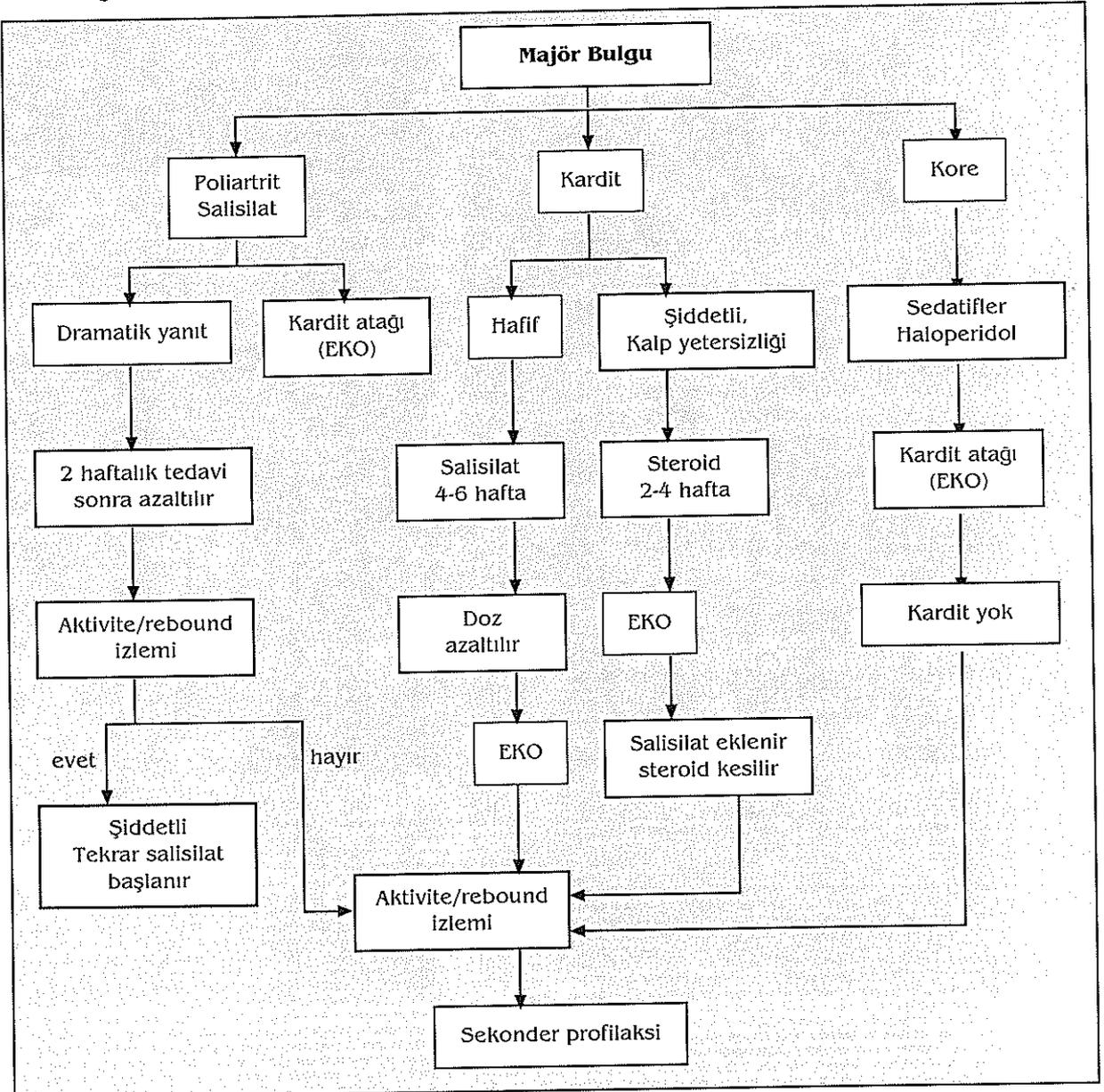
Eczacıbaşı

Kalp yetersizliği tedavisi

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

Kore tedavisi

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



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

PROFİLAKSİ

Primer profilaksi

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

Sekonder profilaksi

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

İnfektif endokardit profilaksisi

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

PROGNOZ

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

TABLO 5. Akut romatizmal ateşin primer ve sekonder profilaksisi

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

KAYNAKLAR

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

Pediyatrik enfeksiyonların tedavisinde

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

aşmak için!



Suprax® GÜNDE
TEK
DOZ
Sefaksim

“aşmak için”

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



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

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

||Eczacıbaşı

Endometriozis tanı ve tedavisinde endoskopinin yeri

Dr. Hakan Yaralı

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

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

Tanı ve evreleme:

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

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

Laparoskopik cerrahi:

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

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

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

A) İnfertilite

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

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

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

yapabileceği ve bunun da adezyon gelişimine neden olabileceği unutulmamalıdır.

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

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

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

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

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

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

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

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

B) Kronik pelvik ağrı

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

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

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

C) IVF öncesi

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

KAYNAKLAR

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

Plastik cerrahide lazer kullanımı

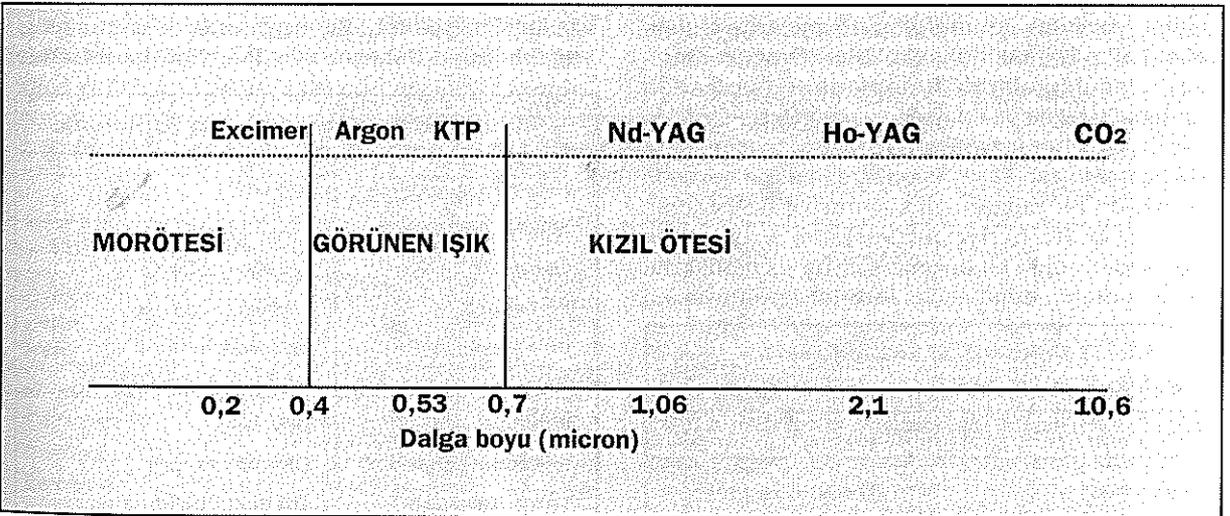
Dr. Adnan Erdem¹, Dr.Tacettin Güçer²

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

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

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

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



Şekil 1: Elektromanyetik spektrum

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

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

Tablo 1: Doku etkisi sıcaklıktaki değişime bağlıdır.

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

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

Tablo 2: Net etkiyi belirleyen değişkenler

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

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

Tablo 3: Dermatolojide Lazer Kullanımı

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

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

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

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

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

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

Plastik cerrahide kullanım:

Vasküler lezyonlar:

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

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

Tablo 4: Plastik Cerrahi'de Kullanılan Lazer Tipleri

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

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

Hipertrofik skar:

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

Dövmeler ve pigmente lezyonlar:

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

Lazer epilasyon:

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

İnsizyonel lazer cerrahisi:

İnsizyon için kullanılan lazer hasarının derinliği şu şekildedir:
 CO₂: 0.50 mm epitel, 0.20 mm dermis
 KTP: 0.52 mm epitel, 0.40 mm dermis
 Nd-YAG: 0.70 mm epitel, 0.45 mm dermis
 Koter: 0.75 mm epitel, 0.20 mm dermis
 Lazerin insizyonda kullanımıyla ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. Glassberg ve ark. 4000 olguyu

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

Kırışık giderme:

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

SONUÇ:

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

KAYNAKLAR

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

Koroner arter hastalıklarının tanısında kullanılan biyokimyasal belirleyiciler

Dr. H. Asuman Özkara

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı Doçenti

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

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

Koroner arter hastalıkları tanısında kullanılan biyokimyasal belirleyicilerin sınıflandırılması ve özellikleri

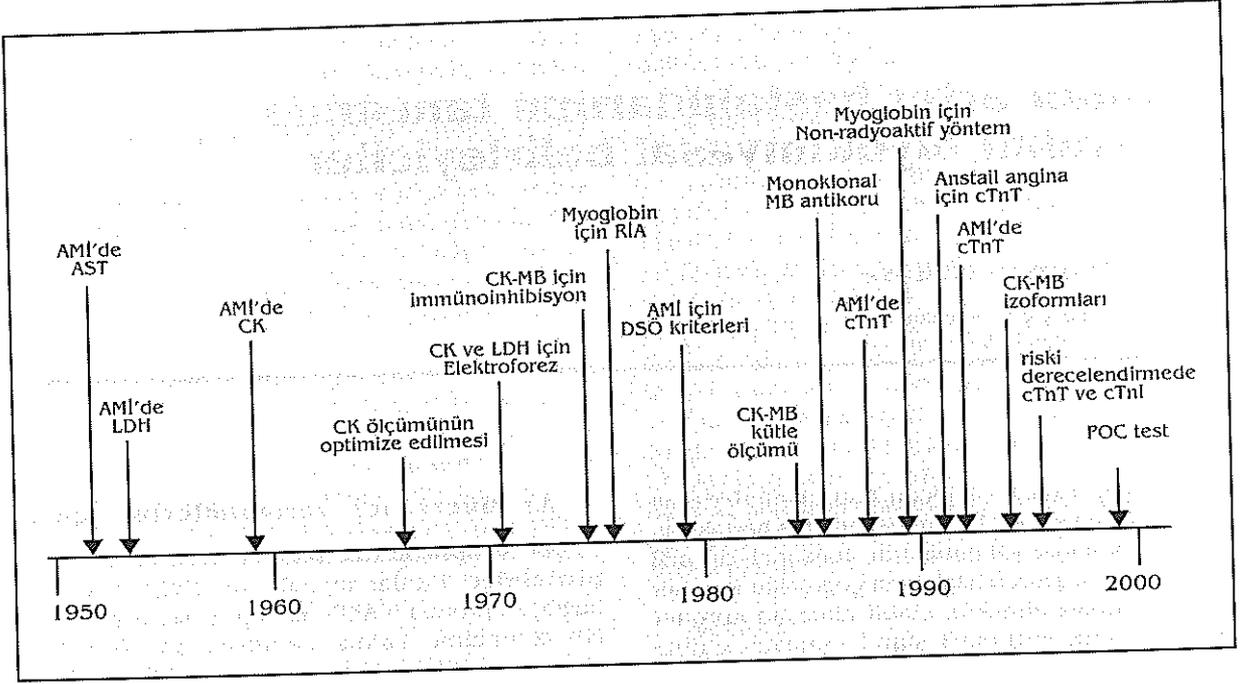
Kalp kası hücrelerinin integrasyon bozukluğu sonucu ortama salınan herhangi bir bileşeni saptayabilmek için gerekli test sistemleri, immunolojik yöntemlerin bulunması ile mümkün hale gelmiştir. Biyokimyasal belirleyici moleküller kas hücresi içindeki yerleşimlerine veya fonksiyonlarına göre sınıflandırılabilirler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

A) Hücre içi yerleşimlerine göre:

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

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

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



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

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

B) Fonksiyonlarına göre:

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

1- Enzim özelliği olan biyokimyasal belirleyiciler

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

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

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

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

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

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

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

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

2- Protein biyokimyasal belirleyiciler

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

Tablo 1: Miyokard hasarının serumdaki biyokimyasal belirleyicileri (11)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Koroner arter hastalıklarının stabil olup olmadığını belirlemede kullanılan biyokimyasal testler

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

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

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

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

KAYNAKLAR

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

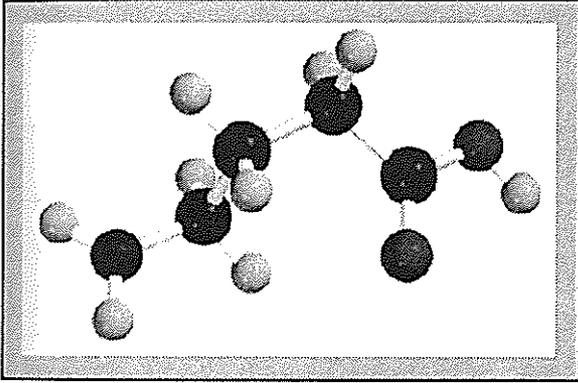
7. Wu AHB. Creatine kinase isoforms in ischemic heart disease. *Clin Chem* 1989;35: 7-13.
8. Mercer DW. Role of cardiac markers in evaluation of suspected myocardial infarction. *Postgrad Med* 1997;102(5): 113-22.
9. Plebani M, Zaninotto M. Diagnostic strategies in myocardial infarction using myoglobin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

GABA metabolizması bozuklukları

Dr. Turgay Coşkun

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

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



Şekil 1. GABA'nın üç boyutlu yapısı

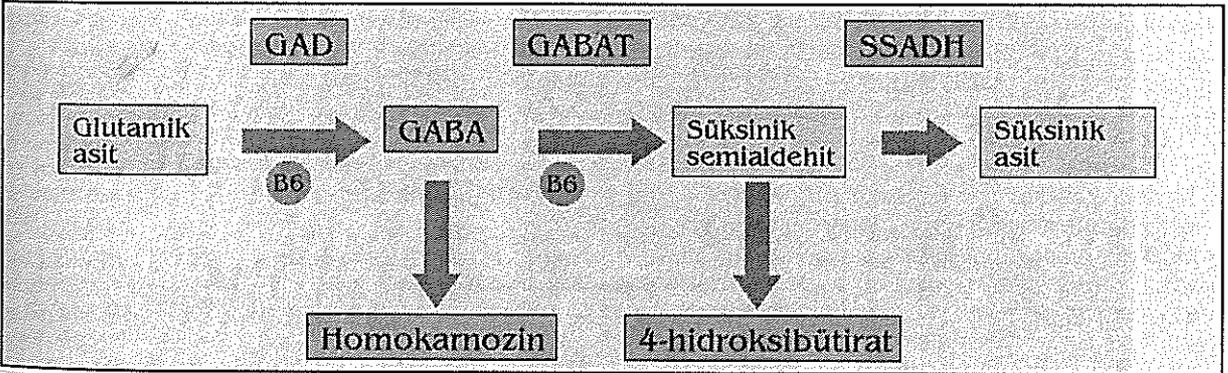
Glutamik asitten glutamik asit dehidrogenazın (GAD) katalizlediği bir reaksiyonla sentezlenir. Pütresinden de sentez edilebilir. GABA'nın trikarboksilik asit siklusu ile sonuçlanan katabolizmasında ise GABA transaminaz (GABA-T) ve süksinik semialdehid dehidrogenaz (SSADH) enzimleri rol oynar (1,2) (Şekil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

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

GABA metabolizması ile ilgili olarak bugüne kadar tanımlanan bozukluklar:

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

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



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

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

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

Pridoksine yanıt veren konvulsiyonlar (glutamik asit dekarboksilaz eksikliği?)

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

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

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

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

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

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

GABA transaminaz eksikliği

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

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

Klinik

Tipik

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

Atipik

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

Biyokimyasal

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

Tedavi

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

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

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

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

Bugüne kadar SSADH eksikliği 150 den fazla,

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

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

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

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

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

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

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

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

Enzim aktivitesi lenfoblastlarda ölçüldü: ortalama ± standart hata

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

k: kontrol, R: range.

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

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

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

Süksinik semialdehid dehidrogenaz eksikliği (4-hidroksibütirik asidüri)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Klinik prezentasyon

(25 hasta)

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

*Sadece bu iki hastada kas biyopsisi yapıldı.

Saptanan metabolitler (31 hasta)

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

SSADH aktivitesi (21 hasta)

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

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

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

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

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

Homokarnozinozis

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

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

TABLO 6. Homokarnozisin klinik ve laboratuvar bulguları (18)

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

KAYNAKLAR

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

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

Cefizox® IM/IV-IM

Seftizoksım sodyum

ENFEKSİYON TEDAVİSİNDE DESTEĞİNİZ TAM OLMALI



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

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

Ruhsat sahibi ve üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç

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

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

İlçacıbaşı

BİRİNCİ BASAMAK

Öksürüklü çocuğa yaklaşım

Dr. Ayhan Göçmen¹, Dr. Deniz Anadol²

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

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

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

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

Hikaye

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

TABLO 1. Çocuklarda kronik öksürük nedenleri

Süt çocukluğu:

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

Oyun çağı çocuğu:

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

Geç çocukluk çağı:

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

Adölesan çağı:

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

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

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

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

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

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

Suprax®

Sefiksım

GÜNDE
TEK
DOZ

3. Kuşak Oral Sefalosporin

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

Sefiksım, sefotaksim ve seftriaksona benzer antibakteriyel spektruma sahiptir.

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

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



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

Ruhsat sahibi ve üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama
Büyükdere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

Eczacıbaşı

Suprax® GÜNDE
TEK
DOZ

β-laktamaz üreten mikroorganizmalar
tedavide başarısızlığa yol açabilir!

Direnç Bariyerini Suprax® ile Aşın...

β-laktamaz direnci artmaktadır²

β-laktamaz enzimlerine dayanıklıdır.

Günde tek doz uygulama kolaylığıyla hastaların tedaviye uyumunu artırır.

Herhangi bir ilaç etkileşimi bildirilmemiştir.

Antibiyotiklerden etkilenmez.

Yüksek tadındaki süspansiyon formu çocuklar tarafından tercih edilmektedir.³

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

Ujiasawa Pharmaceutical Co., Ltd.

Osaka, Japan

fabrikasını geliştirmiştir.

İstanbul'da üretilmektedir.

Eczacıbaşı İlaç

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

Büyükdere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

Eczacıbaşı



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

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

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

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

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

mononükleozis, HIV gibi enfeksiyonları ya da immün yetmezliği düşündürmelidir.

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

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

TABLO 2. Kronik öksürükte hikaye ile ilgili ipuçları

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

*GER: Gastroözefageal reflü

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

Fizik muayene

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

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

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

Diagnostik çalışmalar

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

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

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

Tedavi

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

TABLO 3. Kronik öksürükte laboratuvar inceleme metodları

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

*GER: Gastroözefagal reflü

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

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

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

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

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

KAYNAKLAR

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

TABLO 3. Kronik öksürükte laboratuvar inceleme metodları

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

*GER: Gastroözefajial reflü

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

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

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

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

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

KAYNAKLAR

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

Döküntülü hastalıklar

Dr. Mehmet Ceyhan

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

KIZAMIK

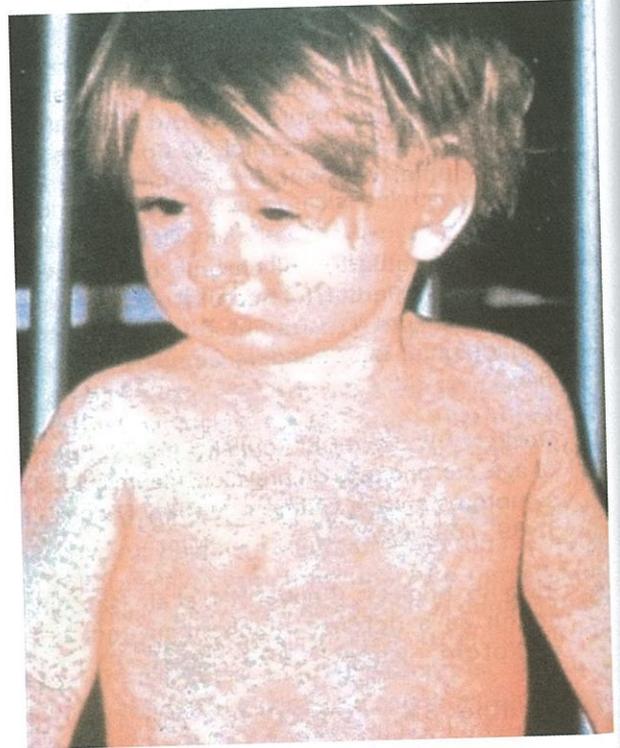
Morbillivirusların paramiksovirus ailesinden olan kızamık virusunun neden olduğu bir döküntülü hastalıktır.

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

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



Şekil 1: Koplik lekesi



Şekil 2: Kızamık döküntüsü

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A. Pasif immünizasyon:

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

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

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

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

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

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

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

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

RUBELLA (Kızamıkçık)

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

TABLO 1. Konjenital rubellada klinik bulgular

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

Klinik bulgular:

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

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

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

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

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

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

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

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

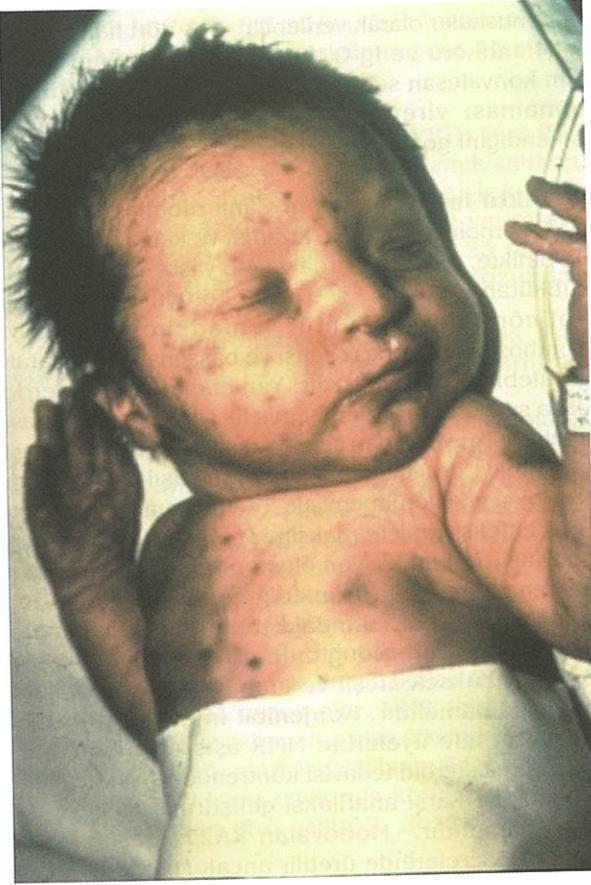
intramusküler olarak verilebilir. Üç - dört hafta sonra Ig M antikor ve Ig G titrelerinde yükselme tayini için konvelasan serumları alınmalıdır. Döküntünün olmaması vireminin veya fetal enfeksiyonun önlendiğini göstermez.

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

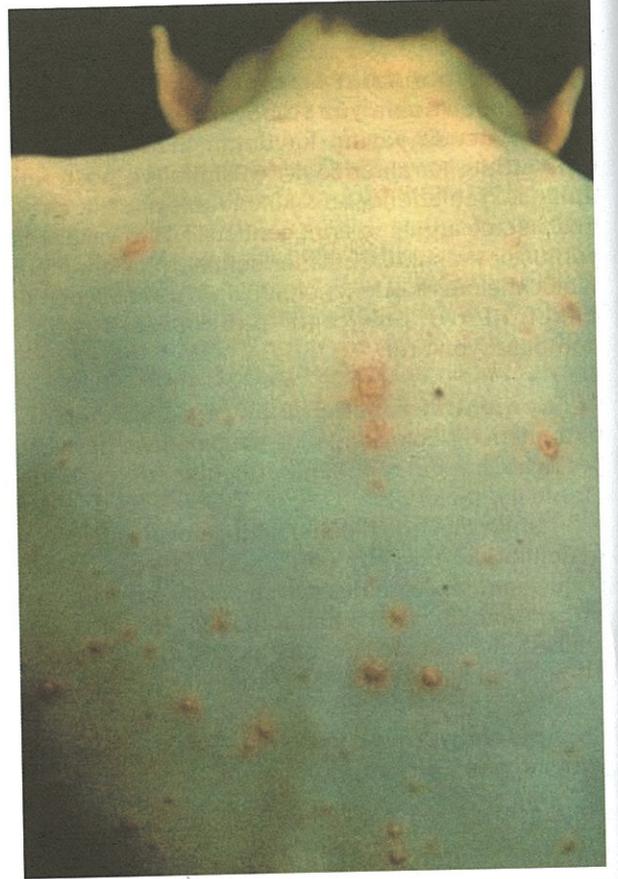
ROSEOLA İNFANTUM (6. hastalık)

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

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



Şekil 3: Konjenital rubellalı bir infant



Şekil 4: Su çiçeği lezyonları

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

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

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

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

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

Korunma: İzolasyon önerilmez. Etkin bir aşı bulunmamaktadır.

ERİTEMA İNFEKSİYOZUM (5. hastalık)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

KAWASAKİ HASTALIĞI

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

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

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

Hastalığın dört evresi vardır:

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

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

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

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

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

KIZIL

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

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

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

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

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

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

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

Tedavi: Grup A streptokok tonsilliti ile aynıdır.

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

SU ÇİÇEĞİ ve ZONA ZOSTER

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

Klinik:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

MOLLOSKUM KONTAGIOZUM

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

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

Komplikasyonlar: Bilinen bir komplikasyonu yoktur.

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

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

Ayırıcı tanı: Siğiller, su çiçeği, herpetik enfeksiyonlar.

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

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

HERPES SİMPEKS VİRUS ENFEKSİYONLARI

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

Klinik: Hastalığın iki evresi vardır:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herpes simplex keratokonjunktivitinde % 1 trifluridine kullanılır.

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

PEDİKÜLOZ (Bit hastalığı)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tedavi:

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

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

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

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

Korunma: Tedavi uygulanıncaya kadar temas izolasyonu gerekir.

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

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

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

KAYNAKLAR

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

Fenilpropanolamin "dedikodusu" ve öğrettikleri

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

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

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

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

Fenilpropanolamin nedir?

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

FPA, yapısal olarak psödoefedrine benzer ve alfa adrenoseptörleri uyarak vazokonstriksiyon

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

FPA kullanımı tehlikeli midir?

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

OKUYUCU ANKETİ

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

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

Katkılarınız için teşekkür ederiz. Saygı ve sevgilerimizle

Yayın Kurulu

1. Dergi elinize nasıl ulaşıyor?

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

2. Dergide en çok ilginizi çeken bölümler hangileridir?

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

3. Dergide yer almasını istediğiniz konular nelerdir?

4. Dergi hakkında iletmek istediğiniz düşünce ve görüşleriniz nelerdir?

ADI SOYADI:

ÜNVANI:

MEZUNİYET YILI:

MEZUN OLDUĞU OKUL:

VARSA UZMANLIK ALANI:

UZMANLIK ALDIĞI YER:

ÇALIŞTIĞI KURUM:

.....

.....

İŞ TEL:

EV TEL:

FAKS:

E-MAIL:

POSTA ADRESİ:

.....

.....

.....

Adres:

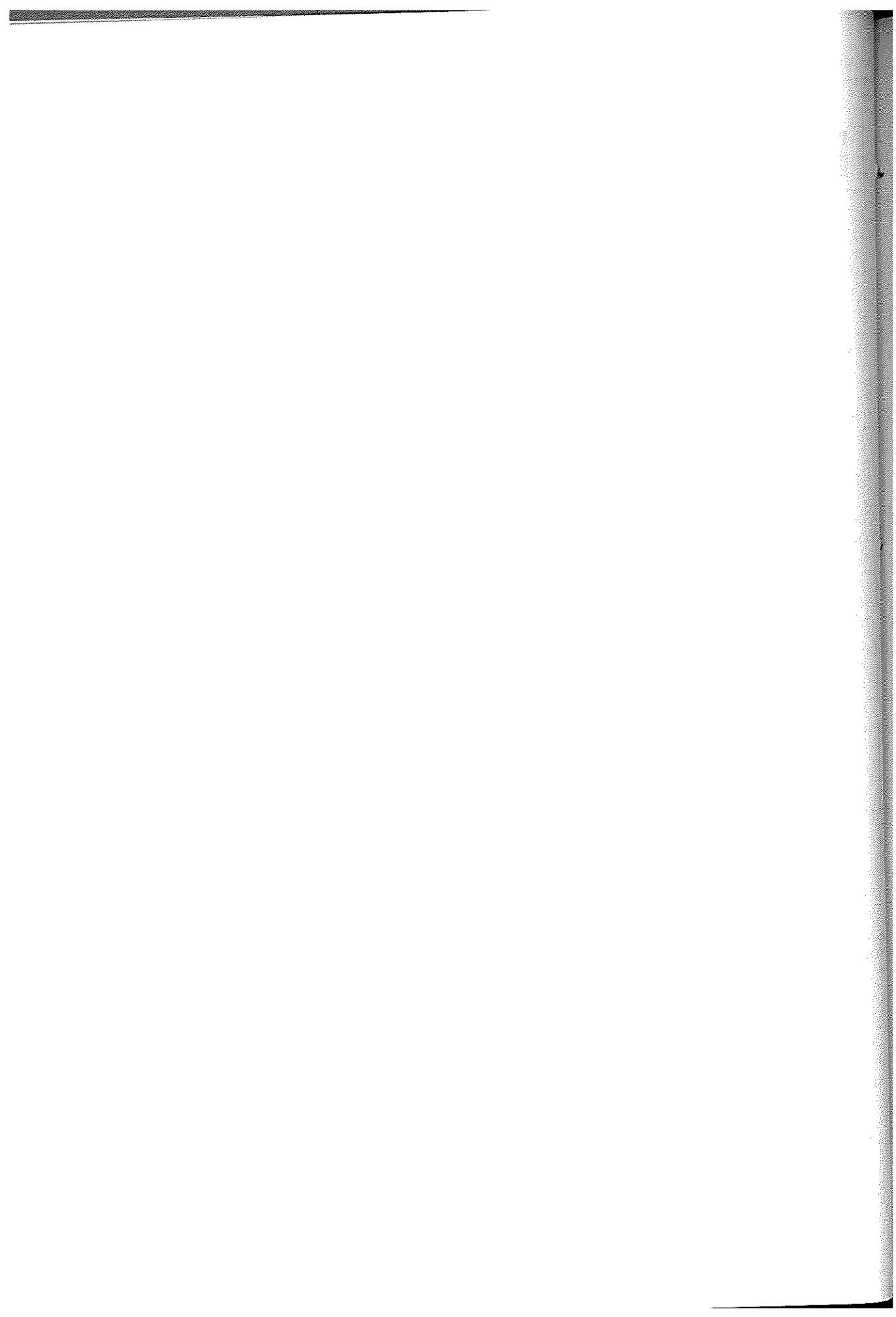
Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekanlığı

Hacettepe Tıp Dergisi Editörlüğü

06100 Ankara

Faks: 0(312) 310 0580

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



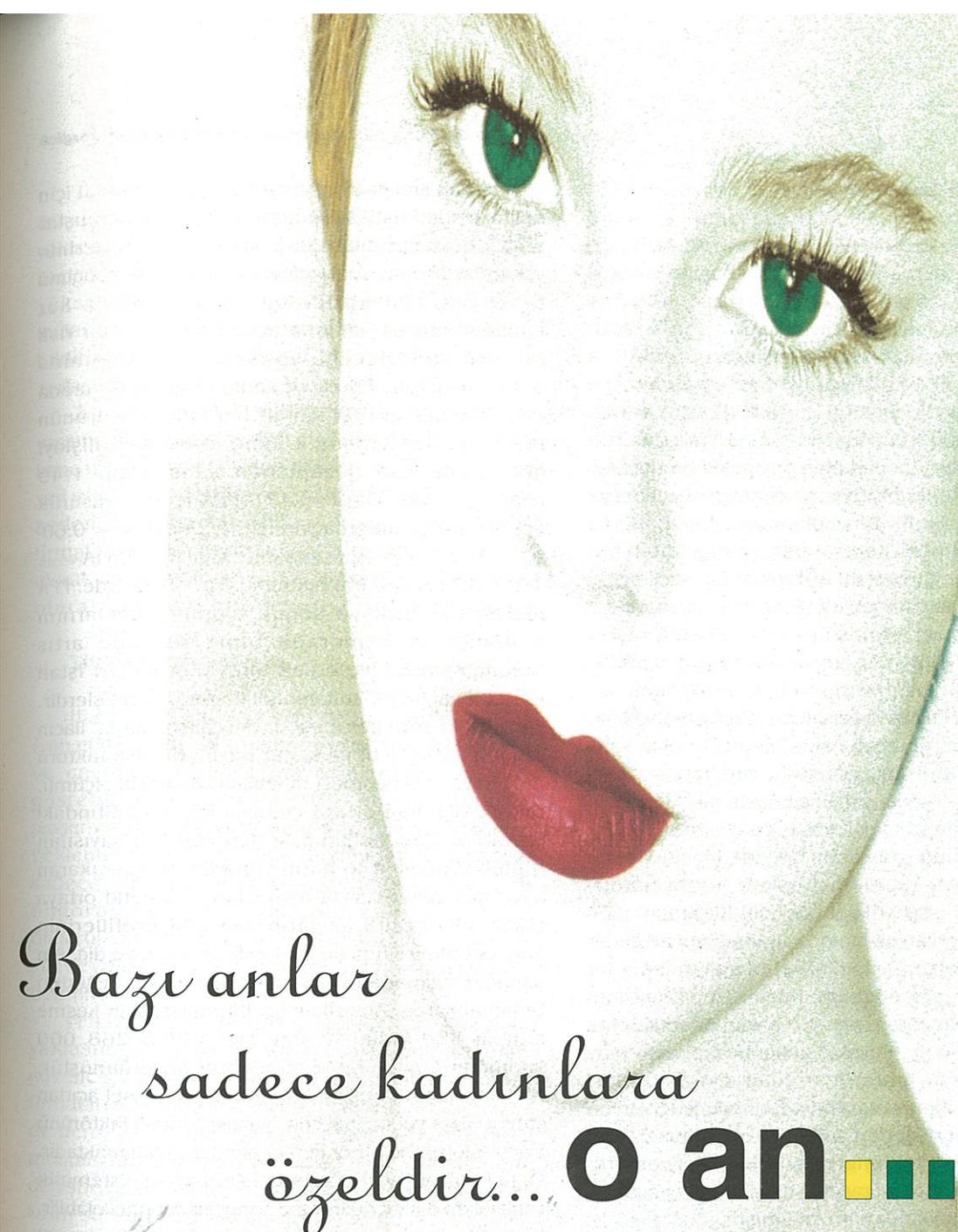
TABLO 1. Türkiye İlaç Kılavuzu-1999 Formülleri (2)'ne göre Soğuk Algınlığı Tedavisinde Kullanılan Müstahzarlar:

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

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

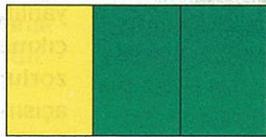
MedWatch aracılığı ile toplanan bilgiler sayesinde ortaya çıkmıştır.

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



Bazı anlar
sadece kadınlara
özeldir... **O an** ■■■

- Safra yolları ve üriner sistemin
spazm ve ağrılarında
- Adet sancılarında



Buscopan®
plus

ISA ÜRÜN BİLGİSİ: Buscopan plus film kaplı tablet **FORMÜLÜ:** Her film kaplı tablet, 10 mg Hiyosin-N-butilbromür ve 500 mg parasetamol içerir. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** Gastro-intestinal, safra ve üriner sistem ve kadın genital organlarının düz kaslarındaki spazmi giderir. Parasetamolün analjezik özellikleri bu etkiyi artırır. **ENDİKASYONLARI:** Mide ve barsak hastalıklarındaki paroksizmal ağrılar, safra ve üriner sistem kanalları ve kadın genital organlarındaki dismenore gibi işlev bozuklukları ve spastik ağrı dâhil olmak üzere diğer ağrılar. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Erişkinler için günde 3 kez 1-2 tablet az miktarda suyla yutulur. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Ender olarak deri kızarıklıkları olabilir. Daha ender olarak, ekzantem biçiminde alerjik reaksiyonlar ve diğer alerjik reaksiyonlar görülebilir. Predispoze astımlı hastalarda bronkospazm görülebilir. Kserostomi, taşikardi disthidroz, akomodasyon bozuklukları ve idrar retansiyonu gibi antikolinjirik yan etkiler görülebilir. **UYARILAR/ÖNEMLER:** Karaciğer işlev bozukluğu, bacak işlev bozukluğu, dar açılı glokom, mesane boşaltım yetersizliği veya üriner obstrüksiyon ve taşı-arıtım, Gilbert sendromu gibi durumlarda Buscopan Plus yalnızca tıbbi gözetim altında kullanılmalı, gerekirse doz azaltılmalı ya da dozlara daha seyrek verilmelidir. Hiyosin-N-butilbromürün emziren kadınlarda kullanılması güvenli bir uygulama olup olmadığı henüz gösterilmemiştir. **TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI:** 20 film tabletklik ambalajlarda, reçete ile satılır.


Behringwerke Ingelheim İsansız ile
üretimi ve pazarlama
Eczacıbaşı İlaç

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

Eczacıbaşı

Hemorajik İnme Projesi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Türkiye için anlamı:

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

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

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

KAYNAKLAR

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

DE-NOL®

Kolloidal bizmut subsitrat



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

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

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

Eczacıbaşı

Görüntüleme eşliğinde perkütan toraks biyopsisi

Dr. O. Macit Anyürek¹, Dr. Mert Köroğlu²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı Doçenti¹, Araştırma Görevlisi²

GÖRÜNTÜLEME EŞLİĞİNDE PERKÜTAN TORAKS BİYOPSİSİ

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

GÖĞÜS DUVARI BİYOPSİSİ

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

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

Pnömotoraks oluşturmamak için tanjansiyel yol kullanılabilir (3).

PERKÜTAN AKCİĞER BİYOPSİSİ

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

Hasta bilgi ve onayı

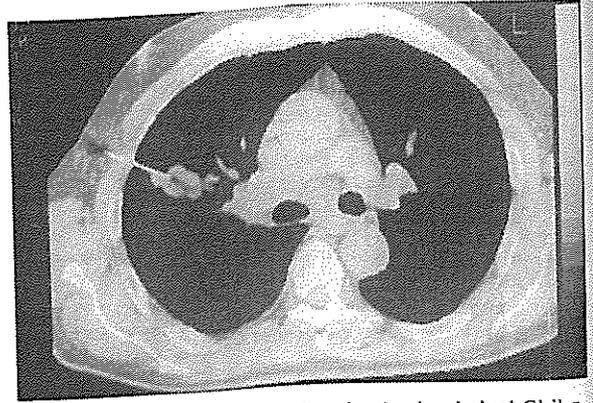
Hastaya işlemden önce perkütan akciğer biyopsisi, başarı oranı, avantajları, riskleri, olabilecek

komplikasyonlar, alternatifleri, alternatiflerinin etkinliği ve riskleri hakkında bilgi verilmeli ve mutlaka hastanın yazılı onayı alınmalıdır (5).

Endikasyonları

Akciğer kanseri riski olan hastada soliter pulmoner nodülün değerlendirilmesi en sık endikasyonudur (Resim 1). Toraks dışı malignitesi olan veya immünsuprese hastalarda soliter veya multipl nodül varlığında da uygulanır (5). Ancak cerrahi için kontraendikasyonu olmayan ve kuvvetle malignite düşündürülen operabl hastalarda öncelikle cerrahi düşünülmelidir (7). Bu özelliklere sahip soliter pulmoner nodülü olan hastalarda açık cerrahi biyopsinin doğru tanı başına en düşük maliyetli yöntem olduğu gösterilmiştir (8).

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



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

Kontraendikasyonları

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

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

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

İşlem öncesi değerlendirme

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

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

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

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

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

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

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

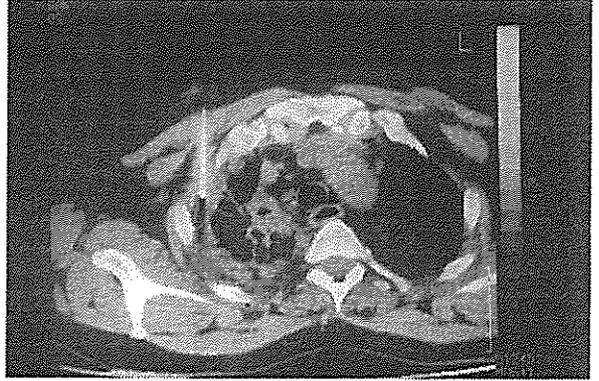
İşlem öncesi toraks BT ile amfizem, interstiyel fibrosis ve dolayısıyla artmış pnömotoraks riski saptanır (10,11).

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

Eşlik eden radyolojik yöntem ve biyopsi planı

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

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



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

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

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

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

BT eğer lezyon hiluslara, kalbe yakınsa veya mediastinalise tercih edilir. Oblik veya açılı yaklaşımlarda veya nodül küçükse avantaj sağlar (3). BT ile iğnenin nodülün içinde olduğunun gösterilmesi özellikle sitoloji sonucu malignansi olmadığında klinik ve radyolojik izleme karar vermede daha emin olmayı sağlar (17).

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

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



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

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

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

İğne tiplerinin karşılaştırılması

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

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

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

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

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

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

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

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

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

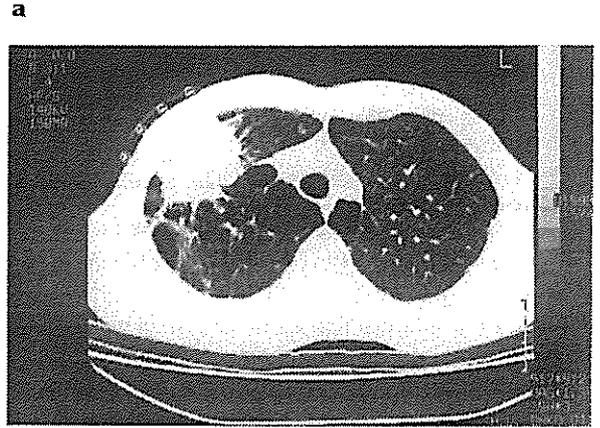
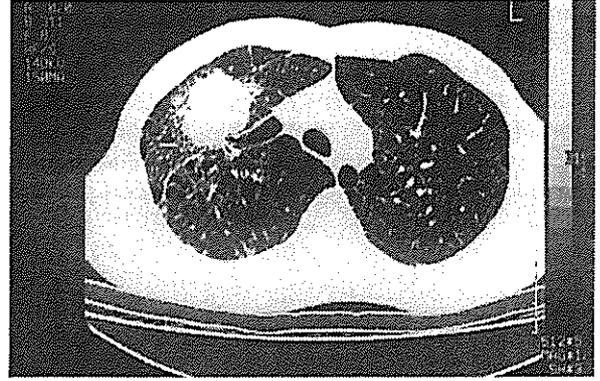
Wilkinson ve arkadaşları 6 çocuğa 14G otomatik kesici iğne biyopsisi yapmışlar ve bu yöntemin açık akciğer biyopsisine alternatif olacak minimal invaziv bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir (27).

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

Teknik:

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

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



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

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

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

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

şansını arttırmakta ve alınan örneğin en iyi şekilde değerlendirilmesini sağlamaktadır.

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

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

Sitoloğun rolü

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

Komplikasyonları

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

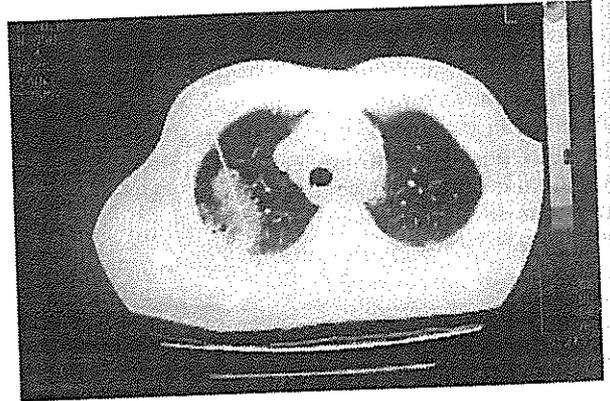
Pnömotoraks takibinde eskiden 1. ve 4. saatte ekspiryumda PA akciğer grafisi önerilmekle birlikte 1999 yılında Byrd ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada geç dönemde alınan grafiğin hastanın tedavisine ve bakımına çok katkıda bulunmadığı ve

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

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

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

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



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

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

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

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

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

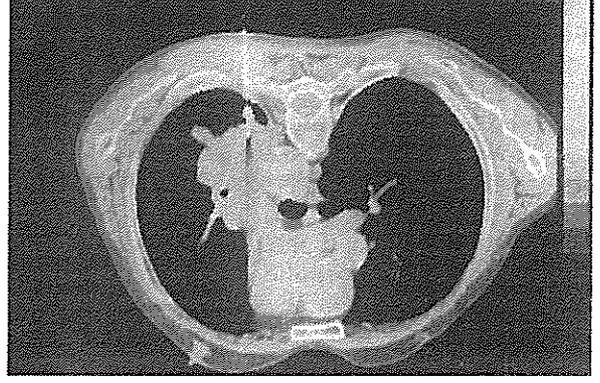
Shevland perkütan akciğer biyopsisi sonrası sağ ventrikül perforasyonu vakası bildirmiştir (36).

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

PERKÜTAN HİLER VE MEDIASTİNAL BİYOPSİ

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

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



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

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

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

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

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

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

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

KAYNAKLAR

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

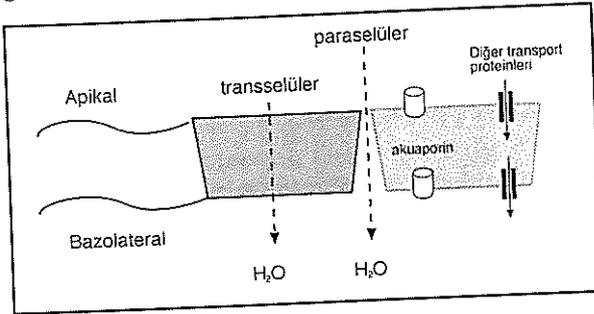
26. Staroselsky AN, Schwars Y, Man A, Marmur S, Greif J. Additional information from percutaneous cutting needle niopsy following fine needle aspiration in the diagnosis of chest lesions. *Chest* 1998; 113:1522-25.
27. Wilkinson AG, Paton JY, Gibson N, Howatson AG. CT-guided 14-G cutting needle lung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

Akuaporinler

Dr. Başak Oyan¹, Dr. Bülent Altun²

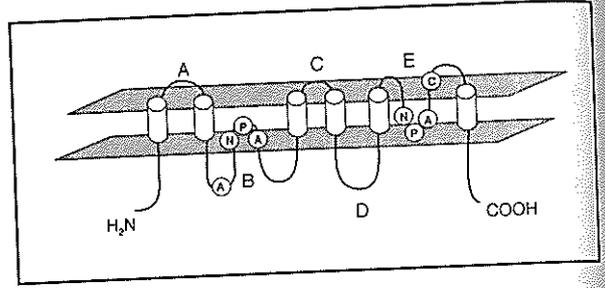
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi¹, Nefroloji Ünitesi Doçenti²

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



Şekil 1: Suyun taşınma yolları

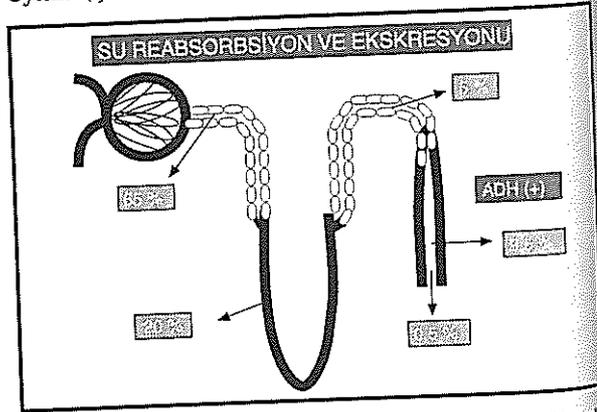
Akuaporinler, amino ve karboksil uçları sitoplazmada sonlanan, hücre membranında altı adet parçası olan amino asit zincirlerinden oluşmaktadır (1) (Şekil 2). AQP1'i oluşturan amino asitlerin dizilimi kum saati görünümünü andırır (2). Kare şeklindeki AQP4 dışında akuaporinler hücre membranında tetramer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



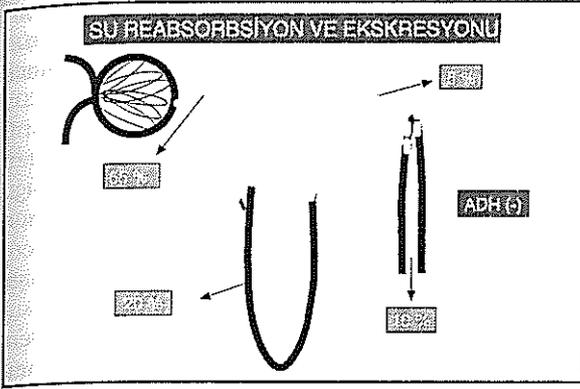
Şekil 2: Membranda akuaporin monomerleri

AKUAPORİNLER VE BÖBREK

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



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

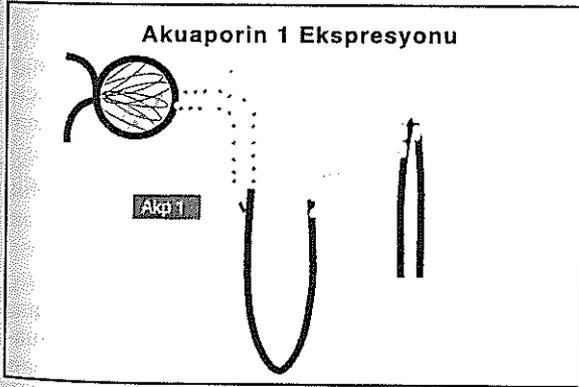


Şekil 4: ADH'nin yokluğunda böbrekte su reabsorpsiyonu

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

Tablo 1: Akuaporinler

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

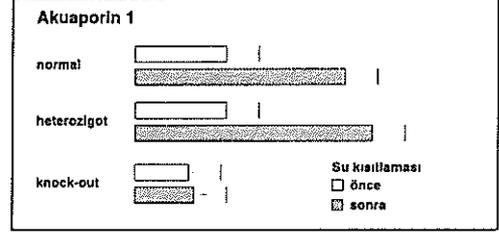


Şekil 5: Akuaporin 1 ekspresyonu

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

Akuaporin 1 "knock-out" model

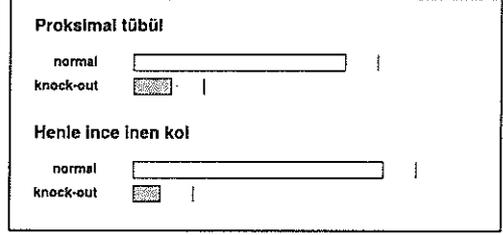
su kısıtlaması ve idrar osmolalitesi



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

Akuaporin 1 "knock-out" model

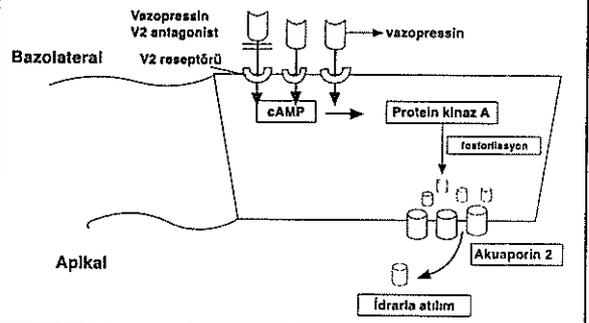
Osmotik su geçirgenliği



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

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

Toplayıcı kanal "principal" hücre



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

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

Tablo 2: Ekstrarenal Akuaporinler

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

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

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

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

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

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

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

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

AKUAPORİNLER İLE İLİŞKİLİ

KLİNİK TABLOLAR

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

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

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

Genetik defektler

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

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

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

Diğer

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

AKUARETİKLER

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

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

SONUÇ

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

KAYNAKLAR

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

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

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

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

Lupus patogenezinde postreseptör sinyalizasyon defektleri

Dr. Can Gönen¹, Dr. Sedat Kiraz²

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

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

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

Hücre Membranından Nükleusa:Sinyal İleti Sistemi

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

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

Tablo 1: SLE de rastlanılan lenfosit bozukluklarından bazıları.

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

EXODERIL®

Naftifin HCl KREM/SPRAY

▶ Antifungal

▶ Antibakteriyel

▶ Antiinflamatuvar

KISA ÜRÜN BİLGİSİ:

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

Ruhsat sahibi ve üretim yeri

Eczacıbaşı İlaç

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

Merkezi: C-185, 80710 Levent, İstanbul



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

İlaç Eczacıbaşı

Solunum yolu enfeksiyonlarında

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

aşmak için!



Suprax® GÜNDE
TEK
DOZ
Sefaksim

“aşmak için”

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



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

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

İİEczacıbaşı

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

Lupusda Sinyal İleti Bozuklukları:

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

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

ζ Zincir Eksikliğinin Sonuçları:

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

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

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

Artmış İntraselüler Kalsiyum Düzeyinin Sonuçları:

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

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

Sinyalizasyon Defektleri ve Anerji:

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

B Lenfosit Sinyalizasyon Defektleri:

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

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

Sinyalizasyon Defektleri ve Patogenez İlişkisi:

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

Sonuç:

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

KAYNAKLAR

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

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

Mitokondri yapısı ve mitokondriyal kalıtım

Dr. Çetin Kocaefe¹, Dr. Meral Özgüç²

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

Mitokondri yapısı ve mitokondriyal kalıtım

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

Mitokondrinin yapısı

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Mitokondrinin görevleri

Oksidatif Fosforilasyon:

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

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

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

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

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

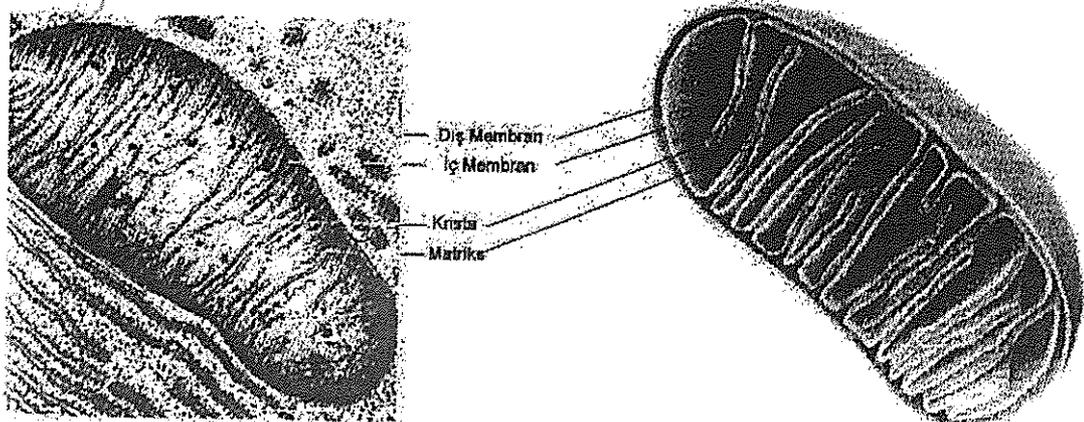
Kompleks IV; Sitokrom oksidaz kompleksi, 300,000 Da ağırlığında bir dimer olarak işlev görür ve her monomer 9 polipeptidten oluşur. Sitokrom'dan aldığı elektronları moleküler oksijene iletir. Oksidatif fosforilasyonun son halkasıdır.

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

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

Isı üretimi:

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



Şekil 1: Mitokondrinin elektron mikroskopu ile görüntülenmesi

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

Mitokondri ve Apoptosis:

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

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

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

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

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

Mitokondriyal biyogenez; mtDNA replikasyonu ve transkripsiyonu

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

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

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

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

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

Mitokondri kalıtımı ve özellikleri

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

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

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

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

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

Tablo 2: Otozomal resesif mitokondriyal patalojilere örnekler

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

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

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

Mitokondriyal Sitopatiler

Otozomal Dominant:

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

Otozomal Resesif:

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

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

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

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

Maternal Kalıtım:

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

Sporadik Görülen Sitopatiler:

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

Yaşlanma ve Mitokondri

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

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

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

Mitokondriyal Sitopatilerde Tanı Yaklaşımı

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

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

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

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

Mitokondri fonksiyonunun etkilendiği nörodejeneratif hastalıklar	
Nükleer Genler	Mitokondriyal Genler
Freidreich's Ataksia (frataxin)	Amyotrophic Lateral Sclerosis (Cytochrome C ox. Subunit I)
Wilson's Disease (bakir P-ATPase)	Parkinson's Disease (nt 11778)
Hereditary Spastic Paraplegia (Paraplegin)	Alzheimer's Disease (cytochrome C ox. Subunit II, IV)
Huntington (Huntingtin)	

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

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

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

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

KAYNAKLAR

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

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

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

HACETTEPE'DEN HABERLER

TUS BİRİNCİSİ HACETTEPE

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

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

HACETTEPE'DEN HABERLER

ONURSAL DOKTORA

Prof. Dr. M. Gazi YAŞARGİL

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

SEDAT SİMAVİ ÖDÜLLERİ, 2000

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

HALK SAĞLIĞI

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

İSTANBUL TABİP ODASI TIP HİZMET ÖDÜLÜ

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

2000 TÜBİTAK TIP TEŞVİK ÖDÜLÜ

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

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

EMEKLİ OLANLAR

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

VEFAT

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

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Mezun ve Uzmanlarına

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

Adres : Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

Mezunlar Derneği Sekreteryası 06100 Ankara

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

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ MEZUNLAR DERNEĞİ ÜYELİK FORMU

ADI, SOYADI :
OKULDAKİ SOYADI :
MEZUNİYET YILI :

İŞ ADRESİ :
.....

İŞ TELEFONU :FAX :
EV ADRESİ :

EV TELEFONU :FAX :
E-MAIL ADRESİ :

UZMANLIK DALI :
UZMANLIK EĞİTİMİ ALDIĞI YER VE TARİH :

Baba Adı :

Ana Adı :

Doğum Yeri :

Doğum Tarihi :

Nüfusa Kayıtlı Olduğu İl :

İlçesi :

Mahalle / Köy :

Cilt No : Sayfa No : SıraNo :

Nüfus Cüzdanı No :

Verildiği Nüfus İdaresi :

Veriliş Tarihi :

Suprax®

sefiksım

GÜNDE
TEK
DOZ

3. Kuşak Oral Sefalosporin

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

sefiksım, sefotaksim ve seftriaksona benzer antibakteriyel spektruma sahiptir¹⁻³

-laktamaz enzimlerine dayanıklıdır.

Günde tek doz uygulama kolaylığıyla hastaların tedaviye uyumunu artırır.

Herhangi bir ilaç etkileşimi bildirilmemiştir.

Besinlerden etkilenmez.

Çilek tadındaki süspansiyon formu çocuklar tarafından tercih edilmektedir.³

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

Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

Osaka, Japan

İstanbul'dan gelmektedir.

İlaç sahibi ve üretim yeri

Eczacıbaşı İlaç

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

Büyükdere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

|||Eczacıbaşı



Solunum yolu enfeksiyonlarında

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

aşmak için!



Suprax® GÜNDE
TEK
DOZ
sefiksım

“aşmak için”

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



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

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

İlçEczacıbaşı