

ISSN 1300-8404

cilt 32 • sayı 2 • 2001

Hacettepe

Tıp Dergisi

Kronik obstrüktif akciğer
hastalığı

Çocukluk çağı pnömonileri

Kuduz

Yeme bozuklukları

İletişim becerileri

Prion hastalıkları

Radyolojik görüntüleme eşliğinde
meme biyopsileri

Gebelikte üriner sistem
enfeksiyonları

Böbrek hastalıklarında
apoptozisin rolü

Metabolik kardiyomiyopatiler

Tıpta meta - analizi

Hacettepe
Üniversitesi
Tıp
Fakültesi



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:** İntramüsküler yoldan kullanılmak üzere hazırlanmış, steril, apirojen, yani sentetik, geniş spektrumlu, beta-laktamaz enzimi ile 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 eklemlerin enfeksiyonları, menenjit. **KONTRENDİKASYONLARI:** Cefizox® 500 mg ve 1 g IM. sefalosporin türü antibiyotiklere ve lokal anesteziyelere aşırı duyarlılığı bilinen hastalarda kullanılmamalıdır. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Cefizox® IM. tedavisine başlamadan önce, hastanın daha önce sefalosporinlere, penisilinlere ya da başka ilaçlara aşırı duyarlılık reaksiyonunu gösterip göstermediği araştırılmalıdır. Penisiline aşırı duyarlı olan hastalarda bu preparatın kullanılması tehlikelidir. **KONTRENDİKASYONLARI:** Cefizox® 500 mg ve 1 g IM. sefalosporin türü antibiyotiklere ve lokal anesteziyelere aşırı duyarlılığı bilinen hastalarda kullanılmamalıdır. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Cefizox® IM. tedavisine başlamadan önce, hastanın daha önce sefalosporinlere, penisilinlere ya da başka ilaçlara aşırı duyarlılık reaksiyonunu gösterip göstermediği araştırılmalıdır. Penisiline aşırı duyarlı olan hastalarda bu preparatın kullanılması tehlikelidir. **KONTRENDİKASYONLARI:** Cefizox® IM. 'de mide-barsak gebelikte yalnızca kesinlikle gerekli durumlarda kullanılmaktadır. Doğum süreci ve doğum sırasında Cefizox® IM. kullanmanın güvenliliği kanıtlanmıştır. Bütün geniş spektrumlu antibiyotiklerde olduğu gibi, Cefizox® IM. 'de mide-barsak gebelikte yalnızca kesinlikle gerekli durumlarda kullanılmaktadır. Doğum süreci ve doğum sırasında Cefizox® IM. kullanmanın güvenliliği kanıtlanmıştır. Gebe kadınlar üzerinde yeterli ve kontrollü bir inceleme bulunmadığından bu ilaç gebelikte yalnızca kesinlikle gerekli durumlarda kullanılmaktadır. Doğum süreci ve doğum sırasında Cefizox® IM. kullanmanın güvenliliği kanıtlanmıştır. Cefizox® IM. düşük konsantrasyonlarda anne sütü yoluyla atılır. Emziren kadına Cefizox® IM. uygulanırken dikkat gösterilmelidir. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Genelde iyi tolere edilir. %5'den düşük olmak üzere baş ağrısı, bulantı, diyare, bulantı, SGOT ve SGPT ile alkalen fosfatada geçici yükselme görülebilir. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Cefizox® IM. yalnız intramüsküler yoldan kullanılır. Damar içine uygulanmaz. **ERİŞKİNLER:** Ortalama 50 mg/kg vücut ağırlığına göre 3-4 saatte bir 1-2 gramdır. Uygun dozaj, hastanın durumuna, enfeksiyonun şiddetine ve etken mikroorganizmanın duyarlılığına göre belirlenir. **PEDİYATRİK KULLANIM:** Cefizox® IM. 6 aylıktan büyük çocuklara günde 50 mg/kg vücut ağırlığına göre 3 eşit dozda uygulanır. **İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER:** Diğer sefalosporinler ve aminoglikozitlerle birlikte kullanıldığında nefrotoksik reaksiyonlar bildirilmiştir. **SAKLAMA KOŞULLARI:** Cefizox® IM. 500 mg IV/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. Cefizox® 500 mg 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. 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 itibarıyla 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.

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

Ruhsat sahibi ve üretimi yapan
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.

Eczacıbaşı

HACETTEPE TIP DERGİSİ
2001; 32(2)

Editör

İskender Sayek

Editör Yardımcısı

Reyhan Çeliker

Yayın Kurulu

Osman Abbasoğlu (2003)

Murat Akova (2004)

Macit Arıyürek (2004)

Ali Ergen (2003)

M. Oğuz Güç (2002)

İbrahim Güllü (2003)

Sedat Kırız (2003)

Tezer Kutluk (2004)

Haluk Özen (2003)

Asuman Özkara (2004)

Selçuk Palaoğlu (2002)

Ayşegül Tokatlı (2003)

Mürvet Tuncel (2003)

Ergül Tunçbilek (2003)

Serhat Ünal (2002)

Murat Yurdakök (2002)

Hakan Yaralı (2003)

Hacettepe Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı

tarafından yayınlanmaktadır.

Yazışma Adresi

Hacettepe Tıp Dergisi

Hacettepe Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı

06100 Ankara

Tel : (0.312) 324 3286

Fax : (0.312) 310 0580

Hazırlık ve Baskı

Alp Ofset Matbaacılık

İttd. Şti. Ankara

Tel : (0.312) 230 0997

Fax : (0.312) 230 7629

ISSN: 1300-8404

İÇİNDEKİLER

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

Hacettepe Tıp Dergisi

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama Şirketi tarafından desteklenmektedir.

Yazarlara açıklama

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

Yazışma adresi

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

Yazının hazırlanması

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

Kaynaklar

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

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

Örnekler

Dergi

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

Kitap

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

Kitap Bölümü

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

Tablo, şekil ve resimler

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

İzin alınması

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

Merhaba,

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

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

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

Bir sonraki sayıda görüşmek dileğiyle.

Saygı ve Dostlukla,



Prof. Dr. İskender Sayek
Dekan

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Dr. Begüm Ergan¹, Dr. Lütfi Çöplü²

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

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

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

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

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

Epidemioloji:

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

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

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

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

Patogenez ve Patoloji:

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

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

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

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

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

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

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

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

Patofizyoloji:

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

Klinik Özellikler:

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

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

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

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

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

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

Tanı:

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

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

Evreleme:

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

Tablo 1: KOAH'ta evreleme

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

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

Seyir:

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

Tedavi:

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

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

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

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

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

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

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

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

Tablo 2: KOAH'ta uzun süreli basamaklı tedavi

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

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

- f) Antibiyotikler: KOAH akut alevlenmelerinin en sık sebebi enfeksiyonlardır. Bakteriyel enfeksiyonlar bu vakaların yaklaşık %40-50'sini oluştururlar ve en sık etkenler *S.pneumonia*, *H.influenza* ve *M.catarrhalis*'dir. Nefes darlığında artış, balgam miktarında artış, balgam renginde koyulaşma gibi akut atak düşünülen durumlarda ampirik olarak antibiyotik tedavisi başlanabilir. Seçilebilecek antibiyotik, amoksisilin, ko-amoksiklav, tetrasiklin ve makrolid grubundan olabilir. Ampirik tedaviye yanıt yeterli olmazsa balgam yayması, gram boyama ve balgam kültürü yapılabilir. Profilaktik antibiyotik kullanımının akut atak oluşumunu engellediği ispat edilememiştir.
- g) Diğer antiinflamatuvar ilaçlar: Kromolin ve nedokromolinin KOAH tedavisindeki yeri tartışmalıdır. Akut atak sırasında kullanılabilir.
- h) Oksijen tedavisi: KOAH'ta akut atak durumunda veya kronik solunum yetmezliğinde oksijen tedavisine ihtiyaç duyulabilir. Amaç oksijen saturasyonunu %90 veya üzerinde, parsiyel oksijen basıncını 60mmHg üzerinde tutmaktır. 3-4 haftalık stabil bir dönemde PaO₂ <55mmHg veya Sat O₂ <%88 ise uzun süreli oksijen tedavisi verilmelidir. Uzun süreli oksijen tedavisi, hipoksemiye bağlı polisitemiyi, cor pulmonaleye bağlı sağ kalp yetmezliğini düzeltir; kalp fonksiyonlarını güçlendirir. Bu, hastaların yaşam kalitesini artırır, mortaliteyi azaltır. Çok pahalı bir tedavi olduğundan uzun süreli oksijen tedavisi verilecek hastaların endikasyonları dikkatlice değerlendirilmelidir.
- i) Non invazif mekanik ventilasyon: basit nazal maske ile uygulanan non invazif pozitif basınç ventilasyon, ağır hiperkapnisi gelişmiş hastalarda oksijenasyonu artırır. Hastane ziyaret sayısını azaltabilir.
- j) Akciğer rehabilitasyonu: Hastalığın semptomlarını azaltmak, fiziksel aktiviteyi arttırmak ve sonuç olarak yaşam kalitesini arttırmak amacıyla uygulanır. Hasta eğitimi, egzersizler ve fizyoterapiden oluşan rehabilitasyon programları ile hastaların egzersiz kapasiteleri artar, sağlık hizmetlerine olan ihtiyaçları azalır.
- k) Akciğer hacmini azaltıcı cerrahiler: Amaç, akciğerin amfizemli bölgelerine segmental rezeksiyon yaparak geride kalan akciğerlerin elastik basıncını düzeltmek, bronşların etrafındaki basınçları azaltarak ekspirasyonda erken kapanmasını ve kollapsını önlemektir. Hasta seçimi çok önemlidir ve cerrahi sonrası hastaların uzun dönem takibi gerekmektedir. Diffüz amfizemli hastalarda bül oluşma riski vardır. İyi seçilmiş hastalarda bu büllerin rezeksiyonu semptomatik ve fonksiyonel olarak yarar sağlayabilir.

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

Ayrıca, α₁ antitripsin, sekretuar lökoproteaz inhibitör, elafin gibi endojen antiproteazların insan rekombinan ürünleri ile replasmanı konusunda çalışmalar yapılmaktadır.

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

KAYNAKLAR

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

Suprax®

Sefiksım

GÜNDE
TEK
DOZ

3. Kuşak Oral Sefalosporin

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

Sefiksım, sefotaksim ve seftriaksona benzer antibakteriyel spektruma sahiptir.

B-laktamaz enzimlerine dayanıklıdır.

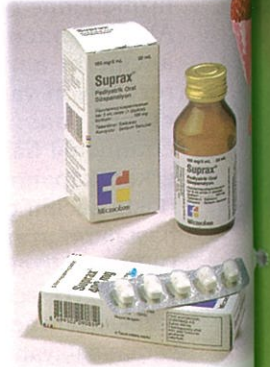
Günde tek doz uygulama kolaylığıyla hastaların tedaviye uyumunu artırır.

Herhangi bir ilaç etkileşimi bildirilmemiştir.

Besinlerden etkilenmez.

Çilek tadındaki süspansiyon formu çocuklar tarafından tercih edilmektedir.³

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

Türkiye'den getirilmiştir.

Üretici ve tedarikçi

Eczacıbaşı İlaç

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

Büyükdere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

Eczacıbaşı

Pediyatrik enfeksiyonların tedavisinde

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

aşmak için!



Suprax® GÜNDE
TEK
DOZ
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 selalosporindir. **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:** Selalosporinlere aşırı duyarlı olan hastalarda kullanılmamalıdır. **Uyarılar/Önlemler:** Özellikle penisilin başla olmak üzere başka ilaçlara duyarlılığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Zorunlu olmadıkça gebelerde kullanılmamalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda gereken önlemler ve doz ayarlaması yapılmalıdır. **Takdim Şekli:** 5 ml'sine (bir ölçük) 100 mg 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



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

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

İlEczacıbaşı

Çocukluk çağı pnömonileri

Dr. Ebru Yalçın¹, Dr. Nural Kiper²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,

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

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

VİRAL PNÖMONİ

Etiyoloji

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

Klinik Bulgular

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

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

Tanı

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

Tedavi

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

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

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

Prognoz

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

MİKOPLAZMA PNÖMONİSİ

Etiyoloji

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

Klinik Bulgular

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

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

Tanı

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

Tedavi

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

BAKTERİYEL PNÖMONİLER

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

Pnökokok Pnömonisi

Klinik Bulgular

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

Suprax® GÜNDE
TEK
DOZ

aktamaz üreten mikroorganizmalar
tedavide başarısızlığa yol açabilir¹

İrenç Bariyerini Suprax® ile Aşın...

β-laktamaz direnci artmaktadır²

aktamaz enzimlerine dayanıklıdır.

de tek doz uygulama kolaylığıyla hastaların tedaviye uyumunu artırır.

hangi bir ilaç etkileşimi bildirilmemiştir.

inlerden etkilenmez.

k tadındaki süspansiyon formu çocuklar tarafından tercih edilmektedir.³

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

Pharmaceutical Co., Ltd.

Japan
en geliştirmiştir.
ve üretim yeri
başı ilaç

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

Eczacıbaşı



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

Tanı

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

Tedavi

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

STAFİLOKOKKAL PNÖMONİ

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

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

Klinik Bulgular

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

Tanı

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

Tedavi

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

Komplikasyonlar

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

Prognoz

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

KAYNAKLAR

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

Kuduz; patogenez, tanı ve profilaksi

Dr. Güler Kanra¹, Dr. Ateş Kara²

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

Kuduz

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kuduz virüsüne karşı serolojik cevap, pek çok farklı laboratuvar yöntemi ile gösterilebilir. Fare nötralizasyonu, floresan odak inhibisyonu (FAT), indirek floresan antikor tekniği (IFAT), plak nötralizasyonu, kuduz virüsü ile enfekte hücrelerin immünhidrolizi ve radioimmün veya enzim bağlı immünoassaylar bu amaçla kullanılabilir. İnsanlarda antikorlar geç dönemde, aşı hikayesi olmayanlarda sıklıkla 10. günde tespit edilir ve bundan sonra çok hızlı bir artış gösterir (9). Klinik tablonun ilerleyen dönemlerinde antikor varlığı beyin omurilik sıvısında da gösterilebilir, antikorların kandan beyin omurilik sıvısına (BOS) geçtiklerinde olabilecekleri konsantrasyondan çok daha yüksek konsantrasyonda bulunmaları dikkat çekicidir (7). Aşılama ile BOS

içerisinde antikor oluşumu gerçekleşmez, bu nedenle BOS'ta antikoru gösterilmesi, kuduz için tanısıl değer taşır (27 - 28). İlk hafta içinde kuduzdan şüphelenilmediğinde laboratuvar yöntemleri ile tanı konulamaz. Bu nedenle tanı genellikle klinik bulgular ile düşünülür.

Enfeksiyona neden olan suş, konağın genetik yapısı, ısırılan bölgede bulunan iskelet kasındaki nikotinik asetilkolin reseptörlerinin konsantrasyonu, inokülüm miktarı, ısırılma bölgesinin inervasyon derecesi ve ısırılma bölgesinin santral sinir sistemine yakınlığı kuduzda enfeksiyona duyarlılığı belirleyen faktörlerdir. Bu faktörlere de bağlı olarak kuduz hayvan tarafından gerçekleştirilen her ısırılma kuduz ile sonuçlanmaz, aşılınmamış kişilerde kuduz hayvan ısırığı sonrasında kuduzla bağlı mortalite %35-57 arasındadır (29).

Kuduzun klinik tablosu pek çok yönü ile diğer ensefalitlerden farklılık gösterir. Klinik tablo, iki değişik klinik formda gelişebilir ve ensefalitik (furious) ve paralitik (dumb) kuduz olarak adlandırılır. Enfeksiyon geliştikten sonra hastalığın kliniği beş dönemde incelenebilir. Bu dönemler sırasıyla; inkübasyon, prodrom, akut nörolojik, koma, ölüm veya iyileşme dönemi şeklindedir.

I. İnkübasyon Dönemi

Santral sinir sistemi enfeksiyonları içerisinde inkübasyon süresi en değişken olan kuduzdur. Vakaların çoğunda inkübasyon süresi kısmen uzunken (1-3 ay), %10-20 vakada 10-20 gün gibi kısa süreler söz konusudur ve nadiren 1 yıldan daha uzun olabilir. Ancak 7 günden kısa ve 6 yıla kadar olan süreler literatürde sıkça vaka bildirimleri şeklinde yer almıştır (29 - 34). Yayınlanan en uzun inkübasyon süresi 19 yıldır (34). İnkübasyon süresinde virüs inokülasyonunun gerçekleştiği vücut bölgesi önem taşır. Ayrıca ısırılma hikayesi alınamayabilir, örneğin 1979-1985 yılları arasında Tayland'da izlenen 707 kuduz vakasının %6'sında ısırılma hikayesi bulunmadığı bildirilmiştir (9). Özellikle kuduzun endemik olduğu yörelerde, farklı temas şekli veya çok önceden gerçekleşen ısırılma kuduzla neden olabilir.

II. Prodrom;

Kuduzun ilk ve erken dönem semptomları virüsün santral sinir sistemine ve dorsal kök ganglionlarına ulaşmasının göstergesidir. Özgül olmayan bu işaretler, ateş, karın ağrısı, gastrointestinal huzursuzluk şeklindedir ve ayrıca bir hayvan tarafından ısırılan ve sonrasında kuduz gelişmeyenlerde de görülür (9 - 19). Bu bakımdan

kuduzdan şüphelenilmesinde veya tanıya yaklaşılmasında yardımcı değildir. Ancak lokal, ısırılma yerindeki veya ısırılan ekstremitedeki, uyuşma, parastezi, karıncalanma ve yanma hissi şeklindeki bulgular kuduz tanısı açısından değer taşır (19 - 24 - 28). Prodromal dönemdeki bu lokal bulgular, önce tüm ekstremitelere ve sonrasında boyna ve yüze doğru yayılım gösterebilir. Nadir olarak lokal bulgular ısırılma bölgesinden çok farklı bir lokalizasyonda gelişebilir, örneğin ayak parmağından ısırılan iki hastanın, uyuşma, karıncalanma ve yanma hissi şeklindeki şikayetlerinin kulak kepçelerinde geliştiği rapor edilmiştir (9). Lokal bulgular ensefalitik ve paralitik kuduz formlarında eşit miktarlarda ve hastaların %16-80'inde tespit edilebilir (9 - 28).

III. Akut Nörolojik Dönem

Saatler veya birkaç gün içerisinde hastaların klinik bulgular prodromal dönemden akut nörolojik döneme ilerler. Bu döneme giren hastaların yaklaşık 2/3'ü ensefalitik kuduz bulguları gösterirken, kalan 1/3'ü Gullian Barre sendromuna (GBS) benzeyen paralitik hastalık bulgularının özelliklerini taşır (9 - 19). Ensefalitik ve paralitik form altında sırasıyla serebral veya spinal kord ve periferik sinir sistemi bulgularının ön planda oluşuna göre kullanılan terimlerdir. Ensefalitik bulguları taşıyan hastalarda ölüm genellikle klinik bulguların ortaya çıkışını izleyen yedi gün içerisinde (ortalama beşinci günde) gerçekleşirken, paralitik hastalık özellikleri taşıyanlarda bu süre ortalama 13 gündür. Ensefalitik formda da 2-3 haftalık yaşam süreleri bildirilmiştir (9).

A. Ensefalitik Kuduz; kuduzun bu klinik prezantasyonunda ilk gelişen nörolojik bulgu, susama, korku gibi internal veya ışık, ses, gürültü gibi eksternal uyaranlarla gelişen sinirlilik, korku ve telaş halidir. Hastalığın bu evresinde, ateş sabit bulgu olarak sürekli vardır (prodromal dönemde başlayıp devam edebilir veya yeni gelişmiş olabilir) ve ayrıca üç ana bulgu ortaya çıkar. Bunlar:

1. Değişiklikler gösteren bilinç düzeyi; hastanın mental durumu, ilerleyen şekilde ve her seferinde daha ciddi olarak gelişen ajitasyon ve göreceli olarak normal veya depresif haller arasında dalgalanır. Hasta aniden, herhangi bir nedenle uyaran olmadan konfüze, disoriyante olur. İstenmeyen, hoş görülme, saldırganlığa varabilen hareketleri bir veya birkaç dakika süreli ve kesilir. Göreceli olarak normal haline döndüğünde bu dönemleri hatırlamayan hastanın her geçen saat içerisinde ajite olduğu süre artar ve iyilik süresi kısalmır. Ajitasyon dönemleri

arasında hasta yorgun ve bitkin düşer , ancak uyarılara cevap verebilir, ancak klinik tablonun ilerlemesiyle bu hali bilinç kaybı ve komaya kadar ilerler.

2. Fobik ve inspiratuar spazm; Hava ve su, bir diğer ifade şekli ile aero ve hidrofobi ensefalitik formda olan tüm kuduz hastalarında gelişir ancak, aerofobi hastalığın her döneminde klinik tabloya eşlik etmez. Fobi, hastanın yüzüne veya göğsüne doğru üfleyerek, bir fan aracılığıyla hava akımı sağlanarak, hatta bir fincan su uzatılarak ortaya çıkartılabilir. Gelişen reaksiyon, yardımcı solunum kaslarının, diyaframın kasılması, boyun fleksiyonu ve ekstansiyonu ile karakterizedir. Nadir olarak opistotonus gelişebilir. Hastalığın erken dönemlerinde daha hafif olan bu işaretler gözden kaçabilir, ancak kliniğin ilerlemesi ile spontan olarak da gelişebilen bu spazmlar hastaya ciddi rahatsızlık ve ağrı verir.

5. Otonomik disfonksiyon; hipersalivasyon hemen her hastada görülen ve preterminal döneme kadar süren bir semptomdur. Yutma güçlüğünden ziyade artmış tükürük oluşumu ön plandadır. Klinik bulguların ilerlemesi ile birlikte pupil düzensizlikleri fark edilebilir. Nörolojik pulmoner ödem, piloereksiyon, aşırı terleme, priapizm ve hatta spontan ejakülasyon görülebilir. Çok nadir vakalar dışında kranial sinir tutulumu gerçekleşmez.

Akut hepatik porfiride, nöropsikolojik bulgular ön planda olabilir, hastaların bilinç seviyesi dalgalanmalar gösterir ve kuduz kliniği ile karışabilir ancak gerek fobik ve inspiratuar spazmların olmaması ve gerekse aile hikayesi, porfinojenik madde alımı, karın ağrısı ve koyu renkli idrar varlığı ayırım yapılmasını sağlar. Ayrıca intoksikasyonlar özellikle atropin ve benzeri madde alımları, alkoliden uzaklaşma sendromu, tetanoz da kuduz ile karışabilecek klinik bulgulara neden olabilir. Aslında tetanozun kuduzla tek benzerliği refleks spazmların ortaya çıkışıdır. Ancak kuduzda spazm daha çok solunum ve yutma kasları ile ilişkili iken tetanozda iskelet kasları daha yoğun olarak refleks arkına katılır(19).

Ensefalitik kuduz düşünüldüğünde, bir diğer akılda tutulması gereken ve ayırıcı tanıda gündeme gelen klinik tablo da, temas sonrası nöral doku aşularının kullanıldığı ülkelerde aşya bağlı allerjik ensefalomyelitir. Bu istenmeyen yan etki nöral aşının uygulandığı her 400 kişinin birisinde, hastaların %75'inde ilk enjeksiyondan sonraki 6, 14 gün içerisinde gelişir(32 - 33). Fobik ve inspiratuar spazmlar, dalgalanan bilinç düzeyi ve lokal bulgular aşya ilişkili vakalarda yoktur, bu özellikler de aşya başarısızlığı ile aşya yan etkisinin ayırımına olanak tanır.

B. Paralitik kuduz: Ajitasyon ve bilinç değişikliği bulunmadığı için ensefalitik forma göre daha zor tanı alır. Ensefalitik formda görülen ana bulgular kliniğin geç dönemlerinde ve daha hafif olarak gelişebilir. Fobik spazmlar hastaların yarısında görülürken, inspiratuar spazmlar preterminal dönemde hastaların tamamında tespit edilir. Ön planda olan klinik bulgu güçsüzlük ve zayıflıktır, genellikle ısırılan ekstremiteden başlar ve progresif olarak tüm ekstremiteleri ve sonrasında solunum ve farinks kaslarını etkiler. Bilateral fasial paralizi sıktır, özellikle ısırılmanın yüz ve baştan olduğu durumlarda fasial paralizi ve okülomotor paralizi daha sık gelişir. Ancak ısırılma yeri ve kuduzun paralitik veya ensefalitik formda gelişmesi arasında bir ilişki yoktur. Bu özellikleri ile paralitik kuduz sporadik GBS ile karışabilir. Ancak, kuduzda hemen hemen her zaman görülen ve hastalığın ilerlemesi ile şiddetlenen ateş GBS'unda aspirasyon pnömonisi veya benzer bir enfeksiyon komplikasyonu gelişmediği zaman ateş tespit edilmez. Ayrıca, paralitik kuduz hastalarında gelişen kuadriparazilerde prokisimal kasların yoğun şekilde etkilenmesi, derin tendon reflekslerinin kaybı ve üriner inkontinans söz konusu iken GBS'unda özellikle erken dönemde üriner inkontinans beklenen bir bulgu değildir ve ilk olarak distal kaslar etkilenirken, hastalığın ilerlemesiyle proksimal ve distal kasların tutulumu aynı düzeylere ulaşır. Bir diğer yardımcı bulgu da duyu fonksiyonlarının tamamının paralitik kuduz hastalarında normal olmasıdır. Son olarak perküsyon ödemi, prodromal dönemden preterminal döneme kadar tespit edilebilen, göğüs, deltoid ve uyluk üzerine perküsyon yapıldığında kısa süre içerisinde düzelen hafif bir şişliğin oluşmasıdır. Sporadik GBS, ensefalitik kuduzda veya aşya ilişkili vakalarda bu bulgu gözlenmez. Ancak çok ağır kaşeksi , hiponatremisi, hipotiroidizmi veya renal yetmezliği olanlarda tespit edilebilir.

IV. Koma

Kuduz bu döneme ulaştıktan sonra tanı konulması oldukça güçtür. Kuduzun iki klinik formunda farklı süreler içerisinde olmakla beraber benzer koma hali ile sonuçlanır. Solunum düzensizliği, ritm bozukluğu, pupiller bulgular gibi, otonom tutulum bulguları dikkat çekici olabilir. Hastaların %30-60'ında ölümden önceki 6-12 saat içerisinde hematemez gelişebilir(34).

Tedavi

Hastalığın klinik bulguları geliştikten sonra hayat kurtaran veya hayatı uzatan bir tedavi yaklaşımı

bugüne kadar gösterilememiştir. Bugüne kadar kuduz kliniği geliştikten sonra düzeldiği belirtilen literatürde dört vaka bulunmasına rağmen bu hastaların tanıları ile ilgili şüphelerde hala devam etmektedir(9 - 26 - 27). Gerek interferon, gerekse antiviral ajanlarla ve hatta poliklonal ve monoklonal kuduz antikolarıyla yapılmış olan çalışmalar hastalığın seyri ve sonucu üzerinde etkili olmamıştır(35 - 37). Attenüe aşı ile intratekal aşılama, uzun süre önce, kuduz kliniği geliştikten sonra köpeklerde etkili bulunmuş ancak maymunlarda benzer etkisi gösterilememiştir(38 - 39).

Tanı, enfeksiyon hayvanlarda virüs spesifik floresan antikorun beyin dokusunda gösterilmesi ile konur. Kuduz şüpheli olan hayvandan ötanazi ile beyin dokusu istenilen testler için uygun şekillerde alınır. Virüs beyin dokusundan, tükürükten ve "suckling mice"ın diğer dokularından izole edilebilir. Kuduz şüphesi olan insanlarda tanı postmortem ve nadiren de premortem floresan mikroskopıyla boyundan alınmış cilt biyopsisiyle konulabilir(6 - 37). Ayrıca BOS ve tükürükten virüsün izole edilmesi ve aşılama yapılmamış kişilerde serum veya BOS'ta antikor gösterilmesi de tanı koydurucu olur(6).

Enfeksiyon geliştikten sonra mortalitenin hemen hemen %100 olduğu kuduzda temas öncesi ve sonrası profilaksi önem kazanmaktadır. Bundan yaklaşık 100 yıl kadar önce Louis Pasteur ilk aşığı 9 yaşındaki bir çocuk için 1885'te kullanarak kuduzdan aşı ile korunmanın mümkün olduğunu göstererek modern profilaksi çağını açmıştır(2). Sonraki 50 yıl içerisinde Pasteur'ün nöral doku aşısı (nerve tissue vaccine -NTV) etkinlik ve güvenliğinin artırılması için pek çok saflaştırma, dilüsyon ve sterilizasyon işlemlerinde geçirilmiştir. Bundan sonraki aşamada virüs pek çok farklı hayvanın beyin dokusunda üretilecek kimyasal ajanlar ve ultraviyole ışıkla inaktif hale getirilerek hazırlanmış aşılar kullanılmıştır. Bu tip, Semple ve Fuenzalida maymun beyin hücrelerinden hazırlanmış aşılar halen dünyanın bazı ülkelerinde kullanılmaktadır. NTV aşılarının en önemli problemleri koruyuculuğunun istenen düzeye ulaşmaması ve çok yüksek yan etkileridir. 1950 yılında embriyo doku aşıları piyasada kullanılmaya başlamıştır (ördek embriyo aşısı -duck embriyo DEV). Ancak bu aşı ABD'de 1980'lerin başına kadar yaklaşık 25 yıl kullanıldıktan sonra aşılananların belli kısmında zayıf antikor cevabı oluşturduğu ve ciddi yan etkilere yol açtığı için terk edilmiştir. Orjinal DEV artık kullanılmazken saflaştırılmış formu geliştirilmiştir.

Bugün modern aşı çağında, bir çok farklı hücre kültürü aşıları kullanılmaktadır. İnsan diploid hücre aşısı (human diploid cell vaccine -HDCV) temel aşı olarak kabul edilmekte ve diğer aşılarla referans aşı olarak karşılaştırılmaktadır. Bununla beraber HDCV,

üretim yönteminden dolayı çok yüksek fiyatlarla elde edilebilmektedir ve bu nedenle de kuduz profilaksisinde ihtiyacı karşılayacak bir aşı olmakla beraber global kullanımdaki temel aşı olmaktan şimdilik uzak görünmektedir. Klinik kullanımda etkinliği HDCV ile karşılaştırılabilecek saflaştırılmış aşılar bulunmaktadır, bunlardan bazıları; FBKC fetal bovine kidney cell, PCEC primary chick embryo cell, PVRV Vero cell, PDEV embryonated duck eggs ve RVA (rabies vaccine absorbed) fetal rhesus lung cell line, bu aşuların hepsi lisans almış ve etkinlikleri HDCV'ye yakın veya eşdeğer olarak değerlendirilmiş aşılardır.

Kuduz ile Muhtemel Teması Olan İnsanların Değerlendirilmesi; Kuduz ile her muhtemel temas doktor tarafından değerlendirilmeli ve gerekiyorsa daha yetkili kurum ve kişilerle konsülte edilmelidir (Tablo 1).

Kuduz şüphesiyle hastaneye yatırılan kişiler için standart önlemlerin alınması yeterli olur, ancak eğer, şüpheli kişiler tarafından ısırılma veya açık yaraların, müköz membranların tükürük ile kontaminasyonu gerçekleşirse; lokal temizliği takiben immünizasyona hemen başlanmalıdır.

Kontrol Yöntemleri; Çocukların, anneleri, öğretmenleri ve tıbbi personel tarafından tanımadıkları hayvanlarla temasları konusunda eğitilmeleri en önemli noktayı oluşturur. Çocuklara, gerek evcil, gerekse vahşi hayvanları, provake etmeleri ve yakalamaya çalışmalarının sakıncalı olduğu anlatılmalıdır.

Kuduz ancak deri ve müköz membranlardaki açık kesilerden veya yaralardan virüsün girmesi ile bulaşır. Virüs girmemiş veya virüsün bulunduğu materyal kuru ise temas sonrası tedaviye gerek yoktur. Kuduz bir hayvanı sevmek veya kaniyle temas etmek, profilaksi endikasyonu değildir. Lokal veriler kuduz profilaksisinin uygulanmasında önem taşır; örneğin ABD'de tilki, rakun ve yarasalar en önemli kuduz kaynağı olarak dikkati çekerken köpek, inek ve kediler nadiren kaynak olmaktadır. Bunların yanısıra provake edilmeden gerçekleşen ataklar, hayvan beslenirken veya oynarken gerçekleşen ısırıklardan, daha fazla kuduz risk taşır. Düzgün olarak aşılanmış kedi ve köpekler kuduz için minimal risk teşkil ederler(1 - 2 - 6 - 8 - 10).

Temas sonrası profilaksi enfekte olma riski taşıyan evcil ve yabani hayvanlarla ısırılmış herkese önerilmelidir. Isırılma dışındaki temaslar kuduz açısından minimal risk taşırlar ancak ABD'deki 1997 yılında içerisinde görülen 4 kuduz vakasının 2'sinde vektör yarasa olarak değerlendirilmiş (diğer ikisinde yarasa kesin vektör olarak gösterilmiş) ve belirgin bir ısırılma hikayesi alınmamıştır(40). Bu bakımdan temas sonrası profilaksi açık yaralı olan, tırmalanma

Tablo 1: Kuduz İle Temas Sonrası Profilaksi

Hayvan	Hayvanın Değerlendirilmesi ve İzlenimi	Temas Sonrası Profilaksi Önerileri
Evcil köpekler ve kediler	Sağlıklı ve 10 günlük gözlem periyodu için uygun	Profilaksiyi yalnızca hayvanda kuduz bulguları gelişirse ver*
	Kuduz veya kuduz şüphesi**	Hemen aşıla ve HRIG ver
	Bilinmiyor (kaçmış)	Halk sağlığı görevlileri ile ilişki kur
Kokarcalar, rakunlar, yarasalar, tilkiler ve diğer etoburların çoğu, dağsıçanları	Coğrafi bölgede kuduz olmadığı bilinmedikçe veya laboratuvar testleriyle hayvanın kuduz olmadığı kanıtlanmadıkça kuduz kabul et	Hemen aşıla ve HRIG ver
Çiftlik hayvanları, dağ gelincikleri, kemiriciler, tavşanlar, yabani tavşanlar	Aynı ayrı değerlendirir	Halk sağlığı görevlileri ile ilişki kur. Sincapların, hamsterlerin, kobayların, sıçanların, farelerin, diğer kemiricilerin, tavşanların ve yabani tavşanların ısırıkları asla kuduz tedavisi gerektirmez.

* 10 Günlük gözlem periyodu boyunca köpek veya kedide kuduzun ilk belirtisi görüldüğünde HRIG verilmeli ve aşıya başlanmalıdır. Semptomatik hayvan hemen insani yöntemlerle öldürülmeli ve kuduz araştırılmalıdır.

** En kısa sürede hayvan insani yöntemlerle öldürülmeli ve kuduz araştırılmalıdır. Hayvanın gözlenmesi (holding periyod) önerilmez. Hayvanda kuduz için immünflöresan test negatif bulunursa aşılama kesilir.

hikayesi bulunanlara ve kuduz şüphesi olan hayvanı tükürüğü, enfekte olma ihtimali olan vücut sıvısı veya dokularla (beyin dokusu) mukozal teması olduğunu belirten herkese yapılmalıdır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde kuduz vektörü olarak yarasalar ilk sırayı aldığı ve yarasa ısırığının her zaman fark edilemediği ve yarasa dışısındaki virüsün inhalasyon yoluyla alınma ihtimali olduğu için, eğer uyuyan bir kişinin, bir çocuğun, intoksikasyon bulguları olan veya mental retarde kişilerin odasında yarasa bulunursa, ısırılma veya fiziksel temas tam olarak gösterilemese dahi temas sonrası profilaksi önerilmektedir(6).

Temas sonrası profilaksi, kuduz veya kuduz şüphesi olan insan tarafından ısırılma, tirmalanma ve enfekte olma ihtimali olan vücut sıvıları ile mukozal veya açık yara yoluyla temas sonrasında uygulanmalıdır. Bununla beraber korneal transplant

ile gelişen 4 kuduz vakası dışında insan kaynaklı kuduz bilinmemektedir(9). Enfekte kişilerle sosyal temas, dokunma veya enfekte olmayan sıvılar veya dokularla (idrara, gaita) temas, enfeksiyon riski açısından temas olarak değerlendirilmez ve profilaksi endikasyonu oluşturmaz(8).

Şüpheli Hayvanların Bakımı: Bir insanı ısırarak sağlıklı bir köpek veya kedi izole edilmeli ve 10 gün süre ile, mümkün olduğu kadar doğal ortamında gözlenmelidir. Hayvanı küçük bir yere kapatmak, ortaya çıkabilecek saldırganlık bulguları nedeni ile yanlış tanıları neden olabilir. Bu süre içerisinde aşı önerilmez. Herhangi bir bulgu çıktığında hayvan bir veteriner tarafından değerlendirilmelidir, kuduz ile uyumlu ise uygun bir şekilde öldürülmelidir ve başı ayrılıp, soğuk ortamda deneyimli bir laboratuvara gönderilmelidir. Hayvanın daha önceden aşılanmış olması ötanazi gereksinimini ortadan kaldırmayabilir.

Tablo 2: Temas Sonrası Kuduz Profilaksisi		
Aşı Durumu	Tedavi	Uygulama*
Aşısız	Lokal yara temizliği İnsan kuduz immünglobülini (HRIG) Aşı	Bütün temas sonrası tedavi uygulamaları, mümkün olan en kısa zamanda yaranın sabun ve su ile temizlenmesi ile başlamalıdır. 20 IU/kg. uygulanabilecek dozun tamamı yara içine ve çevresine tatbik edilmeli, doz çok fazla ise aşının yapıldığı yerden farklı bir anatomik bölgeye yapılmalıdır. Aşı için kullanılan enjektör HRIG için kullanılmalıdır. 1.0 ml human diploid cell vaccine (HDCV), rabies vaccine adsorbed (RVA) veya purified chick emryo cell culture (PCEC) aşılarından birisi deltoid** kasına intramüsküler olarak 0, 3, 7, 14, 28 günlerde yapılmalıdır.
Daha önce aşılanmış***	Lokal yara temizliği Aşı	Bütün temas sonrası tedavi uygulamaları, mümkün olan en kısa zamanda yaranın sabun ve su ile temizlenmesi ile başlamalı ve HRIG uygulanmamalıdır. 1.0 ml HDCV, RVA veya PCEC im (deltoid kas içerisine) 0 ve 3. günlerde yapılmalıdır.

* Temas sonrası aşı ve immünglobülin uygulaması,

** Aşı uygulaması mutlaka deltoid kas içerisine yapılmalıdır.

*** Temas öncesi veya başka bir temas nedeni ile aşılanmış olanlar.

İnsanlara kuduz bulaştırabilecek diğer vahşi hayvanlarla ısırılma durumunda lokal sağlık kuruluşları ve gerekirse Sağlık Bakanlığı ile temasa geçilmeli, kuduz riski değerlendirilmeli, eğer o tür için kuduz patogenezi tam olarak biliniyorsa hayvan gözlenmeli ancak genellikle seçilecek yol hayvanın ötanazisi yol ile elde edilen beyin dokusunun uygun laboratuvarında incelenmesi olmalıdır. Eğer floresan antikor yöntemi ile beyin dokusu incelenmesi negatif sonuç verirse, ısırılan kişinin aşılanmasına gerek yoktur.

Temas Sonrası Tedavi: Kuduz ile temas şüphesi olan kişilere uygulanacak tedavi üç ana başlıkta toplanabilir (Tablo 2);

1. Lokal yara tedavisi,
2. Pasif immünizasyon,
3. Aşı

1. Lokal yara tedavisi: Temas sonrası tedavide acil yapılması gereken virüsün nöral dokulara girişinin engellenmesidir. Uygun ve doğru lokal tedavi, tüm ısırılma, tırmalanmalar için, virüs yara yerinde değişik süreler kalabileceği için temel gerekliliktir. Yaranın su ve sabun ile acilen iyice yıkanması kuduzdan korunmada en etkili yöntemdir. Gerekli durumlarda tetanoz profilaksisi ve bakteriyel enfeksiyonlar için antimikrobiyal tedavi de uygulanmalıdır. Kuarteryal amonyumlu bileşikler (zefiran gibi) sabuna karşı daha üstün değildir. Yara derinse su ve sabun "flushing" (birden akıtarak, jet akım) tarzında uygulanmalıdır, yani solüsyon kateter veya enjektör ile yara içerisine basınçlı olarak verilmelidir. Genel olarak kuduz ihtimali olan

Tablo 3: Temas sonrası kuduz aşısı uygulama şeması

Uygulama	Veriliş Yolu	Doz Sayısı	Doz	Günler								
				0	3	7	14	21	28	30	90	91
WHO	im	6	1 ml	x	x	x	x		x		x	
CDC	im	5	1 ml	x	x	x	x		x			
2-1-1	im	3	1 ml	2 doz		1 doz		1 doz				
Cilt içi	id	4	0,1 ml (8 ayrı yerden)									
			deltoid	2 doz		2 doz			1 doz			1 doz
			supra skapular	2 doz		2 doz						
			uyukluk	2 doz		2 doz						
Cilt içi	id	5	0,1 ml (Değişik yerlere)	2 doz	2 doz	2 doz				1 doz	1 doz	

yararının dikilmesi, virüsü derin dokulara inököle etme ihtimali nedeniyle önerilmez(9). Ancak geniş yaralar, kozmetik faktörler ve bakteriyel enfeksiyon riski nedeniyle sütür gerekebilir, bu durumda iğnenin batırılacağı her bölgeye, işlemten hemen önce 0,1 ml HRIG (human rabies immunglobulin, insan kuduz immunglobülini) enjekte edilmesi önerilir(9).

2. **Pasif immünizasyon:** Bu amaçla kuduz immunglobülini kullanılır, insan kuduz immunglobülini tercih edilir (HRIG), ayrıca hayvan kuduz immunglobülini de mevcuttur (ARG). İdeal tedavi için lokal temizlik tam olarak gerçekleştirildikten sonra immünoprofilaksi ve aktif immünizasyonun (aşılama) birlikte yapılmasıdır (aşı ile aktif antikor cevabı ortaya çıkıncaya kadar yeterli antikor düzeyi sağlamak için). Aşı ile immunglobülinin birlikte kullanılmadığı tek durum kişinin daha önceden aşılanmış olması halidir, bu durumda HRIG uygulanması gereksizdir. Profilaksi mümkün olan en kısa sürede yapılmalıdır, ilk 24 saat içinde başlanması tercih edilir, ancak gecikme durumunda aşının ilk dozundan sonra 7. (ilk 7 gün içinde) güne kadar uygulanabilir(8 - 11). Aşının bulunamadığı durumlarda HRIG hemen yapılmalı ve aşı sonradan uygulanmalıdır. Hem aşı hem de HRIG hemen uygulanmazsa, uygun olan en kısa zaman içerisinde ikisinde temas ile tedavi arasındaki zamana bakılmaksızın uygulanmalıdır. HRIG için önerilen doz 20 IU/kg

şeklinde(8). 1998 yılının Şubat ayında itibaren dozun tamamının yara içerisine ve etrafına yapılması önerilmektedir(41). Eğer yapılacak (hesaplanmış) olan immunglobülin volümü çok fazla ise (örneğin çok küçük yaralarda) yara içine ve etrafına yapılabilecek olan maksimum miktar yapılır ve kalan kısmı aşının yapıldığı anatomik bölgeden daha farklı bir bölgeye ve ayrı enjektör ile uygulanır. Ayrıca önerilen dozdan fazla uygulanması aşının etkinliğini azaltacağı ve daha fazla antikor düzeyi sağlamayacağı için kullanılmamalıdır. HRIG, daha önceden temas sonrası profilaksisi almış olanlara, temas öncesi aşılanmış kişilere, önerilmez.

3. **Aşı:** İnsan diploid hücre aşısı (HDCV) veya rhesus diploid hücre aşısı, absorbe kuduz aşısı (RVA), intramüsküler olarak deltoid kasa 1 ml tedavinin ilk gününde ve 3, 7, 14, ve 28. günlerinde uygulanır (ABD rejimi, bazı Avrupa ülkelerinde 90. günde 6. doz uygulanır)(8) (Tablo 3). Biz kendi kliniğimizde 5 dozluk tedavi rejimini uygulamaktayız. Genel olarak HDCV uygulamalarından sonra serolojik olarak kuduz antikorlu bakılmasına gerek yoktur, ancak immünkompresimise kişilerde serolojik testlere ihtiyaç duyulabilir. 2-1-1 (ilk doz 2 ml) şeması ile 0,5 IU/ml'lik antikor düzeyi 7. gün civarında sağlanabilir. İlk iki doz (1'er ml olarak her iki deltoid kas içerisine intramüsküler yolla uygulanır) Aşağıdaki risk faktörleri varsa 2-1-1 şeması önerilmektedir(8 - 11).

Tablo 4: Temas öncesi aşılama

Veriliş Yolu	Aşı	Doz	Günler
İntramüsküler	HDCV	1 ml	0, 7, 21 veya 28
	RVA		
İntradernal	HDCV	0,1 ml	0, 7, 21 veya 28

- Temas sonrası tedaviye başlamada 24 saatten daha uzun gecikme
- HRIG uygulanamaması,
- Özellikle baş, boyun, kol, el parmakları gibi yüksek riskli bölgelerde çok sayıda yaralar olması,
- Yara bakımının yeterli yapılmaması,
- İmmün yetmezlikli hastalar (alkolikler, ağır malnütrisyonlular, immünsüpresif ilaç alanlar ve diyabet gibi kronik hastalığı olanlar Aşı mutlaka intramüsküler olarak uygulanmalıdır, subkütan uygulama temas sonrası profilaksi için önerilmez (bazı ülkelerde uygulama kolaylığı ve maliyet nedeni ile tercih edilmektedir). Yetişkinlerde yapılan çalışmalarda gluteal bölgeye uygulanan aşının deltoid kas içine yapılan aşı ile karşılaştırıldığında antikor cevabının daha az olduğu görülmüştür, bu nedenle yenidoğanlar ve erken süt çocukluğu dönemindeki bebekler haricinde (bu yaş grubunda aşı uygulamalarının uyulğun anterolateral kısmına yapılmasını önerilmektedir) deltoid kasa intramüsküler enjeksiyon yapılması önerilir(8).

HDCV'ye bağlı yan etkiler: Diğer aşılarla karşılaştırıldığında HDCV'ye bağlı yan etkiler belirgin şekilde azdır ve primer olarak yetişkinlerde görülmektedir. Çocuklarda yan etkiler daha nadirdir. Ağrı, eritem, kaşıntı ve şişlik gibi lokal reaksiyonlar yetişkinlerin %25'inde, baş ağrısı, bulantı, karın ağrısı, myalji ve isteksizlik gibi sistemik şikayetler ise yetişkinlerin %20'sinde görülmektedir(8). Ayrıca Guillian-Barre Sendromu benzeri 12 hafta içinde sekelsiz olarak düzelen tablo, fokal, subakut, santral sinir sistemi şikayetleri bir kaç vakada HDCV sonrasında rapor edilmiştir(9). Yaklaşık olarak HDCV sonrasında santral sinir sistemi şikayetleri 150000'de bir görülmektedir(8). Rapel doz olarak uygulanan HDCV'den 2-21 gün sonrasında immünkompleks benzeri reaksiyon görülebilir. Reaksiyon; ürtiker, artralji, artrit, anjiödem, bulantı, kusma, ateş ve kırgınlık şeklinde ortaya çıkabilir. Bu reaksiyonlar hayatı tehdit edici boyutlara genellikle ulaşmaz. Son araştırmalar rapel doz uygulanan yetişkinlerin %6'sında benzeri reaksiyonların ortaya çıktığını göstermektedir(8). Primer aşılama ve çocuklarda

bu tip reaksiyonlar çok daha nadirdir. HDCV'ye karşı aşırı allerjik reaksiyon verenlerde aynı protokol dahilinde RVA kullanılabilir.

Gebelik bu aşıların temas sonrasında kullanılması için kontrendikasyon teşkil etmez(42).

NTV kullanımı ABD'de lisans almamıştır, dünyada bazı ülkelerde kullanılmaktadır(6 - 41). Bu preparatlarla nöroparalitik reaksiyonlar 2000 ile 8000'de bir görülmektedir ve myeline karşı hassasiyet gelişimine bağlanmaktadır. Bu aşıların kullanımı sırasında nöroparalitik veya menenjal reaksiyonlar gelişirse immünizasyona ara verilmelidir, tedavide sadece hayatı tehdit eden durumlarda steroid (deney hayvanlarında kuduz riskini artırmaktadır) denenebilir.

HDCV ve RVA'ya bağlı yan etkilerin çok nadir olması temas öncesinde profilaksiyi gündeme getirmiştir. Veterinerler, hayvan bakıcıları, bazı laboratuvarlarda çalışanlar, kuduzun yaygın olduğu yöredeki çocuklar ve bu yörelere seyahat edecekleri gibi yüksek risk altındaki kişilere temas öncesi kuduz profilaksisi önerilebilir. Ayrıca doğa gezginlerine, mağara araştırmacılarına da uygulanması önerilmektedir. Temas öncesi aşılama için RVA (sadece intramüsküler 1 ml) ve HDCV (intramüsküler 1 ml veya subkütan 0,1 ml) 0, 7, 21-28. günlerde üç doz olarak önerilmektedir(8). Gerek intramüsküler, gerekse subkütan uygulama deltoid kas bölgesine kas içerisine ve cilt içerisine yapılır. Bu şekilde aşılama eğer uygun koşullarda yapılırsa tüm aşılananlarda serolojik cevap oluşmasını sağlar bu bakımdan aşı sonrası serolojik değerlendirme yapılmasına gerek yoktur (Tablo 4).

Klorokin ve benzeri antimikrobiyal ilaç alanlara HDCV intramüsküler yolla uygulanmalıdır. Subkütan uygulama ile kuduz vakası bu ilaçları kullanan bir vakada rapor edilmiştir(8). Temas öncesi profilaksi subkütan olarak, malarya profilaksisi alan kişiye uygulanmışsa serolojik olarak kuduz antikoruna bakılması uygun olacaktır.

Sürekli olarak yüksek risk altındaki kişilerde 6 ayda bir, sık karşılaşma ihtimali olanlarda 2 yılda bir serum antikor seviyesi tayini ile rapel doz gerekliliği belirlenmelidir(8). HDCV rapel doz olarak uygulandığında %6 reaksiyon görüldüğü için serolojik

değerlendirme yapılmalıdır. CDC ("center of disease control and prevention") 1:5 floresan fokus inhibisyonu ile viral nötralizasyonu ve üzerini, WHO ise 0.5 IU/mL ve üzeri antikor titresini yeterli görmektedir(41).

Tüm kuduz vakaları ve şüpheli temas vakaları lokal sağlık kurumlarına (İl Sağlık Müdürlüklerine) bildirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Baer GM, Bellini WJ, Fishbein DB. Rhabdoviruses. In Fields BN, Knipe DM (Eds). *Virology* 2nd Ed NewYork Academic Press, 1990; 883-930.
2. Kaplan C, Turner GS, Warrell DA. Rabies: the facts (2nd ed.) Oxford: Oxford University Press 1986.
3. Wiktor TJ, Gyorgy E, Schlumberger HD, et al. Antigenic properties of rabies virus components. *J Immunol* 1973; 110: 269-76.
4. Gaudin Y, Ruigrok R, Tuffereau C, et al. Rabies virus glycoprotein is trimer. *Virology* 1992; 187: 627-32.
5. Xiang ZQ, Knowles BB, McCarrick JW, Ertl HCJ. Immune effector mechanism required for protection to rabies virus. *Virology* 1995; 214: 398-404.
6. Smith JS. New aspects of rabies with emphasis on epidemiology, diagnosis, and prevention of the disease in the United States. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 166-76.
7. Foggin CM, Swanepoel R. Rabies in Africa with emphasis on rabies related viruses. In Koprowski H, Plotkin SA (Eds) *World's Debt to Pasteur*. New York, Alan R Liss, 1985, pp 219-34.
8. Plotkin SA, Rupprecht CE, Koprowski H. Rabies vaccine. In Plotkin SA, Orenstein WA (Eds). *Vaccines* (3rd ed.) Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1999, pp 743-66.
9. Hemachudha T. Rabies. In Ross LK (Ed) *Central Nervous System Infectious Diseases and Therapy*. New York Marcel Dekker 1997, pp 573-600.
10. World Health Organization. World survey of rabies 28. WHO/Rabies/94.210, 1992.
11. World Health Organization. 8th report of the WHO Expert Committee on Rabies. Technical Report Series No 824 Geneva, 1992
12. World survey of rabies, 1997. *Wkly Epidemiol Rec.* 1999; 74: 381-4.
13. Center of Disease Control and Prevention Morbidity and Mortality Weekly Report Human Rabies —California, Georgia, Minnesota, New York, and Wisconsin, 2000; 2000: 49: 1111-4.
14. Dreesen DW. A global review of rabies vaccines for human use. *Vaccine* 1997; Supp Spring: S2-S6.
15. Lontai I. Rabies Prevention: Current situation in southeast and central Europe Almere Reed Elsevier 1997.
16. Kanra G, Ceyhan M, Kara A. Kuduz aşıları. *Katkı*; 1998; 19: 243-52.
17. Anderson LJ, Nicholson KG, Tauxe RV, Winkler WG. Human rabies in the United States, 1960 to 1979: epidemiology, diagnosis, and prevention. *Ann Intern Med* 1984; 100: 728-35.
18. Anderson LJ, Williams LP, Layde JB, Dixon FR, Winkler WG. Nosocomial rabies: investigation of contacts of human rabies cases associated with a corneal transplant. *Am J Public Health* 1984; 74: 370-2.
19. Fishbein DB, Robinson LE Rabies. *N Engl J Med* 1993; 329: 1632-8.
20. Remington PL, Shope T, Andrews J A recommended approach to the evaluation of human rabies exposure in an acute-care hospital. *JAMA* 1985; 254: 67-9.
21. Lentz TL, Wilson PT, Hawrot E, Speicher DW. Amino acid sequence similarity between rabies virus glycoprotein and snake venom curaremimetic neurotoxins. *Science* 1984; 226: 847-8.
22. Bracci L, Antoni G, Cusi MG, et al. Antipeptide monoclonal antibodies inhibit the binding of rabies virus glycoprotein and alpha-bungarotoxin to the nicotinic acetylcholine receptor *Mol Immunol* 1988; 25: 881-8.

23. Tsiang H. Pathophysiology of rabies virus infection of the nervous system. *Adv Virus Res* 1993 ;42: 375-412.
24. Smith JS. New aspects of rabies with emphasis on epidemiology, diagnosis, and prevention of the disease in the United States. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 166-76.
25. Fekadu M. Pathogenesis of rabies virus infection in dogs. *Rev Infect Dis* 1988; 10 (Suppl 4): S678-83.
26. Hattwick MA, Weis TT, Stechschulte CJ, Baer GM, Gregg MB. Recovery from rabies. A case report. *Ann Intern Med* 1972;76: 931-42.
27. Porras C, Barboza JJ, Fuenzalida E, Adaros HL, Oviedo AM, Furst J. Recovery from rabies in man. *Ann Intern Med* 1976; 85: 44-8.
28. Hemachudha T. Rabies In Vinken PJ, BruynGW, Klawans HL. *Handbook of Clinical Neurology*. Revised series. Amsterdam Elsevier Science Publishers, 1989; pp 383-404.
29. Smith JS, Fishbein DB, Rupprecht CE, Clark K. Unexplained rabies in three immigrants in the United States. A virologic investigation. *N Engl J Med* 1991; 324: 205-11.
30. Hemachudha T, Chutivongse S, Wilde H, Phanuphak P. Latent rabies. *N Engl J Med* 1991; 324: 1890-1.
31. McColl KA, Gould AR, Selleck PW, Hooper PT, Westbury HA, Smith JS. Polymerase chain reaction and other laboratory techniques in the diagnosis of long incubation rabies in Australia. *Aust Vet J* 1993; 70: 84-9.
32. Hemachudha T, Phanuphak P, Johnson RT, Griffin DE, Ratanavongsiri J, Siriprasomsup W. Neurologic complications of Semple-type rabies vaccine: clinical and immunologic studies. *Neurology* 1987; 37: 550-6.
33. Hemachudha T, Griffin DE, Giffels JJ, Johnson RT, Moser AB, Phanuphak P. Myelin basic protein as an encephalitogen in encephalomyelitis and polyneuritis following rabies vaccination. *N Engl J Med* 1987; 316: 369-74.
34. Kureishi A, Xu LZ, Wu H, Stiver HG. Rabies in China: recommendations for control. *Bull World Health Organ* 1992; 70: 443-50.
35. Sawyer LA. Antibodies for the prevention and treatment of viral diseases. *Antiviral Res* 2000; 47: 57-77.
36. Wilkerson JA. Rabies update. *Wilderness Environ Med* 2000; 11: 31-9.
37. Plotkin SA. Rabies. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 4-12.
38. Baer GM, Shaddock JH, Williams LW. Prolonging morbidity in rabid dogs by intrathecal injection of attenuated rabies vaccine. *Infect Immun* 1975;12: 98-103.
39. Warrell MJ, Ward GS, Elwell MR, Tingpalapong M. An attempt to treat rabies encephalitis in monkeys with intrathecal live rabies virus RV 675. Brief report. *Arch Virol* 1987; 96: 271-3.
40. Center of Disease Control and Prevention Morbidity and Mortality Weekly Report Human Rabies -Texas and New Jersey, 1997. 1998; 1: 1-5.
41. American Academy of Pediatrics. In: Peter G, ed. 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 24th ed. Elk Grove Village, IL 2000.
42. Kanra G, Kara A. Gebelikte immünizasyon. *Katki* 1998; 19: 341-50.

Yeme bozuklukları

Dr. Elif Kabakçı¹, Dr. Başaran Demir²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Psikiyatri Anabilim Dalı Uzman Doktoru, Klinik Psikolog¹, Yardımcı Doçenti²

Psikiyatrik bozukluklar içerisinde, mortalite ve morbidite değerleri bakımından riskli bir hastalık grubu yeme bozukluklarıdır. Genellikle yeme bozukluğu hastaları başka bir tıbbi sorun ortaya çıkmadığı sürece tedaviye başvurmamaları için hastalığın erken tanınip, hastaların hızla psikiyatrik tedavilere yönlendirilmeleri çok önemlidir. Bu yazıda, yeme bozukluklarından anoreksiya nervoza ve bulimia nervoza tanıtılacak ve tedavi ilkeleri üzerinde durulacaktır.

Tanım

Anoreksiya nervoza (AN), yiyecek ve kilo ile aşırı uğraş, kilo almaktan duyulan yoğun korku, ve amenore ile seyreden bir hastalıktır. Şişmanlamaya karşı duyulan korku yüzünden yeme miktarı ileri boyutlarda kısıtlanmıştır. Hastalar, katı diyet programlarına ek olarak olağan dışı ölçülerde egzersiz yaparak kilo vermeyi amaçlarlar (restriktif tip). Bir grup anoreksik hasta ise, kısıtlı diyet uygulamakla birlikte, zaman zaman kontrollerini kaybederek aşırı yeme nöbetleri yaşarlar ve bu nöbetlerin ardından kilo almayı engellemek için kusma, laksatif ve diüretik ilaçlar kullanma gibi davranışlar gösterirler (bulimik tip) (1).

Bulimia, terim olarak, kısa bir süre içerisinde, normal bir insanın yiyemeyeceği kadar çok miktarda yiyeceğin tüketildiği yeme nöbeti anlamına gelir. Bu sırada kişide hakim olan duygular yeme üzerindeki kontrolün kaybedilmiş olmasına bağlı olarak suçluluk, utanç ve öfke duygularıdır. Tanım olarak Bulimia, önceleri yalnızca bir seferde ve kısa bir süre içerisinde alınan kalori miktarı ile belirlenirken, son yıllarda alınan kalorienin miktarından çok, yeme üzerinde kontrolü kaybetmiş olma duygusunun belirleyici olması gerektiği vurgulanmaktadır(1). Bir belirti olarak bulimia, anoreksiya nervoza seyri sırasında görülebileceği gibi, "normal" ya da "normal üstü" kiloya sahip kişiler arasında da görülebilir. Eğer bu duruma kilo ve beden biçimi ile aşırı uğraş, kalori alımını engellemek için kusma ve/veya laksatif,

diüretik ilaç kullanımı ya da aşırı egzersizler de ekleniyorsa ortaya çıkan sendrom bulimia nervoza (BN) olarak adlandırılır.

Farklı yeme bozuklukları oldukları halde, anoreksiya nervoza ve bulimia nervoza için ortak olan nokta, her iki bozuklukta da hastaların benlik değerlerinin kendi kiloları ve beden yapıları ile doğrudan bağlantılı olmasıdır. Her iki hasta grubu da ancak zayıf oldukları sürece kendilerine olumlu birtakım özellikler atfedebilirler ya da kendilerini başkaları tarafından "beğenilir" olarak algılayabilirler. Yeme bozukluklarının, psikiyatrik sınıflandırma sistemlerinde bir tanı kümesi olarak yer almaları 1970'li yıllarda olmuştur. Bu tarihlerden günümüze kadar, tanı kriterlerinde önemli bazı değişiklikler yapılmış olmakla birlikte hem AN hem de BN hastalarında kilo almaya ilişkin aşırı korku duyma ve benlik değerinin kilo ve beden yapısı ile olan bozuk bağlantısı temel bir ölçüt olarak yerini korumuştur(2).

Epidemiyoloji

Yeme bozuklukları ile ilgili epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarını yorumlarken karşılaşılan en büyük zorluk, bu rahatsızlıklarla ilgili tanı kriterlerinin zaman içinde önemli bir değişikliğe uğramış olmasıdır. Avrupa ülkelerinde yapılan bir çalışmada anoreksiya nervozanın genç kadınlar arasındaki prevalansı % 0.28 olarak bulunmuştur. İnsidans için ise yüzbinde 14.6-19.2 arasında değişen değerler bildirilmektedir(1). Orta ve yüksek sosyokültürel düzeylerde yeme bozukluklarının daha sık görüldüğü ileri sürülmektedir.

Ergen ve yetişkin kadınlar arasında bulimia nervoza prevalansı %1 olarak bildirilmiştir. Kısmi sendromlar da hesaba katıldığında bu oran % 5-10 arasında değişmektedir. İnsidansı ise yılda yüzbinde 11.4 olarak bildirilmiştir. Yeme bozukluklarının son yıllarda insidans oranlarında bir artış olması dikkat çekicidir.

Yeme bozuklukları kadınlarda erkeklere oranla 10-20 kat daha fazla görülmektedir. Başlangıç yaşı anoreksiya nervoza için genellikle 14-18 dir. Seyrek olarak ergenlik öncesi kızlarda ya da menopoz sonrası kadınlarda da ortaya çıktığı bildirilmektedir. Bulimia nervoza için başlangıç yaşı genellikle 18-19 dur.

Önceleri, yeme bozukluklarının sadece sanayileşmiş Batılı ülkelere ait bir hastalık olduğu düşünülürken, bugün, bu rahatsızlıkların aslında Doğulu toplumlarda da nadir olmadıkları öne sürülmektedir. Batının iş sahibi, başarılı, cazibeli ve zayıf "ideal kadın" figürünün toplum katmanları içerisinde "model" olarak algılanması yeme bozukluklarının yaygınlığının artmasında önemli bir etkidir. Bu nedenle, son yirmi otuz yılda hastalığın yaygınlığında bir artma olduğu tahmin edilmektedir.

Etiyoloji

Günümüzde AN ve BN'nin patogenezleri henüz bilinmemektedir. Hem psikolojik hem de biyolojik değişkenlerin hastalığa zemin hazırladığı ve belirtilerin ortaya çıkmasından sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. Buna göre, genellikle hastalığı başlatan uyaran, diyet yapmaktır(3). Ancak, masum bir ergen diyeti gibi başlayan hastalık psikolojik ve fizyolojik pekiştiricilerle, bir kısır döngü halinde ilerler, ağırlaşır (4). Her iki rahatsızlık ile ilgili elde edilen biyolojik bulgular ve psikolojik açıklama çabaları aşağıda sunulmuştur.

i. Biyolojik Faktörler

Yeme bozukluklarının oluşumunda kültürel değişkenlerin ya da yetiştirme özelliklerinin bir rolü olduğu açıktır. Ancak çalışmalar, hem AN hem de BN'nin oluşumunda genetik yapının da büyük bir payı olduğunu göstermektedir. Geniş ölçekli bir aile çalışmasında AN hastalarının kızkardeşleri ve annelerinde hastalığın % 4 oranında görüldüğü bildirilmektedir. Bu oran, genel popülasyon için bildirilen değerlerin sekiz katıdır. Eğer hastalığın subklinik görünümüleri de hesaba katılırsa oranın daha da büyüdüğü kaydedilmektedir (5). Monozigot ikizler üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda, eş hastalanma oranı AN için % 50-90, BN için 35-50 değerleri arasında değişmektedir. Ayrıca, AN'lı ikizlerin diğer kardeşlerinde BN prevalansı da yüksek bulunmuştur (6). Bu da, her iki yeme bozukluğu arasında genetik olarak ortak bazı öğelerin olduğunu düşündürmektedir.

Bilindiği gibi antidepressan ilaçlar santral sinir sisteminde norepinefrin ve serotonin aracılığıyla gerçekleşen iletimi artıran ilaçlardır. Başta BN olmak üzere, yeme bozukluklarında antidepressan ilaçların olumlu birtakım etkilerinin bildirilmesi dikkatlerin

bu monoaminlerin üzerinde toplanmasına neden olmuştur. Pek çok çalışmada AN ve BN hastalarında hem santral hem de periferik norepinefrin aktivitesinin azaldığı saptanmıştır (7). Ancak, uzun süren açlıkların ardından normal kişilerde de norepinefrin aktivitesinin azaldığına dair güçlü bulgular bulunmaktadır. Dolayısıyla yeme bozukluğu hastalarında görülen bu bulgunun klinik tablonun bir nedeni olmaktan çok bir yan fenomeni olma olasılığı daha yüksektir.

Bir serotonin metaboliti olan 5-hidroksiindolasetik asit'in (HIAA) AN ve BN hastalarının beyin omurilik sıvılarında (BOS) azalmış olduğu bulunmuştur (8) Gene aynı hasta gruplarında serotonerjik ilaçlara karşı plazma prolaktin yanıtının azalmış olduğuna dair bulgular da bulunmaktadır(8). Bu bulgular AN hastalarında serotonin aracılığıyla gerçekleşen iletimde bir azalma olduğunu düşündürmektedir. İlginç bir şekilde, her iki grup için de geçerli olmak üzere, uzun süreli izlem sırasında normal kilonun yakalanması durumunda BOS HIAA düzeylerinin bu kez normalin üzerinde seyretme eğiliminde olduğu bulunmuştur(9). Tüm bu bulgular hastaların "kontROLSÜZ" dönemlerinde santral sinir sistemi serotonin aktivitesine ilişkin işaretlerde bir azalma olduğunu, ancak, "aşırı kontrol" dönemlerinde ise serotonin aktivitesinde belirgin bir artış olduğunu düşündürmektedir.

Gerek AN gerekse BN hastalarında pek çok nöroendokrin bozukluk klinik tabloya eşlik etmektedir. Hipotalamo-hipofizer-gonadal ve hipotalamo-hipofizer-adrenal yollardaki değişiklikler, tiroid bezi ve büyüme hormonu salınımındaki değişiklikler bunlar arasındadır(10). İzlem çalışmalarında bu nöroendokrin değişikliklerin büyük ölçüde "durumsal" değişiklikler olduğu ve hastaların toparlanma sürecinde normale döndükleri saptanmıştır(10). Son on yıl içerisinde gerçekleştirilen çalışmalar bu karmaşık hormonal değişikliklerin kilit aşamalarında nöropeptid yapıdaki ileticilerin önemli bir rolleri olduğunu göstermiştir. Ayrıca, nöropeptidlerin beslenme davranışının sürdürülmesinde önemli işlevleri olduğu da bilinmektedir(8). Tablo 1'de bu nöropeptid yapıdaki ileticilerin aktivitelerinde AN hastalarında gözlenen değişiklikler ve bu değişikliklerin hastaların belirtileri üzerindeki muhtemel etkileri sunulmuştur(8).

AN hastalarında plazma kortizol seviyelerinin yüksek olduğu uzun süredir bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda bu yüksekliğin kortikotropin salıverici hormon'un (CRH) artmış salınımı ile ilgili olduğu kaydedilmiştir. Bu, AN hastalarda görülen hipotalamo-hipofizer-adrenal eksenindeki aktivite artışıdan sorumlu tutulmaktadır (11).

Tablo 1: Nöropeptidlerin aktivitelerindeki değişikliklerin Anoreksiya nervosa belirtileri üzerine muhtemel etkileri

	A.N.	Artmış NPY	Artmış CRH	Azalmış Leptin	Azalmış-β endorfin	Artmış Vazopressin	Azalmış Oksitosin
Beslenme	↓	↑	↓	↑	↓		
Motor aktivite	↑		↑				
Kan basıncı	↓	↓		↓			
Seksüel ilgi	↓	↓	↓	↓			
Hip-hip-gon eksenî	↓	↓	↓	↓	↑		
Hip-hip-adr eksenî	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Depresyon	↑		↑		↑		
Kognitif işlevler	↑					↑	↑

NPY = Nöropeptid Y; CRH = kortikotropin salıverici hormon

↑ = artma ↓ = azalma

Endojen opioidlerin beslenme davranışının düzenlenmesinde bir rolü olduğu bilinmektedir. β endorfin düzeylerini araştıran bazı çalışmalarda hem AN hem de BN hastalarında bu peptidin aktivitesinde bir azalma saptanmıştır(12). Hastaların normal kiloyu yakalamalarının ardından bu durumun düzeldiği gözlenmiştir. Ek olarak, AN hastalarında, santral sinir sisteminde beslenme davranışının düzenlenmesinde bir rolü olduğu bilinen nöropeptid-Y ve vazopressin'in aktivitelerinde de bir artış görülmüştür(8). Gene peptid yapıda olan leptin ve oksitosin'in aktivitelerinde ise bir azalma saptanmıştır(8).

Sonuç olarak nöropeptidlerle ilgili bulgular da henüz yeme bozukluğu belirtilerinin oluşma mekanizmalarını aydınlatmaktan uzaktır. Hastaların kilo kayıplarının yoğun olduğu dönemlerde saptanan bulguların genellikle kilo alımının ardından ortadan kalktığı kaydedilmektedir. Bu da nöropeptidlerle ilgili değişikliklerin hastalığın bir nedeni olmaktan çok aşırı kilo kaybına bağlı olarak gelişen bir yanıt sonucunda ortaya çıktığını düşündürmektedir.

ii. Psikolojik Faktörler

Tarihsel süreç içinde her dönem popüler olan psikolojik teoriler yeme bozukluklarına da bir açıklama getirmeye çalışmışlardır. Hastalığı cinsellik

ve büyüüp cinsel kimlik kazanmaktan duyulan korkuya bağlı olarak yemek yemenin reddedilmesi ya da çocuk bedeninin korunması ("çocuk kalma") çabası olarak açıklayan kuramlar olduğu gibi, yemek yemeye karşı gelişen olumsuz tutumu fobik bir kaçınma belirtisi olarak açıklayan kuramlar da vardır.

Gelişimsel kuramlar, özerklik kazanma döneminde buna fırsat vermeyen anne-çocuk ilişkilerinin önemini vurgulayarak, çocuğun özerklik kazanabildiği tek alanın yeme davranışı olduğunu savunurlar. Bilişsel davranışçı bakış açısına göre ise yeme bozuklukları beden yapısı ve ağırlığı ile ilgili rasyonel olmayan inanç ve değerlerle açıklanmaktadır(4,13).

Yeme bozukluğu hastalarında, belirtiler ortaya çıkmadan önceki kişilik özelliklerinin değerlendirilmesine ilişkin araştırmaların planlanması oldukça güçtür. Ancak belirtiler düzeldikten sonraki kişilik özelliklerine bakıldığında, hastaların obsesyonel ve esnek olmayan düşünce biçimlerini ve sosyal izolasyonu sürdürdükleri, kişilerarası ilişkilerde daha güvensiz oldukları, mükemmeliyetçi kişilik özelliklerine sahip oldukları bildirilmiştir(14).

iii. Sosyokültürel Faktörler

Düşük beden ağırlığının sosyal kabul ve beğeni kazandırdığı kültürlerde yeme bozukluklarının daha sık görüldüğü ileri sürülmüştür. Ayrıca, "başarının"

beden yapısı ile doğrudan bağlantılı olduğu uğraş alanları da (dansçılar, balerinler, hostesler, mankenler vb.) sosyokültürel açıdan bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır (15,16, 17,18).

Tedavi

Yeme bozukluklarının tedavilerinde hem ilaç tedavilerinin hem de psikoterapötik tedavilerin bir yeri vardır. Burada önce ilaç tedavileri, ardından da bilişsel davranışçı psikoterapi yaklaşımının ilkeleri sunulacaktır.

i.İlaç Tedavileri

Anoreksiya nervosa tedavisinde etkinlikleri araştırılan ilaçlar oldukça geniş bir yelpazede yer almakla birlikte bugüne değin hiç bir psikotrop ilaç grubundan yüz güldürücü bir yanıt alınamamıştır. Bu hastalarda denenilen tarihsel olarak en eski ilaç grubu antipsikotik ilaçlardır.

Bununla birlikte bugüne değin anoreksi hastalarında çift-kör plasebo kontrollü olarak antipsikotik ilaçların etkinliğini araştıran bir çalışma bildirilmemiştir. Klorpromazin, pimozid ve sülpirid ile gerçekleştirilen sınırlı sayıda çalışmadan alınan yanıtlar ümit verici olmaktan uzaktır(19-20). Yaygın klinik deneyimler, klasik antipsikotik ilaçların ancak psikotik belirtilerin eşlik ettiği ya da ağır kişilik bozuklukları ile giden anoreksiya nervosa hastaları için bir tedavi seçeneği olabileceği yönündedir.

Anoreksiya nervosa tedavisinde etkinliği en çok araştırılan ilaç grubu antidepressan ilaçlardır. Bu hastalarda depresyonun çok sıklıkla klinik tabloya eşlik ettiği düşünülürse antidepressan ilaçların klinisyenlerce yaygın olarak kullanımı anlaşılabilir bir tepki olacaktır. Ancak yukarıda antipsikotik ilaçlar için bildirilen bazı kısıtlılıklar antidepressan ilaçlar için de bir ölçüde geçerlidir. Literatürde, bu ilaçlarla gerçekleştirilen geniş bir örnekleme sahip ve kontrollü çalışmalar oldukça azdır. Trisiklik antidepressan ilaçlardan amitriptilin, imipramin ve klomipramin ile bildirilen bazı çalışmalarda hastalarda depresyon belirtilerinde düzelleme yanında anlamlı bir kilo alma eğilimi gözlenmiştir(21-22). Diğer bazı çalışmalarda ise etkinlikleri plasebodan farklılık göstermemektedir(23). Tarihsel olarak daha yeni bir ilaç grubu olan seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) tipik temsilcisi fluoksetin ile bildirilen bazı çalışmalar bu ilacın depresif belirtiler yanında kilo kontrolü üzerine de olumlu etkileri olabileceğini düşündürmektedir(24). Ancak gene aynı gruptan bir ilaç olan citalopram ile gerçekleştirilen bir çalışmada hastalar kilo alma eğilimleri bakımından kontrol grubuna göre daha kötü seyretmişlerdir (25).

Bir serotonin reseptör antagonisti olan siproheptadinin tedavide kullanıldığı çalışmalardan

olumlu bazı sonuçlar bildirilmiştir(21). Özellikle, yeme alımının kısıtlı olduğu ve tıkabasa yeme/kusma atıklarının olmadığı anoreksi hastalarında mevcut kiloyu koruma eğilimini artırdığı saptanmıştır. Hipotansiyon ve taşikardi gibi yan etkilerinin trisiklik ilaç grubuna göre daha az olması nedeniyle ileri derecede kilo kaybı olan anoreksi hastalarında siproheptadin bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır.

Diğer ilaç tedavileri; Lityum ile gerçekleştirilen çalışmalardan olumlu bir sonuç alınamamıştır(26). EKT, hormon tedavileri ya da vitaminler bu hasta grubunda denenmiş ancak olumlu bir sonuç vermemiş tedaviler arasındadır(27). Anksiyolitik ilaçların (benzodiyazepinler) bu hastalarda özgül bir etkisi olduğuna dair bir işaret yoktur. Ancak yemeklerden bir süre önce verilerek yemenin yarattığı bunalı duygusunun bir ölçüde azaltılabildiğine dair klinik deneyimler bulunmaktadır. Kronik amenoreesi olan anoreksi hastalarında kalsiyum kaybı ve osteoporoz riskini azaltmak amacıyla östrojen replasmanı denenmiştir. Östrojen replasmanı ile hastaların kemik dansitesinde anlamlı bir artış kaydedilmiştir(28). Ancak, östrojenin etkili olabilmesi için bir ölçüde kilo alımının gerekli olduğu, sürekli kilo kaybı olan hastalarda östrojenin kemik dansitesini korumak bakımından yardımcı olamadığı kaydedilmektedir.

Yeni antipsikotik ilaçların genel psikiyatri hastalarında kullanımı sırasında yaygın olarak karşılaşılan bir sorun aşırı kilo alımıdır. Bu gözlemden hareketle yeni antipsikotik ilaçlardan olanzapin küçük bir dozda anoreksi hastalarında kullanılmış ve kilo alma eğilimi ve anksiyete/ajitasyon belirtilerini önlemek bakımından olumlu etkileri kaydedilmiştir. Henüz bu ilaçla ilgili olarak geniş örneklemler ve kontrollü bir çalışma bildirilmemiştir.

Bulimiya nervosa hastalarında denenilen tarihsel olarak en eski ilaç grubu MAO inhibitörü antidepressan ilaçlardır. Değişik çalışmalarda bu ilaçlarla tıkabasa yeme epizodlarının sıklığında bir azalma kaydedilmektedir(29). Ancak zorunlu diyet kısıtlamasına gitme gerekliliği bu ilaçların önemli bir dezavantajı gibi görünmektedir. Trisiklik ilaçlarla da aşırı yeme epizodlarının azaldığına dair bulgular bildirilmekle birlikte bu ilaçların bir-yan etki olarak karbonhidrat açlığı yaratmaları tedavide kullanımlarını kısıtlamaktadır(30). Trisiklik ilaçlar içerisinde imipramin ve desipramin gibi iştahı uyandı etkileri daha az olan ilaçlar öncelikle tercih edilmelidirler.

Bulimiya hastalarında gerçekleştirilen kontrollü çalışmalarda hem yeme hem de duygulanım

alanındaki belirtilerde düzelme göstergeleri bakımından SSRI grubu antidepresan ilaçlarla olumlu bazı sonuçlar bildirilmiştir. Fluoksetin, sertralin ve fluvoksamin tıkabasa yeme/kusma epizodlarını azaltırken anksiyete ve depresyon belirtilerine de etkili olmaktadır(31).

Duygulanım düzenleyici ilaçlar olan lityum ve valproik asit ile aşırı yeme/kusma epizodlarının azaldığı bilinmekle birlikte bu ilaçlar yan etkileri ve kullanım güçlükleri nedeniyle ilk sırada denenmesi gereken ilaçlardan değildir(32).

ii. Bilişsel Davranışçı Psikoterapi

Yeme bozukluklarında bilişsel davranışçı psikoterapi yaklaşımını incelemeyen önce, bu yaklaşımın öne sürdüğü modeli genel olarak değerlendirmek gerekir.

Bilişsel davranışçı görüş, var olan diğer kuramsal yaklaşımların kesişim noktasında yer alıp hastalığın nedensel ve sürdürücü faktörleri üzerinde durur. Diğer yaklaşımlardan bağımsız olarak, bugün, yeme bozuklukları için kabul edilen ortak bir nokta hastaların "kesinlikle zayıf olmalıyım" inancıdır. Yeme bozukluklarında görülen belirtilerin irrasyonel inançlar ve tutumlardan, beden ağırlığı ile ilgili yanlış bir takım varsayımlardan kaynaklandığı ileri sürülür. Hastanın beden ağırlığı ve yemeye yüklediği anlam sadece yemek ve kilo ile ilgili davranışlarını açıklamakla kalmaz aynı zamanda kişinin kendini değerlendirme sistemini de anlamamız için bir kapı aralar (13).

Yeme bozuklukları için öncül olabilecek pek çok neden bulunduğu gibi, hastalık sırasında katı diyet kontrolünü sürdürmeye yol açan bir dizi pozitif ve negatif pekiştirici mekanizmalarından da söz etmek mümkündür. Yeme bozuklukları kaçınma paradigması ile açıklanabilirler. Yani negatif pekiştiricilerle, hoş olmayan bir uyarı sonlandırılmakta, bunu sağlayan davranışın frekansı da artmaktadır. Bu model, diyet uygulama, egzersiz yapma, kusma gibi bu hastalarda görülen stereotipik davranışları açıklamaktadır. Bu davranışlar sayesinde hasta hoş olmayan ve korkulan uyarandan yani şişman olmaktan kurtulmaktadır (13).

Bilindiği gibi, kaçınma davranışları söndürülmeye dirençlidir. Çünkü bu davranışlar, kişinin, pekiştirici ve davranış arasındaki bağlantının artık işlevsel olmadığını anlamasına fırsat vermez. Bu aşamada, bilişsel süreçler devreye girer. Kişinin inanç sistemi öyle oluşur ki, gelen her yeni deneyim bu sisteme uyacak biçimde biçimlendirilir. Hastanın temel inanç sistemine aykırı düşen bilgiler ya tümüyle ortadan kaldırılır ya da değiştirilir. Hasta için korkulan obje

dış dünyada değil kendi içerisinde (şişman olan kendisi). Korkulan bu objeden ayrı olamayacağı için, yapabileceği tek şey tutarlı olarak kendisini uzakta tutmaktır. Kaçınmanın önemli olduğu diğer bozukluklardan farklı olarak, yeme bozukluğu olan hasta, yemek ve kilo ile ilgili anksiyeteden kurtulmak istemez, çünkü kendi inanç sistemi içinde bu, yeme üzerindeki kontrolünü sağladığı için oldukça işlevseldir (13).

Kilo vermek ve zayıf olmak kişiyi yalnızca korktuğu uyarandan uzak tutmakla kalmaz, aynı zamanda başlı başına bir doyum da sağlar. Yoğun yetersizlik duyguları içindeki bir ergenin, zayıf kalmakla kendilik değerinin artacağına ilişkin inancı da bu şekilde anlaşılır hale gelmektedir. Günümüzde, kadınlar sürekli "ünisex" beden görünümünün güzellik, başarı ve sosyal rekabet işareti olduğu mesajları ile medya tarafından bombardıman altındadır. Kuşkusuz, sosyal pekiştiriciler tek başlarına yeme bozukluklarını açıklamaya yetmez. Anoreksik bir hastanın görünümü toplumsal standartların çok daha ötesindedir. Hasta için açlık artık hoş olmayan bir uyarı olmaktan çıkıp yeni anlamlar kazanmıştır. Açlık duygusu diğer insanlardan farklı olarak kendi kontrolü altındadır ve adeta doğaya meydan okuyarak karşı koyabileceği bir durum haline gelmiştir. Kilo kontrolü de başarı ve benlik değerinin duyarlı bir göstergesi haline dönüşür. Düşük kiloda olmak adeta, diğer insanlara ve doğaya karşı kazanılmış bir zaferdir. Bulimik hastalardaki tıka basa yeme nöbetleri ilk bakışta kiloyu katı kontrol altında tutma isteği ile çelişkili görünse de, bunlar genellikle aşırı kısıtlı diyetle karşı gelişen ikincil tepkilerdir(33).

Yeme bozukluklarında işlevsel olmayan inançlar ve değerler, sadece belirtileri ortaya çıkarmakla kalmayıp, bu durumun sürdürülmesinde de birincil önem taşırlar. Bu nedenle, tam iyileşmenin sağlanmasında, bu temel inanç ve değerlerin değiştirilmesi birinci koşuldur.

Yeme bozukluğu olan hastalar, benlik değerini tümüyle kilo ve beden yapısı ile ilişkilendirip, beden yapılan ve kilolannın katı bir kontrol altında tutulması gerektiğine inandıkları için hastalığın olası ciddi sonuçlarını bilseler bile yemek yemek ve normal kiloya ulaşmak hastalar için kabul edilebilir bir durum değildir. Hastalığın doğurabileceği sonuçların ve bunun bir psikolojik hastalık olduğunun inkarı tedavideki işbirliğini oldukça güçleştirir. Yeme bozukluğu olan hastalar genellikle tedavi ekibini, yaşamlarının temel amacını yıkmaya çalışan kişiler olarak görürler. Oysa, hastanın tedaviyi sürdürmesi ve tedavinin başarıya ulaşması için hasta ile işbirliği

kurulması çok önemlidir. Bunun için hem hastaların hem de ailelerinin yeme bozukluğu hakkında çok iyi bilgilendirilmeleri gerekir.

Yeme bozukluğunun tedavisi sürecinde öncelikli amaçlar vardır. Eğer hastalığa bağlı önemli tıbbi sorunlar varsa, ilk olarak bu sorunların çözümüne gidilmelidir. İkinci olarak bulimik hastalarda kusmaların durdurulması hedeflenmelidir. Bu aşamada, hastalardan yediklerinin kayıtlarını tutmaları istenir. Böylece yeme nöbetini ve kusmayı tetikleyen uyarılar, düşünceler ya da duygusal durumlar anlaşılabilir. Bunlarla nasıl başedebilecekleri öğretilir. Rasyonel olmayan düşünceler daha adaptif, alternatif düşüncelerle değiştirilmeye çalışılır (13, 35).

Yiyecek çeşidi ve miktarı kısıtlanmış anoreksik hastalarda ise gıdaların çeşitlenmesi amaçlanır. Hastalar normal öğünlerini ve özellikle yüksek kalorili yiyecekleri tüketmeye karşı büyük direnç gösterdikleri için bu aşama genellikle zorlayıcıdır. Bazı durumlarda, hastaların diyetlerine yeni gıdaların eklenmesi bir lokma ekmek, çay kaşığının ucuyla reçel yemek, pilavın sadece tadına bakmak şeklinde küçük adımlar halinde gerçekleşir.

Yeme bozukluğu olan hastalarda yeme davranışı ile ilgili örüntülerin değerlendirilip yeniden düzenlenmesi de hedefler arasındadır. Örneğin yeme nöbeti olan hastalarda atıştırmanın engellenip, sofraya düzenli içinde yemek yeme alışkanlığının kazandırılması, üç ana ve üç ara öğün dışında bir şey yenmemesi gibi.

Yeme nöbeti ve kusmaların durdurulması, gıdaların çeşitlenmesi aşamalarına paralel olarak düşük kilolu hastalarda "normal" kiloya yaklaşma da hedeflenir. Ancak yeme bozukluğu olan hastalarda, alınan birkaç yüz gram bile onlarca kilo alınmışçasına yoğun bir anksiyeteye yol açar. Bu nedenle kilo alımında hastada en az anksiyete uyandıracak günlük ya da haftalık miktarlar belirlenir. Hedeflenen haftalık kiloya ulaşıldığında, hastanın kendisini ne şekilde ödüllendireceği kararlaştırılır. Böylece düşük kilonun pekiştirilmesi durdurulup yerine normal kiloya yaklaşmak pekiştirilir. (35)

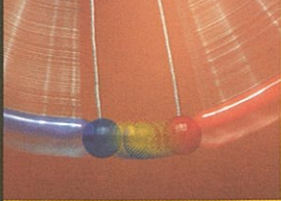
Ağırlıklı olarak davranış modifikasyonuna dayalı ve bilişsel-davranışçı psikoterapi teknikleri ile sürdürülen bu aşamalardan sonra tedavi etkilerinin kalıcı olabilmesi için uzun vadeli amaçlar belirlenir. Bunlar hastalardaki benlik değeri ile beden yapısı ve kilo arasındaki bağlantının sorgulanması ve değiştirilmesi, kişilerarası ilişkilerdeki aksaklıkların giderilmesi gibi değişmesi daha uzun zaman gerektiren hedeflerdir.

KAYNAKLAR

1. Halmi KA. Eating Disorders. Comprehensive Textbook of Psychiatry. Sadock BJ, Sadock VA (eds.). Lipincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000; 1663-7.
2. APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. ed., American Psychiatric Association, Washington, DC, 1994.
3. Patton GC, Selzer R, Coffey C, Carlin JB, Wolfe R. Onset of adolescent eating disorder: population based cohort study over 3 years. Brit Med J 1999; 318: 765-8.
4. Uluşahin A. Yeme bozuklukları: Anoreksiya nervoza ve bulimiya nervoza. Temel İç Hastalıkları Ed. G.İlçin, S.Ünal, K.Biberoglu, S.Akalin, G. Süleymanlar. Güneş Kitabevi, Ankara, 1998; Cilt 2, 1617-9.
5. Strober M, Lampert C, Morrel W, Burroughs J, Jacobs C. A controlled family study of anorexia nervosa: evidence of familial aggregation and lack of shared transmission with affective disorders. Int J Eating Disord 1990;9:239-53.
6. Kendler SK, MacLean C, Neale MC, Kessler R, Heath A. The genetic epidemiology of bulimia nervosa. Am J Psychiatry 1991;148:1627-37.
7. Pirke KM, Kellner MB, Friess E, Krieg JC. Satiety and CCK. Int J Eating Disord 1994;15:63-9.
8. Kaye W, Strober M. The neurobiology of eating disorders. In Neurobiology of Mental Illness. Edit:Denis Charney. Oxford University Press. New York, NY. 2001:891-906.
9. Brewerton TD. Toward a unified theory of serotonin dysregulation in eating and related disorders. Psychoneuroendocrinology 1995;20: 561-90.
10. Sharp CW, Freeman CP. Medical complications and management. In:Kaye WH, Jimerson DC, eds. Eating Disorders. London: Balliere's Clinical Psychiatry, Ballieres Tindall, 1997. sf:303-18.
11. Gold PW, Gwirtsman H, Avgerinos PC, Nieman LK. Abnormal hypothalamo-pituitary-adrenal function in anorexia nervosa. Pathophysiologic mechanisms in underweight and weight-corrected patients. N Engl J Med 1983;308:1117-23.

12. Kaye WH . Neuropeptide abnormalities. In:Halmi KA ed. Psychobiology and treatment of anorexia and bulimia nervosa. American psychopathological Association Series. Washington, DC: American Psychiatric Press. 1992, sf:169-92.
13. Garner DM, Bemis KM. Cognitive therapy for anorexia nervosa. Handbook of Psychotherapy for Anorexia Nervosa and Bulimia. Garner M, Garfinkel E.(eds) Guilford Press, USA, 1985.
14. Ranson KM, Kaye W, Weltzin TE, Rao R, Matsunaga H. Obsessive-compulsive disorder symptoms before and after recovery from bulimia nervosa. American J Psychiatry 1999;156:1703-8.
15. Neumarker KJ, Bettie N. Age and gender-related psychological characteristics of adolescent ballet dancers. Psychopathology 2000; 33(3): 137-42.
16. Haase AM, Praparessis H, Owens RG. Perfectionism and eating attitudes in competitive rowers: Moderating effects of body mass, weight classification and gender. Psychol Health 1999;14(4): 643-57.
17. Fogelholm M, Hilloskorpi H. Weight and diet concerns in Finnish female and male athletes. Medicine and Science in Sports and Exercise 1999;31(2): 229-35.
18. Kabakçı E, Batur S, Gülol Ç. Bir grup dansçının yeme bozuklukları açısından değerlendirilmesi. Sözel Bildiri, XI. Ulusal Psikoloji Kongresi, 19-22 Eylül 2000, İzmir.
19. Vandereycken W, Pierloot R. Pimozid combined with behaviour therapy in the short term treatment of anorexia nervosa: a double-blind placebo controlled crossover study. Acta Psychiatr Scand 1982;66:445.
20. Vandereycken W. Neuroleptics in the short term treatment of Anorexia Nervosa: A double blind placebo controlled study with sulphiride. Br J Psychiatry 1984;144:288.
21. Halmi KA, Eckert E, LaDau TJ. Anorexia Nervosa; Treatment efficacy of cyproheptadin and amitriptyline. Arch Gen Psychiatry 1986;43:117.
22. Crisp AH, Lacey JH, Crutchfield M. Clomipramine and drive in people with anorexia nervosa. Br J Psychiatry 1987;150:355.
23. Biederman J, Herzog DB, Rivinus TM. Amitriptyline in the treatment of anorexia nervosa:a double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol 1985; 5(1):10.
24. Gwirtsman HE, Guze BH, Yager J. Fluoxetine treatment of anorexia nervosa:an open trial. J Clin Psychiatry 1990;51:378.
25. Berggh C, Eriksson M, Lindberg G. SSRI's in anorexia nervosa. Lancet 1996;348:1459-60.
26. Gross HA, Ebert MH, Faden VB. A double blind controlled study of lithium carbonate in primary anorexia nervosa. J Clin Psychopharm 1981;1:376-81.
27. Garfinkel BE, Gomer DM. Anorexia nervosa:a multidimensional perspective, New York. Brunner/Mazel, 1982.
28. Seeman E, Szmukler G, Formica C. Osteoporosis in anorexia nervosa; the influence of peak bone density, bone loss, oral contraceptive use and exercise. J Bone Min Res 1992; 7:1467-74.
29. Walsh BT, Stewart JO, Roose SP, Gladis M. Treatment of blumia with phenelzine:a double blind placebo controlled study. Arch Gen Psychiatry 1984;41:1105-9.
30. Pope HG,Hudson JI, Jonas JM. Blumia treated with imipramin: a placebo controlled double blind study. Am J Psychiatry 1983;140:554-8.
31. Goldstein DJ, Wilson MG, Thompson VL, Potuin JH. Long term fluoxetine treatment of blumia nervosa. Br J Psychiatry 1995;166:660-6.
32. Hsu LKG, Clement L, Santhome R. Treatment of blumia nervosa with lithium carbonate:a controlled study. J Ner Ment Dis 1991;179:351-5.
33. Boyacıoğlu, G. Yeme bozukluklarında bilişsel-davranışçı tedaviler. Savaşır I, Boyacıoğlu G, Kabakçı E (ed) Bilişsel-Davranışçı Terapiler, (Genişletilmiş II.Baskı) Pastel Matbaası, 1998.

Riboflavin (B₂ vitamini)5 mg KULLANILDIĞI YERLER: Nevralji, sıvıatik, artrit, miyalji, lumbaço, romatoid artrit, nevrüt, polinevrüt, periferik sinir felci, yüz felci, duyu bozuklukları ameliyat sonrası sinir bozuklukları, Diyabet, akut ve kronik hepatit, sarılık, karaciğer sirozu, kardiyovasküler metabolik bozukluklar, beyin metabolizması yetersizliği, ağır metallerle zehirlenmeler, kabızlık, Optik nevrüt, göz adalesi felci, santral seröz kororetinit, astenopi, Perispetri sagırlık, kulak çınlaması, koku alma bozuklukları, Akut ya da kronik ekzama, herpes zoster, ürtiker, nokturi, Hyperemesis gravidarum, şua hastalığı, UYARILAR/ÖNEMLER: Neuvitan drajeleri kullanıldığında idrar sarımsı bir renk alır; bu durum tabletlerin içindeki riboflavine bağlıdır. İLAC ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER: B₁ vitamini levodopaminin etkilerini antagoneze eder. Bu nedenle birlikte kullanılmamalıdır. KULLANIŞ ŞEKLİ: Büyüklere günde ortalama 50-100 mg. Doz hastanın yaşına ve durumuna göre azaltılır ya da artırılır. Özellikle nevrüt, nevrjii, sinir felci gibi sinir hastalıklarında günde 100-150 mg'lık yüksek dozlar önerilir. TİCARİ ŞEKLİ: Neuvitan Drajel 50 mg. Her birinde 50 mg tiamin-8 (metil-6-asetilhidrotiotat), disülfid bulunan 30 drajelik ambalajlarda. Not: Yüksek dozlarında tiamin, idrardaki riboflavin miktarını arttırdığından, Neuvitan drajelerine %10 oranında riboflavin katılmıştır. Reçete ile satılır. KATNAKLAR: 1-Neuvitan prospektüs bilgileri.



Neuvitan, Tiamin (B₁ vitamini) türevi ve riboflavin (B₂ vitamini) içeren bileşimdir.¹ **Bileşim sayesinde yağda çözünen Neuvitan,ince barsaklardan diğer tiamin preparatlarından çok daha etkili ve hızlı bir şekilde emilir.¹**

Yüksek emilim oranı
Yüksek doku afinitesi
Uzun etki süresi

Püf Noktası



Neuvitan

Tiamin, riboflavin

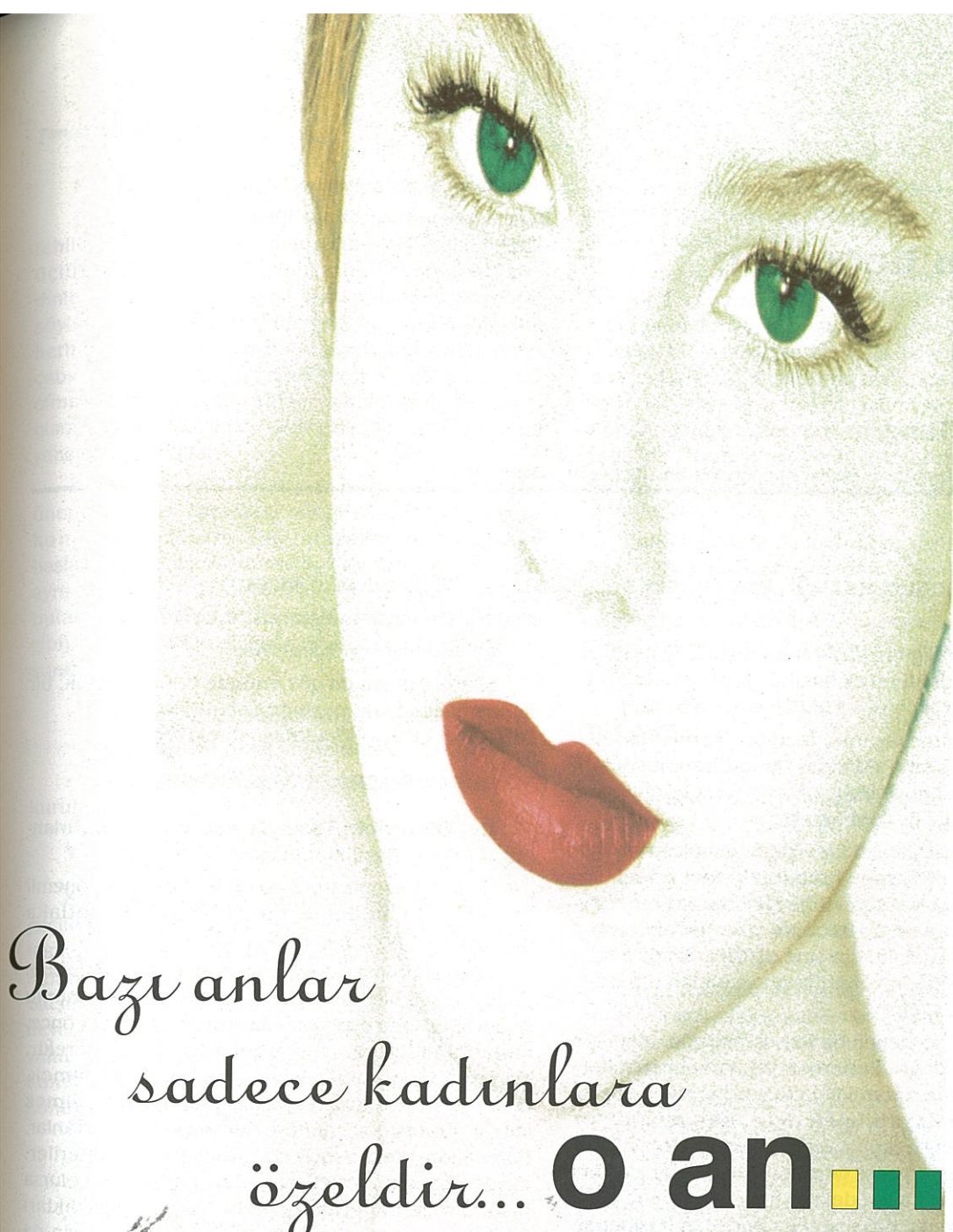
 FujiSawa Pharmaceutical Co., Ltd.
Osaka, Japan
tarafından geliştirilmiştir.

Ruhsat sahibi ve üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç

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

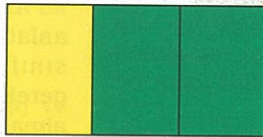
 Eczacıbaşı





Bazı anlar
sadece kadınlara
özeldir... **0 an** ■■■

Safra yolları ve üriner sistemin
spazm ve ağrılarında
Adet sancılarında



Buscopan®
plus

ÜRÜN BİLGİSİ:
Buscopan Plus film kaplı tablet **FORMÜLÜ:** Her film kaplı tablet, 10 mg Hiyosin-N-butilbromür ve 500 mg parasetamol içerir. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** Gastro-intestinal, safra ve üriner sistem ve kadın genital organlarının düz kaslarındaki spazmı giderir. Parasetamolün analjezik özellikleri bu etkiyi artırır. **ENDİKASYONLARI:** Mide ve barsak hastalıklarındaki paroksizmal ağrılar, safra ve üriner sistem kanalları ve kadın genital organlarındaki dismenore gibi işlev bozuklukları ve spastik ağrı. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Erşkinler için günde 3 kez 1-2 tablet az miktarda suyla yutulur. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Ender olarak deri kızamıkları olabilir. Daha ender olarak, ekzanem biçiminde alerjik reaksiyonlar ve bu etkiyle genellikle hafif ve geçicidir. Özellikle deri reaksiyonları olmak üzere çok seyrek olarak alerjik reaksiyonlara neden olabildiği bildirilmiştir. Bronşiyal astım ve alerji hikayesi bulunan hastalarda çok ender olarak dispne görüldüğü bildirilmiştir. **İLAC ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER:** Trisiklik antidepressanlar, antihistaminikler, kinidin, amantadin dizoramid, metoklopramid, beta-sünderjik ilaçlar, antiöpleptikler, rifampisin, propanolol, metoklopramid, kloramfenikol, etanol veya diğer obstrüksiyon ve taşı-arıtımı, Gilbert sendromu gibi durumlarda Buscopan Plus yalnızca tıbbi gözetim altında kullanılmalı, gerekirse doz azaltılmalı ya da dozlar daha seyrek verilmelidir. Hiyosin-N-butilbromürün emziren kadınlarda emzirmesinin güvenilir bir uygulama olup olmadığı henüz gösterilmemiştir. **TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI:** 20 film tablettik ambalajlarda, Reçete ile satılır.

Engelheim İcansız ile
Eczacıbaşı İlaç Pazarlama
Büyükdere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

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

İczacıbaşı

İletişim becerileri

Dr. Merih Tangün

Mimar Sinan Üniversitesi, Devlet Konservatuarı, Tiyatro Ana Sanat Dalı

ETKİLİ KONUŞURSANIZ , ETKİLEERSİNİZ

Her etkilendiğiniz, başarılı konuşmanın ardında "dinleyicisini düşünerek, hazırlık yapmış" etkili bir konuşmacı vardır.

Konuşmanın başarısı, içeriğin iyi hazırlanmış olmasının yanı sıra aktarışın da etkili olmasından kaynaklanır. Aslında odak noktası, içerik ve aktarışın birbiriyle çok iyi örtüşebilmesidir.

Grubu (büyük ya da küçük) ilgili tutarak, oturduğu sandalyeye sıkıca yapıştırmak bazı teknikler, araçlar ve beceriler gerektirir. Etkili bir konuşmacı, dinleyici ile arasında içten ve enerjik bir ortam oluşturur. Dinleyicinin, dinleme eğrisini olduğu kadar öğrenme eğrisini de yükseltir ve ortamdan herkesin keyif almasını sağlar.

Gergin ve heyecanlı bir konuşmacıdan, etkili bir konuşmacıya doğru ilerlerken yapılan her hareket, dinleyen grubun dinamiğini etkiler. Bu etkiyi pozitif anlamda sağlayabilmek için konuşmacının konuşmadan önce, konuşma sırasında ve toplantının genelinde keşfetmesi gereken bazı sırlar vardır. Bunları önceden keşfeden ve hazırlığını buna göre yapan konuşmacı, başarısını da önceden hazırlamış demektir.

İngilizlerin söylediği gibi; bir sunuşa önceden hazırlanmamak demek, başarısızlık için hazırlık yapmak demektir. Hazırlık yapmak, hem anlatılacak olan konunun içeriği açısından önemlidir hem de aktarış şekli açısından.

Etkili bir sunuş yapmak isteyen konuşmacı dinleyicisinin gözünü-kulağını ve gönlünü (yüreğini) etkilemek durumundadır, aksi takdirde akılda kalmaz! Bu nedenle bir sunuşta özen gösterilmesi gereken 3 temel öge şöyle sıralanabilir;

- Verilecek olan **MESAJ**
- Ortamda bulunan **DİNLEYİCİ**
- Konuşmayı yapan **SİZ**

Şimdi, bunları da göz önünde bulundurarak, bir konuşmacının izlemesinde yarar olan **DETAY**'ın ortaya konulması gerekiyor.

DETAY NASIL DETAYLANDIRILIR?

D: Dinleyiciyi Tanımak ve O'na göre hazırlanmak.

Dinleyici(ler) bir sunuşun etkisini ölçen en önemli ölçektir. Bu nedenle bir konuşmacı mutlaka dinleyicisine göre hazırlanmalıdır.

Dinleyicinin kim olduğu, beklentisi, anlatılan konuyla ilgili bilgi düzeyi, eğitim düzeyi ve konumu önemlidir. Hatta bazı sunuşlara hazırlanmadan önce, dinleyici kitesinin cinsiyetini bile bilmek gerekir. Bunun nedeni, dinleyiciye göre hazırlanabilmek, O'na göre örnekler veya alıntılar kullanabilmek içindir. Konuşmayı dinleyenler (hastalar, asistanlar, öğrenciler, meslektaşlar, klüp üyeleri, müşteriler, akademisyenler, şirket çalışanları v.b) her kim olursa olsunlar "kendilerine göre bir şey" bulmadıkları takdirde konuşmacıyla da O'nun anlattıklarıyla da ilgilenmezler.

Dinleyicinin KİM olduğunu bilmenin yanı sıra, anlatılacak olan konunun da dinleyicilere göre sınıflandırılması ve süzgeçten geçirilmesi gerekir. Konuşmacı aşağıdaki unsurları göz önüne almalıdır.

- Bu dinleyici neleri "**Mutlaka Bilmeli**"?
- Bu dinleyicinin neleri "**Bilmesi Yararlı**"?
- Bu dinleyiciye neler "**Zaman Kalırsa**" anlatılmalı?

E: Enerji Kullanımı (Duygu-Ses-Vücut birikteliği)

Hiçbir şey asık suratlı bir konuşmacıdan daha tehlikeli olamaz. Bir konuşmacının göz-kulak-yürek üçlüsüne uyabilmesi için enerjisini kendisini dinleyenlere geçirebilmesi gerekir. İspanyollar şöyle söylüyor: "gülümseyen bir yüz, bir kalbin kapısını herhangi bir anahtarın bir kapıyı açmasından daha çabuk açar". Bunu gösterebilmenin yolu güleryüzlü olmak ve gerginliği üzerinden atabilmektir. Bu doğal olarak ses enerjisinin de dinleyicilere olumlu anlamda yansımaları sağlar.

Bu anlamda vücudun rahatlığı da son derece önemlidir. Zira, vücuttaki enerji sıkıştığında zaman konuşmacı istem dışı hareketler yapmaya başlar. (Sağa sola doğru sallanmak, öne geriye doğru aynı hareketleri tekrarlamak, ellerini koyacak yer bulamamak, sürekli herhangi bir şeyle oynamak gibi). Vücut dilinde dikkat edilmesi gereken unsurlar şunlardır;

- **EI-kol** kullanımının rahat olması
- **Duruşlara** özen gösterilmesi
- Dinleyicilerle mutlaka **göz kontağı** kurulması.

T: Tarz (Konuşmacının iletişim şekli)

Konuşma yapmak için bir grubun karşısına geçildiğinde heyecan duygusu insanın tüm vücudunu kaplar. Adrenalin seviyesi yükselir, eller veya koltuk ağız terler, ağız kuruluğu başlar, ses titremeleri oluşur...liste böyle devam eder. Konuşma sırasında heyecanlanmak son derece doğaldır. Ancak heyecanı yakıt olarak kullanmak gerekir. Heyecan kontrolü konuşmacının tarzını da ortaya koyar. Heyecanı kontrol edebilmek için;

- Kafaca hazır olmak
- Derin nefes almak
- **Hazırlık** yapmak

önemlidir. Tüm bunları kontrol ederken, dinleyici ile interaktif bir ilişki içine girebilmek ve esnek bir tavırla dinleyicileri yönlendirebilmek ise konuşmacının tarzının etkisini ortaya koyar.

A: Akış (Konuşmanın Planı, Ana Mesaj ve Bağlantılar)

Konuşmanın içeriği ne olursa olsun, bu içeriğin anlaşılır ve açık bir mantık sırası içinde aktarılması gerekir.

Konuşma planı; Açılış - Ana Gövde - Kapanış şeklinde olmalıdır.

Açılış ve kapanışlar her zaman en çok akılda kalan bölümlerdir. Bu nedenle bu bölümlerin dikkat

çekecek şekilde yapılması hem konuşmacının işini kolaylaştırır hem de dinleyicilerin konuya çabuk adapte olmasını sağlar.

Ana gövde de belli bir yapının devam etmesi gerekir. En önemli unsur, öğrenme noktalarının veya mesajların amaca hizmet etmek için birbirine doğru ve etkili bir şekilde bağlanması gereğidir. Bağlantılar aynı zamanda dinleyicilerin zihninde resim çizerler. Yerinde ve konuya uygun olarak kullanılan anılar, alıntılar, anekdotlar, soru sormalar, mizah, fıkra, espriler hem konuşmayı renklendirir hem de dinleyicilerin dikkatlerini konuşmacıya yoğunlaştırma- larını sağlar.

Bunların içinde Ana Mesajın yeri çok önemlidir. Ana mesaj, bir konuşmadan çıkarılması gereken ana fikir değildir. Tam tersine, dinleyiciler konuşmanın içinde ana mesajı mutlaka duymalıdır. Yani açık, net, anlaşılır ve duyulabilir olmalıdır. Ana mesajın formülü şöyledir;

Konuşmacının **AMACI** + Dinleyiciye **YARARI** = **ANA MESAJ**

Y: Yansıtmak (İçeriğin Aktarılış Şekli)

Bu basamakta dikkat edilmesi gereken ise mesajın **AKTARILIŞ** şeklidir. Bir konuşmacı konuştuğu dili ve sesini olabildiğince güçlü ve etkili kullanmak durumundadır. Zira, konunun uzmanı da olsa dinleyiciyi sıkmadan ve monoton olmadan konuşmak gerekmektedir. Bu anlamda bilinmesinde yarar olan unsurlar şunlardır;

- a- sesin kullanımı:** Konuşmacı ses enerjisini tüm katılımcılara duyurabilecek şekilde kullanılmalıdır. Çok düşük bir ses tonuyla veya çok bağırarak konuşmak rahatsızlık verir.
- b- cümle yapıları:** Çok uzun cümleler kurmak her zaman tehlikelidir. Yazı dilinde olabilir ancak konuşma dilinde kısa cümleler daha çok akılda kalır. Sözcüklerin çeşitlendirilmesi yani kelime hazinesinin geliştirilmesi için okumak gerekir. Cümle kullanımlarında daha dinamik zamanları yani "şimdiki zaman ve geniş zaman" ı kullanmakta yarar vardır.
- c- tonlama/ vurgulama:** Her seferinde aynı duygu ile söylenen cümleler bir süre sonra kulağa monoton gelmeye başlar. Sesteki iniş ve çıkışları kullanarak entonasyonu yakalamak gerekir. Vurgulamalara da özen göstermek gerekir, zira yanlış vurgular yanlış ifadelerle neden olur. Amaç, her cümlede aynı yeri vurgulamak değil, ifade etmek istenilene göre vurgu yapmak olmalıdır.
- d- konuşma hızı:** Çok hızlı konuşan konuşmacı karşısındakileri cümle bombardımanına tutar. Dinleyicilere algılama anı verilmezse mesaj

İdrar yolu enfeksiyonlarında
akılda kalıcı **E**tki...

Enoksetin



- Gram pozitif ve Gram negatif patojenlere karşı geniş spektrumludur.
- Pseudomonas aeruginosa'ya etkilidir.
- Penisilin, sefalosporin ve diğer antibiyotiklere dirençli patojenlerin çoğuna etkilidir.
- Vücudun doğal savunma sistemiyle sinerjik etki gösterir.
- Plazmid yoluyla direnç gelişmez.
- Vücut doku ve sıvılarına dağılımı çok iyidir.
- Hastalar tarafından iyi tolere edilir.

Enoksetin[®]
Enoksasin

 **DAIIPPON PHARMACEUTICAL CO. LTD.**
İsanesi ile
Ruhsat sahibi ve üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç

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

 **Eczacıbaşı**

KISA ÖZET BİLEŞİMİ: Her film kaplı tablette 400 mg enoksasin ilahtır. Enoksasin, gram pozitif ve gram negatif bakteriyel ve non-bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Enoksasin, gram pozitif bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Enoksasin, gram negatif bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Enoksasin, gram negatif bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Enoksasin, gram negatif bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Enoksasin, gram negatif bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan bir ilaçtır.

aktarılamaz. Tabii tam tersi olduğunda da yani çok ağır konuşulduğunda da ses enerjisi dinleyiciye geçmez. Bu nedenle ikisinin ortasını bulmak gerekir.

c. **artikülasyon:** Sözcüklerin ağız içinde doğru yerlere değerek, anlaşılır bir şekilde ağızdan çıkarılması (boğumlama). Konuşmacı konuşurken ne dediği anlaşılmıyorsa izleyiciler konsantrasyonlarını toparlayamaz ve konuşmadan uzaklaşırlar. Bunun önüne geçmek için ağızdan çıkan sözcüklerin daha açık, net ve anlaşılır olması gerekir.

Detay'a dikkat eden konuşmacının hem kendisine olan güveni artar hem de konuşmayı yapabilme becerisi gelişir. Tabii konuşma öncesi ve konuşma sırasında dikkat edilen Detay'ın yanı sıra,

toplantı genelinde özen göstermek gereken bazı unsurları ise şöyle sıralayabiliriz;

- ZAMAN KULLANIMI
- GÖRSEL YARDIMCILARIN ETKİN KULLANIMI
- ORTAMIN KONTROL EDİLMESİ
- SORULARIN BAŞARIYLA KARŞILANMASI
- ve **İNANMAK!!!**

Eğer anlattıklarınıza siz inanıyorsanız karşınızdaki insanlar da inanır. Eğer inanmıyorsanız karşınızdaki insanlar da inanmaz. Göz kontakları, vücut kullanımı, sözcükler, onların tonlanışları, cümle yapıları sizi ele verir. Bu nedenle ilk önce **inanın** sonra **hazırlanın** daha sonra da **inandırın**.

Prion hastalıkları

Moderatör : Dr. Turgay Dalkara¹

**Katılımcılar : Dr. Yasemin Gürsoy - Özdemir², Dr. Figen Söylemezoğlu³,
Dr. Ediz Demirpençe⁴, Dr. Rifki Hazıroğlu⁵**

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı Profesörü¹, Uzmanı²,
Patoloji Anabilim Dalı Doçenti³, Biyokimya Anabilim Dalı Doçenti⁴
Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı Profesörü⁵

Turgay Dalkara: Prion hastalıkları (Transmissible spongiform ensefalopatiler, TSE) insanları ve hayvanları etkileyen bir grup nörodejeneratif hastalıktır. Genetik çalışmalar hastalığın patogenezinde ve aktarımında prion proteinlerinin ana rolü üstlendiğini göstermiştir. Bu grupta yer alan bütün hastalıklar süngerimsi ensefalopatiyle karakterize bir patolojik görüntü sergiler. Prion hastalıkları demans, insomni ve ataksiye yayılan geniş bir yelpazede nörolojik belirtilerle ortaya çıkarlar. Klinik bulguların ortaya çıkması prion vücuda girdikten sonra aylar hatta yıllar alabilir. Prion proteinin (PrP) metabolizmasındaki değişiklikler sonucu ortaya çıkan nörolojik hastalıklar prion adı verilen enfeksiyöz maddenin aktarımı, defektif prion proteinin genetik geçişi ya da sporadik olarak bilinmeyen mekanizmalar ile ortaya çıkabilir (1, 2, 3).

T.Dalkara: Prion hastalıklarının patogenezinde rol alan faktörler nelerdir?

Y. Gürsoy-Özdemir: Prion hipotezine göre patogenezden sorumlu olan olay normal prion proteinin (PrP^C) proteaza dayanıklı formu olan PrP^{Sc}'ye dönüşmesidir. Bu formun proteaza dayanıklı kısmının uzunluğu veya konformasyonu ve glikozilasyon özellikleri, değişik klinik ve patolojik fenotiplerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (2).

İnsan prion geni üç ekzondan oluşur ve kromozom 20'nin kısa koluna lokalizedir. Prion geni sağlıklı bireylerde beyinde ve diğer dokularda yapısal olarak eksprese edilir. Hastalığa neden olan PrP^{Sc} proteazlara dayanıklı olması nedeni ile çözünmez ve agregatlar halinde beyinde birikerek

nörodejeneratif hastalıklara neden olur. PrP^C ve PrP^{Sc} proteinlerinin primer yapıları aynıdır ve hastalığa neden olan formda post-translasyonel değişikliklerin mevcut olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar PrP^C proteininde alfa sarmal yapısının %40 oranında bulunduğunu, bununla birlikte beta tabaka yapısının ise neredeyse hiç olmadığını göstermiştir. Oysa patolojik olan PrP^{Sc} proteinin %50'sini beta tabaka oluştururken alfa sarmal yapısı ancak %20 oranındadır (1,2).

Hastalığın ortaya çıkmasında endojen PrP^C proteinin varlığı gereklidir. Endojen protein için gerekli geni çıkarılmış hayvanların hastalığı geliştirmedikleri gösterilmiştir. Ayrıca hastalığın inokülasyon döneminde bol miktarda PrP^{Sc} proteinini yapılmakta ve bu da var olan PrP^C proteinini ile orantılı olmaktadır. PrP^{Sc} proteinini kendi toksik konformasyonunu normal proteine aktararak çoğalmaktadır. Ancak bu çevrim işleminin ana mekanizması tam olarak bilinmemektedir (1, 2).

PrP proteininin beyinde bazı görevleri olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar bu proteinin SOD (süperoksit dismutaz) aktivitesine sahip olduğunu göstermektedir. PrP geni silinmiş fareler bu nedenle oksidatif strese daha hassas bulunmuşlardır (4).

Bütün prion hastalıkları aşağıdaki üç özellikten en az birini gösterir (34):

- 1) Prion proteinin (PrP) geninde missense mutasyon
- 2) Proteza rezistan PrP birikimi
- 3) Laboratuvar konakçısına aktarım

T.Dalkara: İnsanda tanımlanan prion hastalıkları nelerdir ve bunların klinik özellikleri nasıldır?

Y.Gürsoy- Özdemir: İnsanda tanımlanan prion hastalıkları Creutzfeldt-Jacobs hastalığı (CJD), Gerstmann-Straussler-Scheinker hastalığı (GSS), Fatal ailevi insomnia (FFI), Kuru hastalığı ve CJD'nın varyantıdır (3, 5-7) (Tablo 1)

CJD insan prion hastalıklarının en sık formudur. Popülasyonda sporadik olarak ortaya çıkar. Yıllık insidansı milyonda birdir. Daha seyrek olarak ailelerde dominant geçişli bir hastalık olarak görülür. Lübnan yahudilerinde ailevi geçiş nedeni ile en yüksek oranda rastlanır. Her iki form da primatlara ve

laboratuvar rodentlerine aktarılabılır. Doku transplantasyonu ve kontamine insan büyüme hormonu preparatları ile de geçiş tespit edilen vakalar bildirilmiştir. Klinik olarak hastalık orta ve ileri yaşta, çok nadir olarak da erken erişkinlik döneminde (ortalama ortaya çıkış yaşı 60) yavaş ilerleyen demans ile ortaya çıkar. Anksiyete, yorgunluk, baş ağrısı, karar verme yetisinde bozulma ve alışılmadık davranışlar prodromal belirtilerdir. Hafıza kaybı tespit edildikten sonra hızla ilerler ve karakteristik bulgular ortaya çıkar. Demans dışında en sık rastlanan bulgular piramidal yolun tutuluşuna ait bulgular (güçsüzlük, ekstrapiramidal bulgular (tremor, rijidite, dizartri ve hareketlerde yavaşlama), serebellar bulgular ve

TABLO 1. Prion Hastalıklarının Klinik Özellikleri:

Hastalık Adı	Ortalama başlama Yaşı	Belirgin Bulgular	Seyir
CJH	60 Yaş	Demans, Ekstrapiramidal bulgular Serebellar bulgular Myoklonus	Hızlı (2-7 ay)
GSS	60 Yaş	Ataksi Demans	Yavaş (7-36 ay)
FFI	18-61 yaş	Uykuda azalma Otonom bozukluk	Yavaş (7-36 ay)
Kuru	-	Dengesizlik İstemsiz hareketler	4-24 ay
VCJH	29 yaş	Psikiyatrik semptomlar Dizestezi Ataksi Demans	6-22 ay

TABLO 2. Farklı yöntemlerin kanda PrP^{Sc} taraması için deteksiyon eşikleri (9).

Test yöntemi	Test materyali	Duyarlılık eşiği
Western blot	Kobay beyni Rekombinant kobay veya insan PrP	100 pg-1 ng/mL 300 pg/mL
Kapiller elektroforez	Sentetik PrP peptidi Rekombinant insan PrP	5-10 ng/mL 50-100 ng/mL
CDI	Kobay beyni Rekombinant insan PrP	<1 ng/mL <5pg/mL
DELPIA	Kobay beyni Rekombinant insan PrP Rekombinant sıgır PrP	100-500 pg/mL 160 pg/mL 100 pg/mL
Konfokal çift renk floresans korelasyon spektroskopisi	Kobay beyni	50-100 pg/mL

uyarana hassas myoklonustur. Diğer bulgular ise amyotrofi, kortikal körlük ve nöbetlerdir. Laboratuvar incelemelerinde hastalığın orta ve ileri dönemlerinde EEG'de karakteristik olarak 0,5-2,0 saniyede bir görülen periyodik deşarjlar vardır. Hastalık hızlı seyrederek ve bir yıl içinde hastaların %90'ı ölür. Genetik geçiş gösteren formda vakaların %60'ında kodon 200'de mutasyon vardır. Kodon 129'da ve daha başka pek çok mutasyon tanımlanmıştır.

GSS hastalığı otozomal dominant ailevi bir hastalıktır. 2 ile 10 yıl arasında süren uzun bir seyri vardır. Klinik olarak ataksi ile başlar demans onu takip eder. Ancak mutasyon tiplerine göre spastik paraparezi, ekstrapiramidal sendrom veya presenil demans ile de başlayan formları vardır. Beyin sapı tutulumu daha belirgin olduğu için hasta başlangıçta olivipontoserebellar atrofi var gibi değerlendirilebilir. EEG'de genellikle periodisite yoktur ve yaygın yavaşlama vardır. İlk tanımlanan genetik mutasyon kodon 102'de prolin-lösin yer değiştirmesidir.

FFI ailevi bir prion hastalığıdır. Hastalık toplam uyku zamanında ilerleyici azalma ile karakterizedir ve otonom fonksiyonlarda erken dönemlerde bozulma gözlenir. Daha sonra piramidal, serebellar bulgular ve demans ile myoklonus gelişebilir. 18 ile 61 yaş arasında başlar ve 7 ile 36 ay sürer. EEG'de yaygın yavaşlama vardır. Bu hastalığa kodon 129'daki mutasyonlar neden olabilmektedir. Kodon 129'da metionin ile asparajin yer değişimi daha yavaş seyirli hastalığa neden olurken burada ortaya çıkan aspartat değişimi daha kısa süreli ve erken başlangıçlı formun ortaya çıkmasına neden olmaktadır. FFI'da belirgin olarak talamus tutulumu görülür.

Kuru hastalığı ilk olarak Yeni Gine yerlilerinde tanımlanmıştır. Yürümede dengesizlik, ataksi, istemsiz hareketler, şaşılık ve hastalığın ilerleyen dönemlerinde bunama ile karakterizedir. Hastalık 4 ile 24 ay arasında ölümle sonuçlanır. Burada kannibalizm ana geçiş nedenini oluşturmaktadır. Kannibalizmin azalmasıyla birlikte kuru hastalığıda hızla azalmıştır. Tarihi açıdan önemli bir hastalıktır çünkü insanda tanımlanan ilk prion hastalığıdır.

T.Dalkara: CJD'nin varyant formu nasıl ortaya çıkmıştır?

Y.Gürsoy-Özdemir: İngiltere'de ineklerde bovine spongiform ensefalopati (BSE) epidemisinin ortaya çıkmasını takiben 1990 yılında CJD tarama üniteleri aktif hale getirilmiştir. Buradaki amaç koyunlarda olan scrapie ile ineklerdeki BSE arasında bir ilişkinin olup olmadığının ve insana geçiş ihtimalinin tespit edilmesidir. O tarihten itibaren yapılan taramalar sonrasında 1996 yılında CJD öntanısı ile izlenen ve patolojik ve biyokimyasal incelemeleri yapılan ancak

klasik CJD'na hastalığın ortaya çıkış yaşı ve nöropatolojik bulguları ile uymayan 10 vaka Lancet dergisinde yayınlanmış ve bunun CJD'nin yeni bir formu olduğu duyurulmuştur (8).

T.Dalkara: BSE nedir ve nasıl ortaya çıkmıştır?

R. Haziroğlu: Veteriner patolojide nonmyelinik spongiform ensefalomyelopatiler içerisinde değerlendirilen sığırların spongiform ensefalopatisi (BSE), santral sinir sistemini etkileyen kronik dejeneratif ölümcül bir hastalıktır (9). Deli inek hastalığı (mad cow disease) şeklinde (10) tanımlanmasına karşın ülkemizde "deli dana" olarak bilinmektedir.

Hastalık Nisan 1985'den beri bilinmesine karşın ilk kez Kasım 1986'da İngiltere'den bildirilmiştir (9-11). Daha sonra birçok ülkeden varlığına ilişkin raporlar devam etmiştir (10, 11, 14).

İlk epidemiyolojik çalışmalar BSE'nin geniş bir coğrafik bölge üzerinde aynı anda fakat genellikle tek olgu şeklinde ortaya çıkan bir epidemi şeklinde olduğunu göstermiştir (12). BSE; insanlarda kuru, CJD, GSS, FFI, çiftlik minklerinde görülen transmissible mink ensefalopati, geyiklerin kronik zayıflama hastalığı (CWD), kedilerde spongiform ensefalopati, koyun ve keçilerde scrapie gibi diğer spongiform ensefalopatilerle genelde uyumlu birçok özelliğe sahiptir (9, 11). Besi sığırlarında hastalığa %4,7 oranında rastlanırken süt ineklerinde bu oran %33'dür. İnkübasyon süresi 2-8 yıldır. Hastalık en fazla 4-5 yaşlı sığırlarda görülür. Dişiler erkeklerle oranla hastalığa daha fazla yakalanır. Olguların çoğu Friesian-Holstein ırkı ineklerdedir (9, 10).

Hastalık deneysel olarak sığır ve farelere taşınabilmektedir. BSE etkeninin horizontal taşındığına ilişkin bir kayıt yoktur. Maternal taşınmanın %5-15 oranında olabileceğine ilişkin yayınlar (14) bulunmasına karşın bu konu tam olarak aydınlatılmamıştır. Embriyo transfer çalışmalarında intrauterin taşınma bulguları yoktur. BSE enfektivitesi sadece beyin, omurilik ve retinada bilinmektedir (12). Plasenta, süt, kolostrum, meme dokusu, sperma, testis, kas, kan ve jelatinde de etkene rastlanmamıştır (10, 14).

Hastalığa hayvanlara et unu, kan unu, kemik unu gibi gevişgetiren hayvan kökenli protein içeren yemlerin yedirilmesi neden olmaktadır (9-11). Günümüzde genel kabul gören bu görüşün yanında genetik duyarlılık (9, 11) ve çok küçük viral partiküllerin hastalık nedeni olabileceğine ilişkin görüşler de vardır. Etkenin abnormal prion proteinini (PrP^{Sc}) olduğu, DNA ya da RNA içermediği, Proteinaz K'ya, iyonizan ışınlarla, ultraviyole ışınlarına, yüksek kuru ısıya, nükleazlara ve dezenfektanlara

(formaldehit, betapropiolaktan) dirençli olduğu, proteolitik enzimlere duyarlı olduğu ve otoklav ısısı gibi nemli yüksek ısıda (135-140°C) en az 1/2 saatte yıkımlandığı bilinmektedir (9, 10, 14). Etken dokularda yangısal ya da immunolojik bir reaksiyon oluşturmaz. Sadece dejeneratif karakterli nonmyelinik spongiform ensefalomyelopati meydana getirir. Konakçıda antikor oluşturmadıklarından serolojik tekniklerle etkeni saptama ya da etkene karşı koruyucu aşı hazırlama olasılığı da bulunmamaktadır. Hayvanın başka antijenik uyarımlara karşı immun T ve B hücre fonksiyonları tamdır. İmmun baskılanma ya da immun güçlenme hastalığın kuluçka süresini ya da seyirini değiştirmemektedir (10, 14). Elektron mikroskopta scrapie-ilişkili fibriller (SAFs) benzeri oluşumlar özellikle beyin bazal ganglionlar bölgesinde gözlenir. Bu fibriller 10-20x100-300 nm boyutlarında olup PrP'lerin esasını oluşturmaktadır. Fibrillerin amiloid karakterde oldukları da açıklanmış ve bunlara ışık mikroskopta amiloid plakları adı verilmiştir (9).

T.Dalkara: BSE ayırıcı tanısı nasıl yapılmaktadır?

R.Hazıroğlu: İneklerde davranışta görülen değişiklikler hipomagnezemi ve sinirsel ketozisten ayırt edilmelidir. Ayrıca listeriozis, kurşun zehirlenmesi, serebrospinal apseler, ya da beyin boşluklarında yer alan diğer lezyonlar ve spinal travmalar gözönünde bulundurulmalıdır (14).

Beyinde gözlenen vakuolleşme tam olarak açıklanamamıştır. Küçük ve çok sayıdaki sitoplazmik vakuoller, viral ensefalomyelitlerde sıkça görülür. Bunlar iskemik hücre yıkımının ilk devrelerindeki mitokondriyal şişmelerdir. Nöronal ince vakuolleşmeler ise otolitik artefaktlarla ilgili olabilirler gibi birçok lizozomal depo hastalıklarında dikkati çekmektedir. Az sayıdaki nöronlarda tek ve büyük intrasitoplazmik vakuoller bazen yaşlı boğaların kırmızı ve okulomotor nükleuslarında normalde de görülebilmektedir (9, 14).

Etyolojik olarak ise status spongiosusla karakterize spongiform myelinopatiler; kimyasal, bitki toksikasyonu, metabolik ve kalıtıma ilgili olarak şekillenebilmektedir. Bunlar da ayırıcı tanıda gözden uzak tutulmamalıdır (9).

T.Dalkara: BSE'nin insan sağlığı açısından önemi nedir?

R.Hazıroğlu: 20 Mart 1996'da İngiltere Sağlık Sekreteri Mr.Stephen Dorrell'in insanlarda CJD hastalığının yeni bir şeklinin vCJD (variant CJD) sığırlardaki BSE ile ilişkili olabileceğini bildirmesi dünyada panik oluşturmuştur. İnsanlarda gözlenen vCJD'nin, klasik CJD'den farklı olduğu bildirilmiştir (8, 10, 11 13). Variant CJD ile BSE'den sorumlu

birbirine yakın etkenlerin doğal ve deneysel yolla farklı hayvan türlerine taşınması Dünya Sağlık Örgütü uzmanlarını 1996'dan beri tartışılan vCJD vakalarının BSE'ye neden olan etken ile aynı etken olduğu şeklinde bir sonuca götürmüştür (11).

İnsanda görülen klasik CJD PrP'leri BSE PrP'den 30'dan fazla aminoasit yeri açısından farklıdır. Bu nedenle uzun yıllar hastalığın insanlara geçmediği düşünülmüştür. Günümüzde ise PrP molekülünün bazı bölümlerinin türler arası engellerle kırılabilirdiği ve sığır PrP'nin kritik noktada insan PrP'lerine benzeyebildiği kabul edilmiştir. BSE PrP'i insan ve sığırların genetik materyalleri çok farklı olmasına karşın engelleri aşabilir (10). Ya da normal bir sinir hücresinde bulunan normal PrP (PrP^C), bilinmeyen bir nedenle abnormal PrP'ne (PrP^{Sc}) dönüşebilir ve diğer normal PrP'leri abnormal PrP'lere dönüştürür (11, 14).

T.Dalkara: Koruma ve kontrolde neler yapılabilir?

R.Hazıroğlu:

- BSE gündemde tutulmalıdır.
- BSE bulguları gösteren hayvanlar yok edilmeli ve hiçbir ürünü tüketime sunulmamalıdır.
- İthallerin BSE gözlenmeyen ülkelerden yapılmasına özen göstermelidir.
- Ülkemizde varlığına ilişkin bir kayıt bulunmamasına karşın kökeni bilinmeyen et ve özellikle sakatat (beyin, omurilik, dalak, böbrek, karaciğer) tüketiminde dikkatli olunmalıdır.
- Gevişgetiren hayvanlarda gözlenen scrapie (koyun, keçi) ve CWD (geyik, elk) gibi diğer PrP hastalıklarından dolayı, gevişgetiren hayvan ürünlerinin kesin kanıtlar bulunmamasına karşın risk oluşturması bakımından tüketilmemesi Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilmektedir (11).
- Etkenin henüz saptanmadığı iskelet kaslarından görülebilen sinir ve lenfatik dokular uzaklaştırılarak yeniden kazanım sağlanabilir (11).
- Süt ve süt ürünlerinin güvenli oldukları düşünülmektedir. Ayrıca kozmetik sanayinde kullanılan yağ ve jelatin de gerekli işleme sistemlerinden geçti ise güvenlidir (11).
- İnsan ve Veteriner aşı hazırlanmasında kullanılan sığır materyalleri risk taşıyacağından kullanılmamalıdır. İlaç endüstrisinde de sığır ve diğer hayvan

materyallerinin kullanılmaması, ancak çok gerekli ise hastalığın görülmeyeceği ülkelerinden ithalatın yapılması tercih edilmelidir (11).

- Hayvanların beslenmesinde genişletiren hayvan kökenli gıdalar kullanılmamalıdır.
- Hayvansal kökenli gıdaları işleyen tesislerin çalışma durumları kontrol edilmelidir.
- Konu ile ilgili çalışmalar desteklenmelidir.

T.Dalkara: vCJD'nin klinik özellikleri nelerdir?

Y.Gürsoy-Özdemir: Bu vakaların klinik seyirleri farklıdır. Tanımlanan vakaların yaş ortalaması 29'dur. Bu rakam yaş ortalaması 60 olan sporadik CJD'dan oldukça düşüktür. Ancak hastalık seyri bu yeni formda daha uzundur (6-22 ay vs 2.5-6.5 ay). Çoğunda başlangıç semptomları davranış değişikliğidir ve psikiyatriste gönderilmişlerdir. Bir kısmında ise dizestezi vardır. Hastalığın erken evrelerinde hastalarda ataksi gözlenmiştir ve hastalık ilerledikçe demans ortaya çıkmıştır. Oysa klasik CJD'da başlangıç semptomu genelde demanstır. Ayrıca vakaların hiçbirinde CJD'da rastlanan tipik EEG bulguları yoktur. Bu vakaların nöropatolojileri de sporadik CJD'dan oldukça farklıdır. Şimdiye kadar yaklaşık 100 vaka tanımlanmıştır (8, 15).

T.Dalkara: vCJD ile BSE arasında bir ilişki var mıdır?

Y.Gürsoy-Özdemir: Yapılan epidemiyolojik çalışmalar bu yeni form ile BSE arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. BSE'nin insana geçişinde doz, maruz kalınan süre, genetik yatkınlık ve türler arasındaki bariyer önemlidir. Prion hastalıklarının aktarımında doz önemlidir ve oral alımdan çok inokülasyon daha infektiftir. Ancak ortaya çıkan yeni formdaki vakaların hiçbirinde anormal diyet veya iş yaşamında BSE'ye ekspozisyon yoktur. Bu nedenle hastalığa yatkınlık bu formun ortaya çıkmasında daha önemli gibi görünmektedir. Tanımlanan bütün hastalar kodon 129'da metionin için homozigotlardır. İlginç olarak beyaz ırkın %38'i bu homozigot yapıyı taşımaktadır. Yapılan inokülasyon çalışmaları inkübasyon periyodunun belirlenmesinde bu genetik yapı dışında başka genetik özelliklerin de önemli olduğunu göstermektedir. Hastalığın oral yolla geçişinde rol oynayabilecek diğer faktörler bukkal lezyonlar, tonsil ve gastrointestinal enfeksiyonlar olabilir. Deneysel scrapie modellerinde erken prion çoğalımının lenforetiküler sistemde olduğu ve nöroinvasyonun inkübasyonun geç dönemlerinde ortaya çıktığı gösterilmiştir. Sığır eti dışında bu yeni formun insana aktarımında kan ve kan ürünleri,

kontamine cerrahi ürünler rol oynayabilir. Ayrıca sığırlardan koyunlara geri geçiş olabilir ve klinik ve patolojik olarak scrapieden ayırt edilemeyebilir. Tüm bu geçiş yollarının hastalığın yayılmasında nasıl rol oynayabileceği ise henüz bilinmemektedir (15).

T.Dalkara: vCJD'nin histopatolojik özellikleri nelerdir? CJD ile farklılıklar göstermekte midir?

F.Söylemezoğlu: vCJD, BSE etkeninin insanoglunda oluşturduğu bir spongiform ensefalopatidir. Ve tüm prion hastalıklarının ortak nöropatolojik triadı olan spongiform değişme, gliozis ve nöron kaybı ile karakterizedir. Bu bulgulara ek olarak bazı prion hastalıklarında da izlenen PrP^{sc} plakları mevcuttur.

Spongiform değişme. Putamen ve kaudal nükleusda ağır gliozisin eşlik ettiği yoğun spongiform değişme izlenmektedir. Anterior talamus, tüm serebral kortikal laminalar yanısıra serebellar moleküler tabakada da spongiform değişme mevcuttur. vCJD'da izlenen bu spongiform değişme ve gliozis patterni, daha ziyade serebral kortikal tutulum ile karakterize CJD'dan oldukça farklıdır (16, 17).

PrP^{sc} plakları. vCJD ile CJD arasındaki bir diğer önemli farklılık da, serebral ve serebellar kortikal yerleşimli eozinofilik plakların varlığıdır. Plaklar, yuvarlak, eozinofilik koru olan, periferel radyer spiküllerin oluşturduğu, PAS pozitif, kongofilli ve arjirofilik gösteren yapılardır. İmmünohistokimyasal olarak bu plakların santralinde PrP^{sc} depolanması saptanmaktadır. Kuru plakları olarak da bilinen bu plakların CJD olgularının çok küçük bir kısmında izlenebildiği bildirilmektedir (16, 17).

Bugün için prion hastalıklarında izlenen klinik ve patolojik fenotipik heterojeniteden, hastanın genotipi mi, prion suşu mu, yoksa bulaşma yolunun mu sorumlu olduğu kesin değildir. Bildirilen tüm vCJD olgularında PRNP geninde 129. kodonda metiyonin homozigositesi saptanmıştır. PrP^{sc} plakları ile PRNP 129. kodon polimorfizminin ilişkili olduğu öne sürülmektedir (18). Periferel inokülasyonun ortak bulaşma mekanizması olduğu kuru ve vCJD'ni karşılaştıran bir başka çalışmada da, prion suşunun, kliniko-patolojik fenotipin belirleyicisi olduğu görüşü öne sürülmüştür (19).

T.Dalkara: İmmünohistokimyasal olarak prion proteini dokuda hangi patternlerde izlenmektedir?

F.Söylemezoğlu: vCJD olgularında, PrP^{sc} yükünün diğer bazı insan TSE'lerine oranla çok yüksek olduğu immünohistokimyasal olarak

demonstre edilmiştir (19). PrP^{Sc} dokuda sferik plak veya difüz plak formunda birikebildiği gibi, difüz sinaptik patern ve perinöral bir dağılım sergileyebilir (16). Sferik plak veya difüz plak formunda PrP^{Sc} birikimi, serebral ve serebellar korteksde izlenmektedir. Difüz sinaptik patern ve perinöral PrP^{Sc} birikimi, serebral ve serebellar korteks yanısıra kaudat nükleus, putamen, beyin sapı ve spinal kordda saptanmıştır (17).

Tüm insan prion hastalıkları içinde vCJD'ye özgü bir diğer önemli bulgu da immünohistokimyasal olarak PrP^{Sc} birikiminin lenforetiküler sistemde gösterilmesidir (16). Tüm vCJD otopsiyerinde lenfoid dokuda PrP^{Sc} birikimi izlenmektedir. Literatürde bir olguda vCJD kliniğinden 8 ay önce lenforetiküler PrP^{Sc} birikimi gösterilmiştir (20). İngiltere'de bu bulgudan yola çıkılarak 3000 tonsilektomi ve appendektomi materyali üzerinde gerçekleştirilen retrospektif çalışmada pozitif sonuç elde edilememiş olmakla birlikte, olası vCJD epidemisinin boyutunu saptamakta ekstrasöronal PrP^{Sc} birikiminin önemli bir araç olabileceği vurgulanmaktadır (21).

T.Dalkara: Tedavi için neler düşünülmektedir?

Y.Gürsoy-Özdemir: Yakın gelecek için önemli olan nokta tedavi stratejileri geliştirebilmektir. Konformasyonlarındaki değişiklikler nedeni ile toksik hale gelip nörodejeneratif hastalıklara neden olan başka proteinler de bilinmektedir. Bütün bu hastalıklarda proteinin beta tabaka yapısı artmaktadır. Bu yüzden beta tabaka yapısını kıran peptitler umut verebilir. Bu tür peptitler Alzheimer hastalığında denenmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Genetik mühendislik yolu ile proteinlerin bozulmuş konformasyonunu eski haline getirebilecek şaperon proteinler de tedavi yaklaşımı olarak ele alınabilir (1).

T.Dalkara: TSE şüphesi olan hastaya yapılacak otopside alınması gerekli önlemler neler olmalıdır?

F.Söylemezoğlu: TSE'nin kesin tanısının otopsi ile konulabileceği göz önüne alınırsa, bu olgulara otopsi uygulamanın da kaçınılmaz bir gerçek olduğu ortaya çıkmaktadır. Avrupa Topluluğunun "İnsan prion hastalıkları" grubu tarafından yayımlanan konsensus raporunda otopsi ve nöropatoloji uygulamalarında, ve dekontaminasyon konusunda uyulması gerekli kurallar bildirilmektedir (22).

Otopsinin sadece beyinin çıkartılması ile sınırlandırılması mümkündür. Otopsiyi gerçekleştirecek ekibin uyması gerekli kurallar şöyle özetlenebilir:

1. Otopsi ekibi gözlük ve ağız maskesi takmalı, lastik eldiven altına teflon veya metal eldiven giymelidir.

2. Otopsi masasının kontaminasyonunu engellemek amacıyla otopsi, geçirgen olmayan disposibl plastik bir örtü üzerinde yapılmalıdır.

3. Beynin çıkartılması: Kafanın altına kalın selülöz örtü yerleştirildikten sonra kafaya olağan pozisyonu verilir. Kafatası mekanik el testeresi ile açıldıktan sonra beyin çıkartılmadan önce dondurulmak üzere serebrum ve serebellumdan 2-3 cm³'lük dokuların in situ alınması önerilmektedir. Alınan taze dokunun iki kat plastik torba içine yerleştirildikten sonra ağız sıkıca kapanan bir plastik kapta, üzeri işaretlenerek dondurulması gerekmektedir. Normal yöntemler ile çıkartılan beyin tamponlanmış %4'lük formaldehit ile dolu kapaklı plastik bir kaba yerleştirilir. Fiksatifin, içindeki tesbit olan beynin enfektif olduğu unutulmamalı, üzerine not düşülmelidir.

4. Arzu edilirse iç organlar in situ incelenir ve örneklenebilir.

5. Otopsi tamamlandıktan sonra plastik ve selülöz örtüler diğer enfekte disposibl materyalle birlikte yakılmak üzere hastanenin diğer enfekte atıkları arasına katılır.

6. Kullanılan tüm materyal dekontamine edilmelidir.

7. Otopsi sırasında meydana gelen kontaminasyona neden olabilecek tüm kazalar kaydedilmelidir.

T.Dalkara: Histolojik olarak incelenmek üzere örneklenen doku bloklarında CJD enfektivitesi nasıl deaktive edilebilir?

F.Söylemezoğlu: Formaldehit ile tesbit edilmiş beyin hala enfektiftir. Beyinden küçük doku blokları hazırlanması sürecinde de otopsi yapılırken uygulanan tüm önlemler alınmalıdır. Doku örnekleme 5 mm'yi geçmeyecek kalınlıkta yapılmalı, ve örneklenen doku %95-100'lük konsantre formik asit içinde bir saat bekletilmelidir. Bunu takiben dokular 48 saat taze %4'lük formaldehitte tesbit edilmeli ve bu işlemlerden sonra bloklanmalıdır. Bloklar ve kesitler TSE olduğu bilinecek şekilde saklanmalıdır (22).

T.Dalkara: TSE'li hastaların doku materyalleri veya vücut sıvıları ile kontamine olmuş materyaller nasıl dekontamine edilebilir?

F.Söylemezoğlu: Bu konuda önerilen yöntemlerden biri, 134°C'da 1 saat buhar otoklav

uygulamasıdır. Bazı laboratuvarlar 1 er saatlik iki siklus veya NaOH uygulamasını takiben 1 saatlik otoklavın ancak yeterli olabileceği görüşündedirler.

Otoklavlanamayacak materyal ve yüzeyler için önerilen bir diğer yöntem de kimyasal dekontaminasyondur. Enfekte materyalin, 2N NaOH (80 mg/lit) içinde 1 saat veya 1N NaOH içinde 2 saat bekletilmesi önerilmektedir. NaOH alüminyum materyalde kullanılmamalıdır. Bir diğer kimyasal dekontaminasyon yöntemi de %5'lik NaOCl solüsyonunda 1 saat bekletmektir ki bu solüsyon da çelik için koroziftir (22).

T.Dalkara: TSE'lerin laboratuvar tanısında kullanılan testler nelerdir?

E.Demirpençe: BSE ve vCJD gibi epidemi oluşturabilen TSE'lerin ortaya çıkması, erken tanı ve hatta tarama amacıyla kullanılacak testlerin geliştirilmesi gereğini ortaya çıkarmıştır. Bu hastalıklara özgü merkezi sinir sistemi lezyonlarının histopatolojik olarak tanınması "gold standard" olarak tanımlanır; yani kesin tanı koydurucu niteliktedir. Ancak bu amaçla antemortem olarak alınan biyopsi örneğinde lezyonun saptanamaması olasılığı da vardır. Bunun nedeni henüz histopatolojik lezyonların gelişmemiş olması veya biyopsi alınan bölgede lezyon bulunmaması olabilir. Oysa hastalığın aynı evresinde dokuda hastalık etkeni olan PrP^{Sc} proteini bulunmaktadır. Dolayısıyla TSE'lerin laboratuvar tanısında kullanılan yöntemler esas olarak PrP^{Sc} proteininin tanınmasına yöneliktir. Bu amaçla değişik merkezlerde özgül antikorlar geliştirilmiş ve antijen-antikor etkileşimine dayalı yöntemler kurulmuştur.

Bu yöntemlerden birincisi yukarıda da belirtildiği gibi immünohistokimyasal yöntemdir (16). Avantajı, histolojik rezolüsyonunun yüksek olmasıdır. Klasik histopatolojiden daha duyarlı olduğu düşünülen bu yöntemin gelişmiş bir şekli ise histoblot olarak adlandırılan yöntemdir (23). Burada dokudan alınan kesitin nitroselüloz membrana aktarılması, proteinaz K ile muamele edilmesinin ardından önce PrP^{Sc} antikoruna ile, daha sonra da bu ilk antikora karşı geliştirilmiş enzim-bağlı ikinci bir antikorla inkübe edilmesi gerekmektedir. Enzimatik reaksiyon sonucu oluşan renklenme mikroskopta saptanabilmektedir. Bu yöntem parafin blokta bulunan dokulara da uygulanabilmektedir (paraffin-embedded tissue blot, PET blot) (24).

Bir diğer yöntem, proteinlerin kalitatif tayini için çok sık kullanılan Western blot yöntemidir (16, 24). Bu ve bundan sonraki yöntemlerde doku homojenize edilmekte ve proteinaz K ile muamele edilerek

proteazlara dirençli PrP^{Sc} proteininin saptanması kolaylaştırılmaktadır. Western blot yönteminde doku homojenatı elektroforeze tabi tutulur ve bu şekilde proteinler büyüklüklerine göre ayrılmış olur. Daha sonra elektroforez jelinden nitroselüloz veya benzeri bir membrana aktarılan proteinler, yukarıda anlatılan şekilde iki aşamalı olarak antikorlarla inkübe edilir. Burada da enzimatik reaksiyon sonucu -genellikle kemilüminesans ile- PrP^{Sc} proteinine özgü bantlar görünür hale gelir. Bu yöntemin üstünlüğü farklı boyuttaki PrP^{Sc} proteinlerinin saptanmasına olanak sağlamasıdır. PrP^{Sc} proteininin farklı proteolitik kesime uğramış veya farklı oranda glikozillenmiş şekilleri bu yöntemle ayrılabilir. Ancak henüz hangi protein izoformunun hangi klinik veya patolojik CJD ile korele olduğu kesinlik kazanmamıştır.

Antijen-antikor etkileşimine dayanan yöntemlerden bir diğeri olan ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) farklı şekillerde uygulanmıştır. Bu yöntemde antikorla kaplı plastik mikrotirasyon plaklarına örnek uygulanmakta ve antikora bağlı bir deteksiyon sistemi ile antijen miktarı ölçülebilmektedir. Bunun en çok kullanılan şekli olan sandviç ELISA'da, örnek antikorla kaplı plaklara uygulandıktan sonra deteksiyon sistemine bağlı ikinci bir antikorla inkübasyon yapılır. Deteksiyon sistemi enzim-bağlı bir kolorimetrik veya kemilüminesans reaksiyon olabilir.

Sandviç ELISA yöntemi ile aynı prensibe sahip, ancak enzim-bağlı bir deteksiyon sistemi kullanmayan gelişmiş bir yöntem ise DELFIA (dissociation-enhanced lanthanide fluoroimmunoassay) olarak adlandırılmaktadır (25). Burada ikinci antikor europium ile işaretlenmiştir. Floresansı hızlandırıcı bir çözeltilin kullanılmasından sonra florometrede ölçüm yapılır. Çok hassas olan bu yöntem, konformasyon değişikliğinin izlenmesi ve PrP^{Sc}-PrP^{Sc} ayırımının yapılması amacı ile de kullanılabilir (conformation-dependent immunoassay, CDI). Bu yöntemde proteinaz K uygulamasına gerek yoktur. Sadece örneğin bir kısmı önce denatüre edilir, daha sonra hem denatüre edilmiş hem de edilmemiş örnekler yukarıdaki işlemlerden geçirilir. İki proteinin denatürasyon işlemine yanıtları farklı olduğu için, son konformasyonları ve antikorla etkileşimleri de farklı olacaktır. DELFIA yönteminin bir başka şeklinin de plakların bir antikor yerine, PrP^{Sc} proteininin reseptörü olduğu ileri sürülen "protocadherin-2" ile kaplanması olabileceği düşünülmektedir.

Antijen-antikor etkileşimine dayanan bir başka duyarlı yöntem ise kapiller immünelektroforez (CIE) yöntemidir (26). Burada örnekteki PrP^{Sc} ile floresan işaretli sentetik bir PrP'nin aynı antikor için yarışması

söz konusudur. Floresans, lazer ile indüklenen bir floresans detektörü ile ölçülür. Örnek, proteinaz K ile muamele edilmiş ve edilmemiş olarak çift çalışılır. PrP^{sc} miktar arttıkça, proteinaz K ile muamele edilmiş örnekte floresans azalacaktır.

Bu grupta son olarak söz edebileceğimiz yöntem, konfokal çift-renk floresans korelasyon spektroskopisi olarak adlandırılan yöntemdir (27). Tek bir molekülü saptayabilen, çok duyarlı bir yöntem olduğu ileri sürülmektedir. Burada örneğin proteinaz K ile muamele edilmesine gerek yoktur. Örnek, farklı renkte floresan boyalarla işaretlenmiş ve agregat oluşumlarını tanıyabilen iki antikora inkübe edilmekte, daha sonra oluşan yoğun floresans bir konfokal lazer tarama cihazı ile ölçülmektedir. Bu yöntem ile serebrospinal sıvıda %100 doğrulukla PrP^{sc} saptanabilmiştir.

Avrupa Topluluğu'nun 29 Aralık 2000 tarihli komisyon kararı ile, 30 aydan büyük ve besin zincirine girecek olan bütün sığırlarda postmortem BSE taraması yapılması zorunluluğu vardır ve bu amaçla kullanılabilir üç test belirlenmiştir (28). Bunlardan biri (Prionics Check) Western blot yöntemini, diğer ikisi (Enfer ve Platelia) ELISA yöntemini kullanmaktadır. Bu testlerin hepsi de duyarlılığı yüksek ve kısa sürede çok sayıda örneği sonuçlandırabilme özelliğine sahip testlerdir; o nedenle de tarama testi olarak kullanılmaktadırlar. Bunlardan herhangi biri ile konacak olan tanının histopatolojik olarak ta konfirme edilmesi gerekmektedir.

Yukarıda sözü edilen testlerin tamamı vCJD tanısı için de kullanılabilir.

T.Dalkara: Vücut sıvılarından tanı koydurabilecek laboratuvar testleri var mıdır?

E.Demirpençe: Vücut sıvılarından alınan örneklerle tanı koyulabilmesi hem örnek alma kolaylığı bakımından, hem de bu yolla oluşabilecek bulaşmaları izleyebilmek bakımından önemlidir. Özellikle kan ve kan ürünleri ile yapılmış çok sayıda çalışma vardır (29). Bulaşıcılıkla ilgili çalışmalarda kan ürünlerinin tam kandan daha bulaştırıcı olduğu, iv yolla verildiklerinde diğer yollara (beyin içi, ic, sc, im, ip) kıyasla bulaşma oranının çok azaldığı, ancak sıfır olmadığı görülmüştür. Ayrıca hastalığın hem inkübasyon döneminde, hem de klinik fazında bulaşıcılık vardır. Bu çalışmalar -alınan örnek insan kaynaklı olsa bile- laboratuvar hayvanlarına inokülasyonla gerçekleştirilmektedir ve henüz epidemiyolojik olarak kan veya kan ürünü ile oluştuğu kanıtlanmış bir olgu yoktur. Ancak, özellikle vCJD'de lenforetiküler organ tutulumu nedeniyle kanda PrP^{sc}

proteini bulunma olasılığının yüksek olduğu düşünülmüş ve yukarıda anlatılan yöntemlerden bazıları kullanılarak PrP^{sc} aranmıştır. Western blot yöntemi ile yapılan çalışmalar çöktürme, süzme veya kolon kromatografisi gibi saflaştırma işlemlerinin PrP^{sc} düzeyini azalttığını göstermiştir. Bu yöntemlerin kanda PrP^{sc} taraması için deteksiyon eşikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Erken tanı ve tarama amacıyla, örnek olarak vücut sıvılarından birini kullanabilen bir test geliştirilmesi için çalışmalar sürmektedir. Ne yazık ki, bu hastalıklarda saptanabilen bir immün yanıt olmadığı için serolojik testler geliştirilmesi mümkün olmamıştır. Serebrospinal sıvıda veya serumda saptanabilen bazı proteinlerin ise belirleyici olabileceği öne sürülmüştür. Bu proteinlerden biri 14-3-3 proteindir. Bu grup proteinler protein fosforilasyonunun regülasyonunda ve MAP kinaz (mitogen-activated protein kinase) yolunda rol alırlar. Özellikle g izoformu sinir dokusuna spesifiktir. Bir diğer protein S100 proteindir. S100 asidik bir kalsiyum bağlayıcı proteindir ve iki altbirimin (a ve b) homodimer ve heterodimerleri olarak bulunur. Bunun beyine özgü formu S100b olarak adlandırılır ve esas olarak glial hücrelerde bulunur. Kafa travmalarından sonra serum ve serebrospinal sıvıda yükselir. Astrositik aktivite ile ilişkili olması, CJD tanısında kullanılabilirliğini düşündürmüştür. Çalışmalarda önerilen diğer iki protein ise nöron spesifik enolaz (NSE) ve tau proteindir. NSE sinir dokusuna özgü bir enzimdir, tau ise mikrotübül-birleşik bir proteindir. Alzheimer hastalığında tau proteininin hiperfosforile formu çift sarmal filamentler halinde beyinde birikmektedir. Bu proteinler ayrı ayrı pek çok çalışmaya konu olmuş ve özellikle 14-3-3 ve S100b için ümit verici sonuçlar elde edildiği öne sürülmüştür (30, 31). Ancak, değişik nörodejeneratif hastalıklarda serebrospinal sıvıda bu dört parametreyi aynı anda karşılaştıran yeni bir çalışma, hiçbirinin yeterince özgül ve duyarlı olmadığını ortaya koymuştur (32). Bu testlerin hiçbir sporadik CJD ile vCJD'nin ayırıcı tanısında kullanılmamalıdır. Hatta en güçlü aday olan 14-3-3 proteininin negatif olmasının, vCJD tanısını elememesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Son olarak henüz kullanıma girmemiş iki testten söz edilebilir. Bunlardan biri immunoPCR olarak adlandırılan ve PrP^{sc} proteinine uygulandığı takdirde diğer yöntemleri sileceği düşünülen bir yöntemdir. Burada ölçülecek antijene karşı geliştirilmiş bir antikor ile bir DNA parçasının birbirine bağlanması ve daha sonra bu DNA'nın PCR ile amplifiye edilmesi söz konusudur (29). Diğer ise daha çok toplumda vCJD'ye yakınlığı taramak amacıyla kullanılabilir

bir testtir. Bugüne değin incelenen vCJD olguları 129. kodonda metiyonin için homozigot olarak bulunmuştur (33). Henüz kesin bir sonuca varmaktan kaçınılsa da, bu genetik özelliğe sahip kişilerin izlenmesinin önemli olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR:

1. Soto C, Sabarrio GP. Prions: disease propagation and disease therapy by conformational transmission. *Trends in Molecular Medicine* 2001; 7: 109-14.
2. Hope J. Prions and neurodegenerative diseases. *Current opinion in genetics and development* 2000; 10: 568-74.
3. Prion Diseases. Merritt's Textbook of Neurology, Ninth eds. Williams and Wilkins, Baltimore 1995. Ed. By Lewis P. Roland.: 169-73.
4. Brown RD. Prion and prejudice: normal protein and the synapse. *Trend in Neuroscience*: 2001; 24: 85-90.
5. Richardson EP, Masters JL. The Nosology of Creutzfeldt-Jacob Disease and conditions related to the accumulation of PrP^{CJD} in the nervous system. *Brain Pathology* 1995: 33-41.
6. Ghetti B, Dlouhy SR, Giaccone G, Bugiani O, Frangione B, Farlow MR, Tagliavini F. Gerstmann-Straussler-Scheinker Disease and the India Kindred. *Brain Pathology* 1995; 61-75.
7. Gambetti P, Parchi P, Peterson RB, Chen SG, Lugaresi E. Fatal Familial Insomnia and Familial Creutzfeldt-Jacob Disease: Clinical, Pathological and Molecular Features. *Brain Pathology* 1995; 43-51.
8. Will RG, Ironside JW, Cousens SN, Estibeiro K, Poser S, Pocchiari M, Hofman A, Smith PG. A new variant of Creutzfeldt-Jacob disease in UK. *Lancet* 1996; 347: 921-25.
9. Milli UH ve Haziroglu R. Veteriner Patoloji, 1.Cilt, İkinci Baskı, Özkan Matbaacılık Ltd Şti. Ankara, 2000.
10. Internet www.accessexcellence.org/WN/NM/madcow96.html Erişim Tarihi 09.04.2001.
11. Internet www.who.int/inf-fs/en/fact113.html Erişim Tarihi 09.04.2001.
12. Willesmith, JW, Wells, GAH, Cranvwell, MP and Ryan, JBM. Bovine spongiform encephalopathy: Epidemiological studies. *Vet Rec* 1988; 123: 638-44.
13. Internet. www.aces.uiuc.edu/AnSci/BSE/cjdlink.htm Erişim Tarihi 09.04.2001.
14. Yazıcıoğlu, Ö. Seminer, 1997, s.23.
15. Collinge J. Variant Creutzfeld-Jakob Disease. *Lancet* 1999; 354: 317-23.
16. Ironside JW, Head MW, Bell JE, McCauley L, Will RG. Laboratory diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Histopathology* 2000; 37: 1-9.
17. Mikol J. Neuropathology of prion disease. *Biomed & Pharmacother* 1999; 53: 19-26.
18. Schulz-Schaffer WJ, Giese A, Windl O, Kretschmar HA. Polymorphism at codon 129 of the prion protein gene determines cerebellar pathology in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neuropathol* 1996; 15: 353-7.
19. McLean CA, Ironside JW, Alpers MP, et al. Comparative neuropathology of kuru with the new variant of Creutzfeldt-Jakob disease: Evidence for strain of agent predominating over genotype of host. *Brain Pathol* 1998; 8: 429-37.
20. Hilton DA, Fathers E, Edwards P, Ironside JW, Zajicek J. Prion immunoreactivity in appendix before clinical onset of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1998; 352: 703-4.
21. Ironside JW, Hilton DA, Ghani A ,et al. Retrospective study of prion-protein accumulation in tonsil and appendix tissues. *Lancet* 2000; 355: 1693-4.
22. Budka H, Aguzzi A, Brown P, et al. Tissue handling in suspected Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and other human spongiform encephalopathies (Prion Diseases). *Brain Pathol* 1995; 5: 319-22.
23. Schulz-Schaeffer WJ, Tschöke S, Kranefuss N, Dröse W, Hause-Reitner D, Giese A, Groschup MH, Kretschmar HA. The paraffin-embedded tissue blot detects PrP^{SC} early in the incubation time in prion diseases. *Am J Pathol* 2000; 156: 51-6.
24. Asher DM, Padilla AM, Pocchiari M. Meeting Report: WHO consultation on diagnostic procedures for transmissible spongiform encephalopathies: need for reference reagents and reference panels. *Biologicals* 199; 27: 265-72.
25. MacGregor I, Hope J, Barnard G, Kirby I, Drummond O, Pepper D, Hornsey V, Barclay R

- Bessos H, Turner M, Prowse C. Application of a time-resolved fluoroimmunoassay for the analysis of normal prion protein in human blood and its components. *Vox Sang* 1999; 77: 88-96.
26. Scmerr MJ, Jenny AL, Bulgin MS, Miller JM, Hamir AN, Cutlip RC, Goodwin KR. Use of capillary electrophoresis and fluorescent labeled peptides to detect the abnormal prion protein in the blood of animals that are infected with a transmissible spongiform encephalopathy. *J Chromatogr A* 1999; 853: 207-14.
27. Bieschke J, Giese A, Schulz-Schaeffer W, Zerr I, Poser S, Eigen M, Kretzschmar H. Ultrasensitive detection of pathological prion protein aggregates by dual-color scanning for intensely fluorescent targets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 5468-73.
28. Commission decision of 29 December 2000. Official Journal of the European Communities, 5.1.2001. Document number C 2000; 4411.
29. Brown P, Cervenakova L, Diringer H. Blood infectivity and the prospects for a diagnostic screening test in Creutzfeldt-Jakob disease. *J Lab Clin Med* 2001; 137: 5-13.
30. Poser S, Mollenhauer B, Krauss A, Zerr I, Steinhoff BJ, Schroeter A, Finkenstaedt M, Schulz-Schaeffer WJ, Kretzschmar HA, Felgenhauer K. How to improve the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 1999; 122: 2345-51.
31. Otto M, Wiltfang J, Schütz E, Zerr I, Otto A, Pfahlberg A, Gefeller O, Uhr M, Giese A, Weber T, Kretzschmar HA, Poser S. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease by measurement of S100 protein in serum: prospective case-control study. *Br Med J* 1998; 316: 577-82.
32. Green AJE, Thompson EJ, Stewart GE, Zeidler M, McKenzie JM, MacLeod MA, Ironside JW, Will RG, Knight RSG. Use of 14-3-3 and other brain-specific proteins in CSF in the diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70 : 744-8.
33. Will RG, Zeidler M, Stewart GE, MacLeod MA, Ironside JW, Cousens SN, McKenzie J, Estibeiro K, Green AJE, Knight RSG. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2000; 47: 575-82.
34. Cell death mechanisms in prion diseases. *Cell Death and Diseases of Nervous System*. Humana Press, New Jersey, 1999. Ed by Vassilis E. Koliatsos, Rajiv R. Ratan: 325-43

Radyolojik görüntüleme eşliğinde yapılan meme biyopsileri

Dr. Meltem Gülsün¹, Dr. Macit Arıyürek²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Radyoloji Anabilim Dalı Radyoloji Uzmanı¹, Profesörü²

Mamografik taramanın yaygınlaşması ile palpabl olmayan ve doku tanısı gerektiren çok sayıda lezyon saptanmaya başlanmıştır. Bu lezyonlardan, çeşitli radyolojik görüntüleme yöntemleri kılavuzluğunda perkütan biyopsilerle veya cerrahi öncesi işaretlenerek eksizyonel biyopsilerle doku tanısı elde edilebilmektedir.

Perkütan biyopsiler:

Memede palpabl olmayan ve doku tanısı gerektiren lezyonların biyopsilerinin cerrahi olarak değil de perkütan yolla yapılabilmesi birçok üstünlük sağlamaktadır. Öncelikle maliyetten ve zamandan tasarruf edilmektedir. Daha az doku çıkarıldığı için de, morbidite azalmaktadır; kozmetik bozulmaya sebep olan skarlaşma olmamakta ve takip mamografilerde karsinomu ekarte etmek amacıyla ek biyopsiyi gerektirebilecek yapısal distorsiyon görülmemektedir. Ancak doku örnekleme yapmak için karar vermeden önce görüntüleme işlemi tamamlanmış olmalı ve biyopsinin uygun görüntüleme işleminin yerini almaması gerektiği hatırlanmalıdır. Perkütan biyopsinin çeşitli endikasyonları bulunmaktadır:

Perkütan iğne biyopsi işlemlerinin en sık ve maliyeti düşüren kullanımı, hastanın cerrahi biyopsiden korunmasıdır. Böylece şüpheli lezyonları bulunan (BI-RADS kategorisi 4) kadınlarda, benign bir hadisenin tanısı konabilmektedir.

Perkütan doku örnekleme, büyük olasılıkla benign (BI-RADS kategorisi 3) lezyonlar için kısa süreli mamografi takibi önerilen, ancak takip için geri dönmesi muhtemel olmayan ya da bekleyemeyecek kadar endişeli olan hastalarda kullanılabilir.

Yüksek olasılıkla karsinom şüphesi olan (BI-RADS kategorisi 5) ve iki aşamalı cerrahi yaklaşım planlanan hastalarda (tanısal cerrahi ve sonrasında

başka bir tarihte tedaviye yönelik cerrahi), iğne biyopsisi birinci cerrahiye gereksiz kılabilir. İnvazif malignansinin cerrahi öncesi tanısı, aksillaya yönelik tedavi planını, hasta ve yakınlarıyla tedavi seçeneklerini kararlaştırmak açısından da yararlıdır.

Son olarak, muhtemel veya kanıtlanmış karsinomu ve birden çok lezyonu olan hastalarda birden fazla odağın kanıtlanması, mastektomi planlamasına olanak sağlar. Aynı durumda, sadece bir tane malignansi şüphesi olan alan olduğunu kanıtlayabilmek, cerrahi ve hastayı, meme koruyucu cerrahiye hazırlayabilir.

Görüntüleme kılavuzluğu, palpabl olmayan lezyonlar için zorunludur. Bunun yanında palpabl lezyonlarda da görüntüleme kılavuzluğu ile iğne lezyona veya lezyonun biyopsi için en uygun yerine yönlendirilerek (örneğin nekrotik bölgelerden tanısal olmayan biyopsilerden kaçınarak) perkütanöz biyopsilerin doğruluğu artırılabilir.

Palpabl olmayan lezyonların görüntüleme kılavuzluğu, mamografik olarak izlenen lezyonlar için stereotaksi; ultrasonda izlenen lezyonlar için sonografi olmalıdır. Stereotaksi, tüm mamografik lezyon tiplerinde (kitleler ve kalsifikasyonlar) kullanılabilirken, ultrason kılavuzluğu, esas olarak kitleler için kullanılır ve iğnenin eş zamanlı görüntülenebilmesi, iyonize edici radyasyon içermemesi, memenin ve aksillanın tüm bölgelerine ulaşabilmesi, ve düşük maliyet gibi avantajları bulunmaktadır. Bireysel bir olguda kılavuz yöntemin seçimi; lezyonun görünüm özelliklerine, lokalizasyonuna, meme yapısına, aletlerin kullanılabilirliğine, maliyete ve doktorun ve/veya hastanın deneyimine veya seçimine bağlıdır. Bir lezyon bulduysa ve sadece MRG ile görülebiliyorsa, işaretleme veya perkütan biyopsi için MRG kılavuzluğu gereklidir. MRG kılavuzluğunda perkütan biyopsi günümüzde hala gelişme aşamasındadır ve

yeterli deneyim şu ana kadar sadece birkaç merkezde kazanılmıştır (1-6).

Perkütan biyopsi, değişik biyopsi teknikleri kullanılarak yapılabilir.

İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB): meme anormalliklerinin perkütan biyopsisi için kullanılan ilk yöntem olmuştur. İİAB ile sitolojik olarak analiz edilmek üzere 21 G gibi ince iğneler kullanılarak hücre örnekleme yapılır. Bir iğne, memeye 3-5 kez batırılır ve lezyonun hacmi boyunca 5-10 iğne hamlesiyle örneklenir. Görüntüleme ile saptanmış lezyonlarda İİAB'nin kullanımı dikkat gerektirir. İleri düzeyde deneyim önkoşuldur. Deneyimli ellerde bile spesifisitenin %91-100 arasında olması, birçok ülkede önemli tedavi kararlarında (örneğin mastektomi, neoadjuvan kemoterapi, aksiller diseksiyon) kabul görmemektedir. Yayınlanmış sensitivite bilgilerinin %53-100 arasında olduğu göz önüne alınır. Negatif bir sitolojik bulgu, genellikle cerrahiden kaçınmak için kullanılmaz. Ancak bazı olgularda sitolojik tanıya güvenilebilir. Bunlar, lenf nodunun malign tutulumu ve fibroadenom tanısıdır.

İİAB'nin benign sonuçları ile radyolojik görünümün uyuşmadığı durumlarda, ileri araştırma, çoğunlukla cerrahi biyopsi gerekmektedir.

Kalın iğne biyopsisi: aspirasyon biyopsisinin aksine, doku parçaları elde eder ve böylece histopatolojik tanı sağlar. Ayrıca reseptör analizine de izin verir. Kalın iğne biyopsisi, mamografi ve sonografi kılavuzluğunda iyi yerleşmiş bir tekniktir. Yüksek hızlı tabanca kullanarak lezyona batırılan 14 G Tru-cut iğnelerle genellikle 3-10 doku örneği (her biri 20 mm uzunlukta ve 2mm çapında) alınır. Doku örnekleme ya tekrarlayan iğne girişleri, ya da içinden iğnenin 3-10 kez tekrar lezyona yerleştirilebildiği 13G koaksiyel sistem ile yapılabilir. Karşılaştırmalı çalışmalara göre, geniş iğne çapı (14G) ve yeterli miktarda doku parçası (3-10 tane), yüksek oranda doğruluk için bir ön şarttır (7,8). Birkaç istisna dışında tüm çalışmaların sensitivitesi %92 ile 98 arasında değişmektedir, spesifisite ise %100'dür.

Kitleler, yapısal distorsiyon ve mikrokalsifikasyonlar için yapılan sensitivite çalışmaları, sensitivitenin kitleler için (>%97), mikrokalsifikasyonlara (%85-95, ortalama %88) veya yapısal distorsiyonlara oranla daha yüksek olduğunu göstermektedir (7,9,10). Yanlış negatif tanıdan ve gecikmiş tedaviden kaçınmak için görüntüleme bulguları ile histopatolojik sonucun uyumlu olması gereklidir. Kalın iğne biyopsisinde spesifik tanı karsinom veya fibroadenom olarak konabiliyorsa, yüksek derecede güvenilirdir. Kalın iğne biyopsisinin doğruluk bilgileri görüntüleme ile birlikte kullanıldığında, cerrahi biyopsi ile karşılaştırılabilir bir doğruluk oranı bildirilmiştir (11,12).

Vakum biyopsisi: daha büyük miktarda doku (genellikle 11G vakum iğnesi kullanıldığında >16 parça, 20mm uzunlukta ve 5mm çaplı) örnekleme sağlar. Vakum iğnesi lezyona bir kez yerleştirilir. Sonra doku iğne içine doğru emilir, kesilir, iğnenin arka ucuna doğru itilir ve buradan kolayca alınır. Böylece tek bir iğne yerleştirilmesiyle yaklaşık 15mm çaplı doku hacmi histopatolojik inceleme için örneklenirken, aynı zamanda kanama kaviteden emilir.

Vakum biyopsisi, emmeye ve emmenin daha geniş doku çıkarma potansiyeline dayanan ve doğruluğunun daha da geliştirilmesinde ümit vadeden bir yöntemdir. Şu ana kadar yayımlanan bilgiler 2000 olgudan daha az olsa da 11G iğneler kullanılarak yapılan vakum biyopsisi için doğruluğunun arttığı (sensitivite %98-100, spesifisite %100) bildirilmiştir (13). Değişik grupların sonuçları karşılaştırıldığında doğruluğunun, azalan örnekleme sayısı ile (<16) ve iğne boyutunun küçüklüğü ile (14G) azaldığı söylenebilir.

"Advanced Breast Biopsy Instrumentation" (ABBI) sistemi: (US Surgical, Norwalk, CT) stereotaktik biyopsi için 2cm'ye kadar değişik kanül büyüklüğü sağlayan doku örnekleme cihazıdır. Bunlarla, subkütan dokudan lezyonun ilerisine dek örnek elde etmek mümkündür. ABBI sisteminin küçük bir lezyonu birçok parça yerine imkan dahilinde tek örnek halinde çıkarabilme avantajı vardır. Ancak yine ABBI sisteminin, ABBI biyopsisi için uygun olmayan lezyonların sıklığının yüksek oluşu, yüksek yanılma oranı, geniş hacimde doku çıkarılması, yüksek komplikasyon oranı, kanser varlığında lezyon sınırında tümör görülme sıklığının yüksek oluşu ve yüksek maliyet gibi birçok dezavantajı bulunmaktadır.

Mamografik hedef, perkütan biyopsi ile tamamen çıkarılabilir. Bu, geniş doku örnekleme cihazları kullanıldığında daha sık görülür. Ancak mamografik hedefin tamamen çıkarılması, histopatolojik olayın tamamen eksize edildiği anlamına gelmez. Bu nedenle, eğer mamografik olarak lezyon çıkmışsa gerektiğinde sonraki işaretlemeyi kolaylaştırmak amacıyla biyopsi bölgesine işaretleyici klip konması uygundur (14).

Bazı lezyonlar, perkütan biyopsi sonrası tekrar biyopsi ya da cerrahi eksizyon gerektirebilir. Eğer histolojik bulgular ile görüntüleme bulguları uyumsuzsa, tekrar biyopsi yapılmalıdır. Perkütan biyopsi sonucu atipik duktal hiperplazi, duktal karsinoma in situ veya muhtemel "Phylloides" tümörü tanısı alan lezyonlar içinse cerrahi eksizyon gereklidir.

Cerrahi öncesi işaretleme:

Sadece tanısal görüntüleme yöntemleriyle saptanan, yani palpabl olmayan, cerrahi eksizyon

gerektiren lezyonların önceden işaretlenmesi gerekir. Palpabl olmayan lezyonlar, mamografi veya US ve daha az sıklıkla MRG, BT, veya galaktografi kılavuzluğunda işaretlenebilir. Preoperatif işaretleme, cerrahın az miktarda meme dokusu çıkarmasını ve cerrahi sonrası deformitenin azalmasını sağlar. Palpabl olmayan şüpheli meme lezyonlarının uygun bir şekilde değerlendirilebilmesi için hasta, mamografi teknisyeni, radyolog, cerrah ve patoloğun yakın iletişimi gereklidir.

İşaretleme işleminde özel delikli mamografi kompresyon plakları ve çeşitli iğneler, iğne-tel kombinasyonları ve işaretleme boyaları gibi birçok yardımcı cihazlar bulunmaktadır. Görüntüleme eşliğinde işaretleme için sadece lezyonu açık bir şekilde gösteren görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır. Eğer bu şart birçok yöntem tarafından yerine getirilebiliyorsa, en hızlı ve kolay olanı seçilmelidir. En uygun kılavuz yöntem ve işaretleme cihazı, lezyonun yerine, cihazların kullanılabilirliğine ve radyologun ve cerrahın deneyim ve seçimine bağlıdır.

Bazı cerrahlar ve radyologlar, mavi boya enjeksiyonunu tercih etmektedirler, ancak bu işaretleme odasının ve ameliyathanenin programları arasında yakın koordinasyon gerektirir, çünkü boya zamanla yayılır, tatminkar olmayan bir işaretleme ve gereksiz şekilde geniş spesimen çıkarılmasına sebep olur. Bu nedenle günümüzde boya tek başına çok nadir kullanılmaktadır. Bazı radyologlar tel kazara yerinden kayarsa diye boya ile birlikte iğne veya tel de kullanılmaktadır. İşaretleme için ümit vadeden bir alternatif, yayılmayan karbon partiküllerinin kullanılmasıdır (15).

Mamografi Kılavuzluğunda Tel ile İşaretleme:

Mamografi eşliğinde işaretleme çoğunlukla konvansiyonel mamografi cihazlarında yapılmaktadır ve hasta oturur pozisyonudadır. Mamografi cihazına monte edilen ünitelerle işaretleme işlemi sırasında hastanın yatar pozisyonunda olması sağlanabilmektedir. Sadece meme biopsileri için üretilen pron masalarda da işaretleme yapılabilmektedir.

Herhangi bir işaretleme öncesi radyolog, lezyonun gerçek olduğundan ve eksizyon gerektirdiğinden emin olmak ve girişim yöntemini planlamak için görüntüleme bulgularını tekrar gözden geçirmelidir. Sadece bir düzlemde görüntülenebilen lezyonlar stereotaktik teknikle işaretlenebilirse de işaretleme öncesi lezyonu iki ortogonal düzlemde değerlendirebilmek için çaba sarfedilmelidir. Bu amaçla, kranyokaudal ve medyolateral oblik grafileri desteklemek amacıyla tam yan pozisyonunda çekilen medyolateral veya lateromedyal grafinin alınması önerilir. Gerçek lateral grafi, memedeki lezyonun

derinliği hakkında daha iyi bilgi verir ve böylece oryantasyonu kolaylaştırır.

Hastanın işaretleme işlemi boyunca uyumlu olması gerektiğinden, premedikasyondan kaçınılmalıdır. Lokal anestetik verilmemelidir, çünkü bunun verilmesi memeye tel yerleştirilmesinden daha fazla acı verir.

Mamografi eşliğinde lezyonu işaretlemenin ilk ve en kolay yöntemi palpasyonla işaretlemedir. Deneyimli bir radyologun ellerinde yüzeysel yerleşimli ve standart yöntemlerle işaretleme zor olan lezyonlar (retroareolar lezyonlar) için hızlı bir yaklaşım sağlar. Basitliği ve giriş yerinin çoğu zaman cerrahlar tarafından tercih edilen lezyonun anteriorunda olması, avantajları arasındadır. Palpasyonla işaretleme genellikle ek cihazların kullanıldığı işaretlemedeki kadar kesin olmaması, bazı lezyonlarda düzeltme gerektirmesi ve diğer işaretleme yöntemlerine nazaran daha çok deneyim ve el becerisi gerektirmesi, dezavantajları arasındadır. Son olarak iğnenin aksi göğüs duvarına dik olduğu için lezyon posteriorunda yerleşimli ise göğüs duvarını yaralama ve pnömotoraks riski artmaktadır.

İğne yerleştirilirken, radyolog elini iğnenin yerleştirileceği dokunun etrafında tutar. İğnenin pozisyonu iki düzlemde (kranyokaudal ve 90° medyolateral) mamogramlarla doğrulanır ve gerekirse düzeltilir. İğne pozisyonunun doğruluğu gösterildikten sonra kontrast madde enjekte edilir veya iğnenin içinden bir tel yerleştirilir.

Delikli veya işaretli plak kullanılarak yapılan işaretlemede lezyonun pozisyonuna ve seçilen giriş şekline göre delikli veya kenarlarında sayılar olan fenestre kompresyon plağı kullanılarak kranyokaudal, kaudokranyal, medyolateral veya lateromediyal grafi alınır. İğne, delikli veya fenestre kompresyon plağının içinden plağa dik olarak batırılmalıdır. Hastanın memesi işaretleme plağı arasında kompresyonda iken ilk görüntü alınır. Bu grafide lezyon delik içinde görüntülenmelidir. Cilt üzerinde iğne girişinin yeri, lezyonun koordinatlarına göre seçilir. Lezyonun üzerindeki deri temizlenir ve iğne göğüs duvarına paralel olarak, ikinci ortogonal düzlemde hesaplanan derinlikten öteye ya da eğer bu derinlik ilk görüntüde tam olarak belirlenemiyorsa, olabildiğince derine batırılır. Bundan sonra ikinci ortogonal düzlemde mamogram alınır ve bu görüntüye göre gerekirse iğnenin derinliği ayarlanır. İğne doğru yere yerleştirildikten sonra tel bırakılır veya işaretleme solüsyon enjekte edilir. Hasta ameliyathaneye gönderilmeden önce iğnenin yerleşimi veya işaretleme solüsyonunun dağılımı iki düzlemde gösterilir. Bu metodun avantajı, pahalı cihazlara gereksinim duymaksızın çok az deneyimli personel tarafından bile kolayca uygulanabilmesidir. Yaklaşım göğüs duvarına paralel olduğu için de hastalarda

bir zaman pnömotoraks gelişmez. En önemli avantajı ise, delikli veya fenestre plak kullanımını gerektirmesidir.

Stereotaktik yöntem ile yapılan işaretlemelerde özel ortogonal düzlemde iğnenin derinliğini hesaplayabilmek kolay olmayıp deneyim ve titiz çalışmaya gerektirmektedir. Ayrıca bu yöntemde kullanılabilen doğruluk delikli kompresyon plağı kullanılarak yapılan işaretlemeye göre daha azdır. Aynı stereotaktik perkütan biyopsidekilerin aynıdır. İğnenin doğru yerde olduğu gösterildikten sonra işaretleyici tel konur ya da kontrast solüsyonu enjekte edilir.

Önce iğne aynı stereotaktik perkütan biyopside olduğu gibi yerleştirilir. Tel konduktan sonra, uygun pozisyon her zamanki stereotaktik görüntülerdeki gibi (+15° ve -15°) doğrulanır. Kompresyon bırakıldıktan sonra doğru tel pozisyonunu göstermek için ilk görüntüleme düzlemine dik diğer bir düzlemde doğrulanır. Bu önemlidir, çünkü özellikle dens memelerde doku elastisitesi iğnenin ucunun lezyonun üzerinde yer almasına neden olabilir ve bu stereotaktik olarak kolayca görülmeyebilir. Kompresyon emmedeki birkaç milimetrelilik bir pozisyon hatası, kompresyon kaldırıldıktan sonra büyük bir hataya (1-2cm) neden olabilir. Genellikle doku elastisitesinden kaynaklanan iğnenin yukarı doğru çıkmasını en aza indirmek için iğne hesaplanan hedef noktanın 3-6mm derinine yerleştirilmelidir. Bu doku elastisitesini kompanse eder ve kompresyon bırakılınca iğne genellikle istenilen yerde durur.

Ultrason Kılavuzluğunda İşaretleme:

Ultrason kılavuzluğunda işaretleme yapılabilmesi için lezyonun ultrason ile görülebilmesi gerekmektedir. Bu yöntemin mikrokalsifikasyonlarda kullanımı etkili olup daha çok fokal lezyonlarda kullanılmaktadır. Bu da mikrokalsifikasyonlarda kullanılamazlığı ancak fokal lezyonları işaretlemeye çok elverişli olduğu anlamına gelir. İşlem ultrason kılavuzluğunda perkütan biyopsi ile aynıdır. Spesimen veya doku biyopsisi yerine radyolog iğne ucundan işaretleyici tel koyar. Doğru iğne pozisyonunun sonografik olarak gösterilmesi kolaydır.

Ultrason kılavuzluğunda işaretlemenin diğer yöntemlere üstünlüğü, çok az zaman gerektirmesidir. Avantajı ise küçük veya preinvazif lezyonların görülmesinin belirsiz veya imkansız olmasıdır. Bunun yanında bazen lezyonu spesimen sonografisinde tanımlamak zor olabilir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme Eşliğinde İşaretleme:

Sadece MRG ile saptanan lezyonlar, kontrastlı MRG veya kontrastlı BT eşliğinde cerrahi öncesi

işaretlenmelidir. MRG'de saptanan bir lezyonun işaretlenmesi özel biyopsi koili kullanılmaksızın MRG ünitesinde veya BT cihazı ile yapılabilir ancak solunum hareketleri nedeniyle işaretlemenin doğruluğu ± 1 cm olmaktadır. Özel biyopsi veya işaretleme koilleri ile MRG kılavuzluğunda işaretleme sayesinde doğruluk oranı artmıştır.

Bilgisayarlı Tomografi Eşliğinde İşaretleme:

Kontrast madde verildikten sonra BT kılavuzluğunda işaretleme MRG ile saptanan, kontrastlı BT'de görülebilen, ancak konvansiyonel yöntemlerle izlenemeyen nonpalpabl lezyonların işaretlenmesinde kullanılır. Bu özel biyopsi koili olmaksızın MRG ile işaretlemeden daha hızlı ve kolaydır. Heride özel koiller kullanılarak yapılacak olan MRG eşliğinde işaretlemenin, yüksek radyasyon dozu ancak düşük doğruluğa sahip BT eşliğinde işaretlemenin yerini alması beklenmektedir.

Galaktografi Kılavuzluğunda İşaretleme:

Aynı şekilde, eğer bir lezyon sadece galaktografide görülebiliyorsa, lezyonun preoperatif işaretlenmesi için galaktografinin tekrarı gereklidir.

Galaktografi kılavuzluğunda işaretleme için değişik yöntemler mevcuttur.

1- Galaktografi sonrası kranyokaudal ve medyolateral düzlemlerde, galaktografik bulgular standart mamografik işaretleme teknikleri kullanılarak işaretlenebilir.

2- Sadece bir kanal tutulmuşsa, kanal galaktografik olarak görüntülenmeli ve cerrahi öncesi kontrast madde ve patent mavi karışımı kullanılarak işaretlenmelidir. Mavi boyanmış kanal, kontrast madde verilmesini takiben hemen eksizye edilmelidir.

3- Belirgin duktal ektazi varlığında laktiferöz kanalın kendisi mamografide veya sonografi ile görülebilir. Bu durumda kontrast madde kullanılmaksızın mamografi veya ultrason eşliğinde işaretleme mümkün olur.

Spesimen radyogramı işaretlemenin ve kalsifiye olan ve olmayan tüm lezyonların biyopsi işleminin önemli bir parçasıdır. Lezyonun ve işaretleme cihazının çıkarıldığından emin olunması için biyopsi spesimeninin görüntülenmesi gerekir (16,17). Spesimen radyogramları için magnifikasyon ve kompresyon kullanılır. Bunlar mamografi ünitesi ile veya düşük kVp tekniği (20-23kVp) kullanan özel spesimen radyografi makinası ile elde edilebilir. İdeal olarak spesimen radyogramı, işaretleme yapan radyolog tarafından incelenmelidir. Eğer tüm lezyon ya da işaretleme cihazı spesimende görülmüyorsa, cerrah haberdar edilmelidir ve daha fazla doku çıkarılmalıdır. Patolog da histolojik tanı için lezyonun yerini bilme ihtiyacı duyar.

Tüm meme biyopsileri, nadir görülmelerine karşın kanama, enfeksiyon ve vazovagal reaksiyon

gibi riskler taşır. Ayrıca ince iğne aspirasyonu, kalın iğne biyopsisi, iğne veya tel işaretlemesi, dikiş konması ve anestetik enjeksiyonu benign veya malign epitelin hedef lezyondan uzaktaki dokuya doğru yer değiştirmesine sebep olur (18). Yer değiştiren epitelin biyolojik önemi olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır, ancak bu histolojik yorumda güçlük çıkarılabilir. Örneğin yer değiştiren duktal karsinoma in situ hücreleri, infiltratif duktal karsinomu taklit edebilir.

Son 10 yıl içinde radyolojik görüntüleme eşliğinde yapılan meme biyopsilerindeki gelişmeler, tanıya ulaşmada büyük kolaylıklar sağlamıştır. Ancak tüm bu ilerlemelere rağmen, önümüzde yapılması gereken birçok çalışma bulunmaktadır. Yeni teknolojilerin doğruluk, güvenilirlik ve maliyet açısından araştırılması, değişik lezyonların biyopsi yöntemleri açısından protokollerin oluşturulması gereklidir. Bunun dışında yeni biyopsi tekniklerinin mamografik patern üzerine etkilerini, yanlış negatif oranlarını belirleme ve epitelyal yer değiştirmenin biyolojik etkilerini açığa çıkarmak için de uzun süreli takiplere ihtiyaç duyulmaktadır.

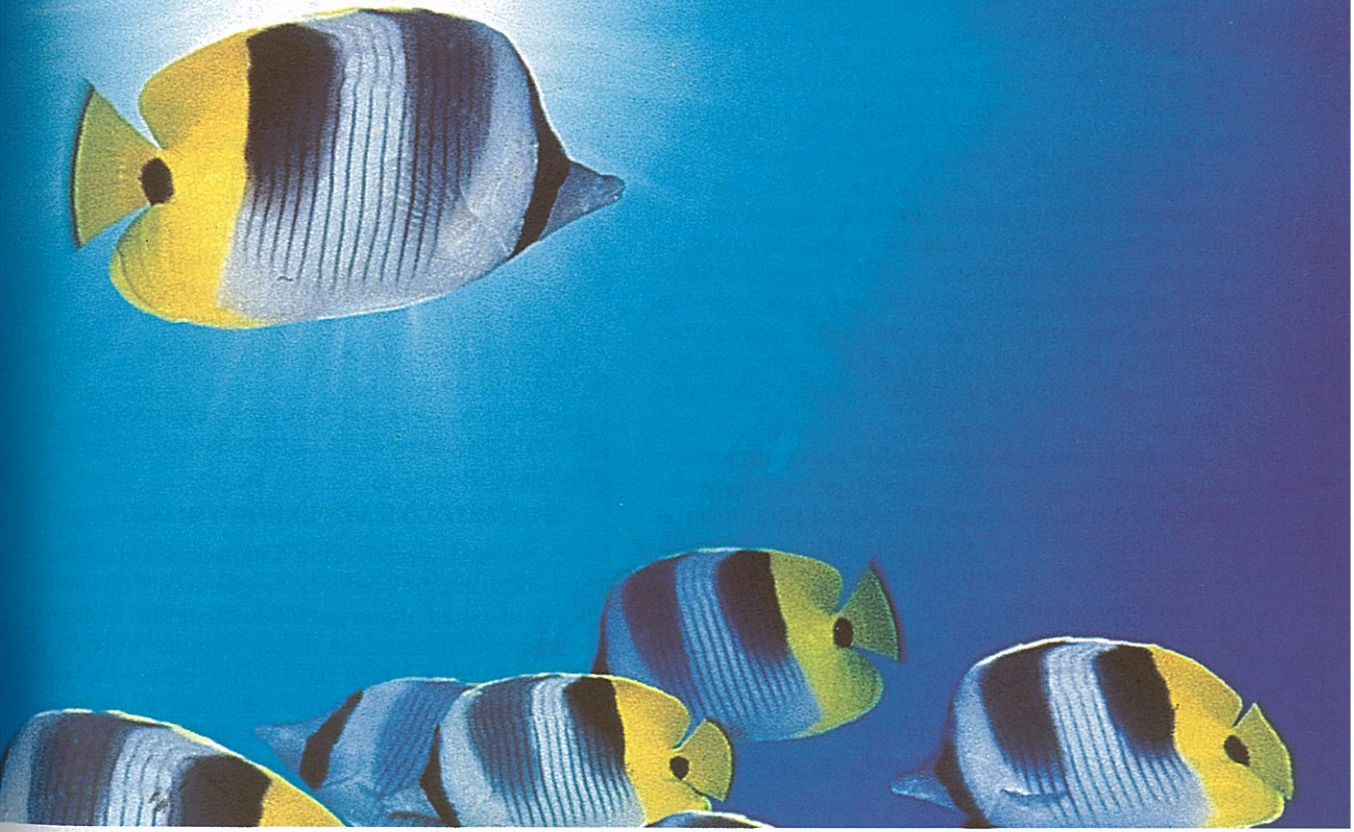
KAYNAKLAR

1. Heywang-Köbrunner SH, Hynnh AT, Viehweg P, Hanke W, Requart H, Paprosch I. Prototype breast coil for MR-guided needle localization. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18:876-81.
2. Orel SG, Schnall MD, Newman RW, Powell CM, Torosian MH, Rosato EF. MR imaging guided localization and biopsy of breast lesions: initial experience. *Radiology* 1994; 193:97-102.
3. Fisher U, Kopka L, Grabbe E. Magnetic resonance guided localization and biopsy of suspicious breast lesions. *Top Magn Reson Imaging* 1998; 9:44-59.
4. Kuhl C, Elevelt A, Leutner C, Gieseke J, Pakos E, Schild H. Interventional breast MR imaging: clinical use of a stereotactic localization and biopsy device. *Radiology* 1997; 204:667-75.
5. Heywang-Köbrunner SH, Heinig A, Pickuth D, Aberich T, Spielmann RP. Interventional MRI of the breast: Lesion localization and biopsy. *Eur Radiol* 2000; 10:36-45.
6. Heywang-Köbrunner SH, Heinig A, Schaumlöffel U et al. MR guided excisional and incisional biopsy of breast lesions. *Eur Radiol* 1999; 9:1656-65.
7. Brenner RJ, Fajardo L, Fisher PR et al. Percutaneous core biopsy of the breast: effect of operator experience and number of samples on diagnostic accuracy. *AJR* 1996; 166:341-6.
8. Liberman L, Evans WP, Dershaw DD et al. Specimen radiography of microcalcifications in stereotactic mammography core biopsy specimens. *Radiology* 1994; 190:223-5.
9. Liberman L, Dershaw DD, Glassman JR et al. Analysis of cancers not diagnosed at stereotactic core breast biopsy. *Radiology* 1997; 203:151-7.
10. Jackman RJ, Nowels KW, Rodriguez-Soto J et al. Stereotactic, automated, large-core needle biopsy of nonpalpable breast lesions: false negative and histologic underestimation rates after long-term follow-up. *Radiology* 1999; 210:799-805.
11. Elvecrog EL, Lechner MC, Nelson MT. Nonpalpable breast lesions: correlation of stereotactic large-core needle biopsy and surgical biopsy results. *Radiology* 1993; 188:4453-5.
12. Gisvold JJ, Goellner JR, Grant CS et al. Breast biopsy: a comparative study of stereotactically guided core and excisional techniques. *AJR* 1994; 162:815-20.
13. Liberman L, Dershaw DD, Rosen PP et al. Percutaneous removal of malignant lesions at stereotactic vacuum assisted biopsy. *Radiology* 1998; 206:711-5.
14. Jackman RJ, Burbank FH, Parker SH, et al. Accuracy of sampling microcalcifications by three stereotactic breast biopsy methods. *Radiology* 1997; 209:197-9.
15. Langois SLP, Carter ML. Carbon localization of impalpable mammographic abnormalities. *Australas Radiol* 1991; 35:237-41.
16. Stomper PC, Davis SP, Sonnenfeld MR, Meyer JE, Greenes RA, Eberlein TJ. Efficacy of specimen radiography of clinically occult noncalcified breast lesions. *AJR* 1998; 151:43-7.
17. D'Orsi CJ. Management of the breast specimens. *Radiology* 1995; 194:197-302.
18. Youngson BJ, Cranor M, Rosen PP. Epithelial displacement in surgical breast biopsies following needling procedures. *Am J Surg Pathol* 1994; 18:896-903.

Enfeksiyon tedavisinde orijinal bir çözüm...



Cefamezin®
IM/IV-IM sefazolin sodyum



ÜRÜN BİLGİSİ: Cefamezin 500 IM, ve 1000 IM, Enjektabl Flakon. **BİLEŞİMİ:** Her flakonda 500 veya 1000 mg sefazolin aktivitesine eşdeğer miktarda sefazolin sodyum, 2 veya 3 mL'lik her çözücü ampulde, enjeksiyonluk suda %0.5 sodyum hidroksit ve sodyum hidroksit, (pH: 5.0-7.0'ye ayarlayacak miktarda) bulunur. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER:** Yan-sentetik bir sefalosporin C türevidir. **ENDİKASYONLARI:** Septisemi ve subakut bakteriyel endokardit, solunum yolu enfeksiyonları, safra yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, kemik ve eklem enfeksiyonları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, kulak burun boğaz enfeksiyonları, ameliyat sonrası enfeksiyonlardan korunulması. **PRENATAL ENDİKASYONLARI:** Sefalosporin C türelerine ve amid grubu lokal anesteziyelere aşırı duyarlı olan hastalarda kullanılmamalıdır. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Cefamezin, ilaçlara karşı alerjisi olan hastalarda 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 kullanımı sırasında tedavi sonrasında diyare gelişen hastalarda psödomebranöz enterokolit olasılığı gözönünde bulundurulmalıdır. Sefazolin, başta kolit olmak üzere mide-barsak hastalığı öyküsü olan hastalarda diğer sefalosporin türevi ilaçlar gibi dikkatli kullanılmalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalara sefazolin çok yüksek dozlarda uygulanırsa konvülsiyonlar gelişebilir. Sefazolinin etkinliği ve güvenilirliği prematürler ve 1 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, toksik epidermal nekroliz. **Matolojik:** Nötropeni, lökopeni, trombositopeni ve direkt ve indirekt Coombs testinde pozitif reaksiyon. **Renal:** BUN düzeyinde geçici yükselmeler nadiren interstisyel nefrit ve diğer böbrek hastalıkları. **Hepatik:** Nadiren, AST, ALT ve bilirubin düzeyinde geçici yükselmeler, hepatit ve kolestatik sarılık. **Gastro-intestinal:** Psödomebranöz kolit, bulantı, kusma, iştahsızlık, mide krampı, diyare, oral kandidoz. **Yerel reaksiyonlar:** Enjeksiyon bölgesinde flebit bazen ağrı, kızamık, kızamıçık 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 olabilir. Glukoz testlerinde, Fehling ve Benedict reaktifleri ile yalancı pozitif reaksiyon verir. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Cefamezin 500 ve 1 g IM, sadece intramüsküler yoldan kullanılmaktadır. Cefamezin, erişkinlere genellikle günde 1 g 100 mg bolünmüş 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 şiddetteki bakteriyel 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, 4°C'de saklanabilir. **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. **Fiyatları:** 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.

Fujiwara Pharmaceutical Co., Ltd.
Osaka, Japan
Kürlemeden geliştirilmiştir.

Üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç

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

Eczacıbaşı

Gebelikte üriner sistem infeksiyonları

Dr. Ömrüm Uzun

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi Doçenti

Üriner sistem infeksiyonları, gebelikte en sık rastlanan tıbbi komplikasyondur. Üriner infeksiyon spektrumu asemptomatik bakteriüriden pyelonefrite dek değişir.

TANIMLAR:

Asemptomatik bakteriüri, yakınması olmayan bir hastada ardarda alınan iki orta akım idrar kültüründe aynı patojenin en az 10^5 koloni oluşturan birim /ml üremesi olarak tanımlanır. Kız çocuklarında bakteriüri prevalansı 1-3. sınıflarda %1.2 civarındadır, daha sonra her on yılda %1-2 artar. Asemptomatik bakteriüri insidansının gebelikte arttığına ilişkin veri yoktur.

Sistit, alt üriner sistem infeksiyonu semptomları olan bir hastada pozitif idrar kültürü ile karakterizedir. Bu semptomlar, sık idrara gitme ve dizürüdür. Gebe kadınların %1.3-3.4'ünde alt üriner sistemin semptomatik infeksiyonu izlenir.

Akut pyelonefrit ise ateş, üşüme-titreme, böğür ağrısı ve hassasiyeti, bulantı ve kusma gibi üst üriner sistem infeksiyonu belirtilerinin eşlik ettiği renal parankim inflamasyonudur. Akut pyelonefrite genellikle gebeliğin ikinci yarısında rastlanır.

GEBELİKTE ÜRİNER SİSTEMDEKİ FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER:

Gebelikte üreteral peristaltizm belirgin derecede azalarak üreterler ve renal pelvisin dilate olmasına yol açar. Bu değişiklikler gebeliğin 7. haftasında başlar ve doğuma kadar ilerler; 7. ve 8. aylarda uzun süreli tam atoni dönemleri izlenir. Oral kontraseptif alan kadınlarda gebeliktekinin benzer değişiklikler bildirilmiştir. Bu gözlemlere dayanarak, üriner sistemdeki değişikliklerin en azından bir kısmından hiperöstrojenizmin sorumlu olduğu ileri sürülmüştür.

Renal pelvis ve üreterlerin dilatasyonu sağda daha belirgindir: Sağ üreterin pelvise girdiği yerde

keskin bir açığı yapması, sağda yerleşmiş plasenta gibi faktörler bunda rol oynar. Uterusun sağ ovarian arter ve üretere dekstrorotasyonu ve solda sigmoid kolonun basıyı engelleyici etkisi de sorumlu olabilir. Üreterin longitudinal kaslarının (Waldeyer kılıfı) belirgin hipertrofisi pelvis girişinin altındadır ve alt 1/3 kısmın dilatasyonunu engeller, üst 2/3'lük bölgesi daha fazla dilate olur. Mesane tonusu da azalarak gebeliğin son dönemlerinde kapasitesi iki katına çıkar. Bu değişiklikler doğumdan 7 gün sonra %33, 1 ay sonra %66, ve 2 ay sonra %100 oranında düzelir.

Gebelikte idrar pH'sı artar; aminoasidüri ve glikozüri de bakterilerin çoğalması için uygun bir ortam yaratır.

EPİDEMİYOLOJİ VE MİKROBİYOLOJİ:

Gebelikte asemptomatik bakteriüri insidansı %4-7 arasında değişmektedir. Sosyoekonomik durumları yüksek olan kadınlarda gebelikte bakteriüri insidansı sosyoekonomik durumu düşük olanlara göre daha azdır. Bakteriüri sıklığı parite, yaş, cinsel aktivite, diabetes mellitus, orak hücre taşıyıcılığı ve geçmişte üriner infeksiyon öyküsü ile artar. Gelir düzeyi düşük olan 21 yaşın altındaki primiparlarda bakteriüri prevalansı %2 iken 35 yaş üzerindeki multipar kadınlarda bu oran %8-10'a yükselmektedir. Gebelik sırasında bakteriüri gelişen kadınların çoğunda ilk prenatal vizitte infeksiyon saptanır. Ancak gebe kadınların %1-1.5'inde ya da bakteriürisi olanların %20-40'ında daha sonraki trimesterlerde infeksiyon gelişir. Bir başka deyişle, gebeliğin geç dönemlerinde semptomatik pyelonefrit geçiren kadınların %75'inde daha önceden asemptomatik bakteriüri söz konusudur. Geç dönemde üreterlerin dilatasyonu mesanedeki bakterilerin üst üriner sisteme ulaşmasını sağlar. Stenqvist ve ark.nın 3254 gebe kadını izlediği çalışmada bakteriüri insidansının gebelik süresiyle

doğru orantılı olduğu (12. gebelik haftasında %0.8, gebeliğin sonunda %1.93), 16. haftada bakteriüri için tek bir taramanın en uygun zaman olduğu gösterilmiştir.

Gebelerde üriner sistem infeksiyonlarının mikrobiyolojisi gebe olmayan kadınlara benzer. Rutin idrar kültürlerinde üretilen organizmaların çoğu Escherichia coli, Klebsiella-Enterobacter grubu, Proteus mirabilis gibi koliform bakterilerdir. Staphylococcus saprophyticus ve diğer koagülaz-negatif stafilokoklara gebelikte az sayıda rastlanmasına karşın üriner sistem infeksiyonlarında ve taş oluşumu gibi komplikasyonların gelişmesinde önemli rolleri olduğu anlaşılmıştır. Gebe kadınların %10-15'inin mesane idrarında saptanan Ureaplasma urealyticum ve Gardnerella vaginalis'in patojenik rolü ise bilinmemektedir.

GEBELİK BAKTERİÜRİSİNİN ANLAMI:

Gebelikte akut pyelonefrit ile prematür doğum arasındaki ilişki uzun yıllardır bilinmektedir; %20-50'ye ulaşan prematürite oranı bildirilmiştir. Genel olarak, prematürite ve düşük doğum ağırlığıyla asemptomatik bakteriüri arasındaki ilişki kabul edilmekle birlikte, asemptomatik bakteriürinin prematürite nedeni olduğu sonucu çıkarılmamalıdır. Araştırmalarda asemptomatik bakteriürinin ortadan kaldırılmasıyla prematüritenin azaldığı gösterilememiştir. Asemptomatik bakteriüri ile hipertansiyon gelişimi arasında da ilişki olup olmadığı bilinmemektedir.

Bakteriüri ile prematürite arasındaki ilişki kesin olmamakla birlikte, asemptomatik bakteriürlü gebe kadında daha sonradan akut pyelonefrit gelişme riskinin yüksek olduğu tartışma götürmez bir gerçektir. Eldeki veriler, akut pyelonefrit olgularının %75'inin erken gebelikte asemptomatik bakteriürinin tedavisiyle önlenebileceğini göstermektedir. Bakteriürinin tedaviye yanıt vermediği durumlarda semptomatik infeksiyon gelişme riski en yüksektir.

AKUT PYELONEFRİTİN KOMPLİKASYONLARI:

Maternal Komplikasyonlar:

Renal komplikasyonlar: Üriner sistem infeksiyonları ile böbrek fonksiyonlarında değişiklikler olmaktadır. Asemptomatik bakteriüri sırasında %45'e ulaşan oranda idrar konsantrasyon yeteneğinde bozulma izlenmiştir; bu durum uygun antibiyotik tedavisiyle düzelmektedir. Gebelikteki bakteriüri tedavi edilmezse doğumdan sonra en az 1 yıl süreyle hastaların %35-80'inde persistan bakteriüri saptanır. Tedaviyle bile doğum sonrası bakteriüri riski %20-30'dur. Tedavi edilmeyen gebe kadınlarda doğumdan 3 ay-1 yıl sonra kreatinin

klirenslerinin 80 ml/dk.nın altında olduğu gösterilmiştir. Gebelikte bakteriürisi olan hastaların postpartum intravenöz pyelografi ile incelemesinde %10-30 oranında "kronik pyelonefritik" değişiklikler veya diğer bozukluklar saptanmaktadır. Bu durum özellikle bakteriürinin tedavisinin güç olduğu olgularda belirgindir. Ancak bu değişikliklerin gebelik sırasında oluştuğunu kabul etmek de doğru değildir. Daha akla yatkın gelen açıklama, bu anomalilerin gebelik öncesine dayandığı, bu nedenle de bakteriürinin sık görüldüğü ve tedaviye yanıtın güç olduğudur. Gebelik bakteriürisinin tedavisinin uzun dönemde böbrek fonksiyonları üzerine bir etkisi olmadığı saptanmıştır.

Sepsis ve septik şok: Akut pyelonefrit sonucu septik şok %1.3-3 oranında gözlemlenmektedir. Septik şok gelişen hastaların yaklaşık %15-20'sinde bakteremi de söz konusudur. Bakteremi tedavisindeki gecikme, septik şok ve erişkin solunum yetmezliği sendromu (ARDS) gibi komplikasyonların gelişme riskini artırır. Tüm çabalara karşın devam eden bakteremi durumunda perinefritik veya intrarenal abse, pyonefroz gibi komplikasyonlar düşünülmelidir.

Solunum yetmezliği: Gebelerde pyelonefrite bağlı solunum yetmezliğine daha sık rastlanmaktadır. Bu durum, kanıtlanmamakla birlikte, dolaşımdaki endotoksinlere bağlı organ harabiyetine duyarlılığın gebelikte daha yüksek olmasına bağlanmaktadır.

Fetal Komplikasyonlar:

Prematürite: Bakteriüri ve preterm eylem arasındaki ilişkiyi gösteren kesin veriler olmamasına karşın, pyelonefrit ile erken eylem ve doğum arasındaki ilişki uzun süredir bilinmektedir. Bunu açıklamak için iki varsayım ileri sürülmüştür. Birincisine göre, endotoksin prostaglandin yolu üzerinden myometrial kontraktileteyi uyarabilir; bu teori kobaylarda oluşturulan deneysel modelde kanıtlanmıştır. E. coli ve diğer gram-negatif bakterilerin çoğunun fosfolipaz A2 oluşturduğu bilinmektedir. Fosfolipaz A2, araşidonik asit esterlerinden PGE2 ve F2 yapımına neden olarak erken eylemi başlatabilir. Bu mekanizmanın amnionitiste geçerli olduğu bilinmektedir; ancak üriner sistemden amniotik sıvıya bakteri yayılımı, böylelikle amnionitis gelişimi söz konusu olabilir. İkinci varsayımına göre ise bakteriyel infeksiyon ve endotoksinler uterus ve plasentanın damar yapısını etkilemektedir. Endotoksin injekte edilen farelerde desidua basalisin kompakt tabakasında yaygın kanama ve plasental lakünelarda belirgin konjesyon izlenmiştir.

DE-NOL®

Kolloidal bizmut subsitrat



FORMÜLÜ: Her tablette, Kolloidal bizmut subsitrat 300 mg (120 mg Bi_2O_3 eşdeğeridir). Literatürde etken madde, çoğunlukla koordinasyon bileşiği olarak tripotasyum distrato-bizmutat (TDB) adıyla geçmektedir. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** De-Nol tabletin yutulmasından sonra midede gastrik asidin etkisiyle bizmut içeren bir çökeltinin oluştuğu gösterilmiştir. Bu çökelti özellikle ülser bölgesinin üzerine sıkıca bağlanmaktadır. Mide ve duodenum ülseri olan hastaların tedavisinde De-Nol'un yüksek orandaki iyileştirici etkinliği klinik araştırmalarla kanıtlanmıştır. De-nol'un antibakteriyel etkisi, mide mukozasındaki enfeksiyonların iyileşmesini sağlar. **ENDİKASYONLARI:** Mide ve duodenum ülserleri, gastrit ve mide mukozasındaki bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. **KONTRENDİKASYONLARI:** De-nol'un antibakteriyel etkisi, mide mukozasındaki enfeksiyonların iyileşmesini sağlar. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** De-Nol alımından yarım saat önce ve yarım saat sonra antiasit ilaçlar ve süt alınmamalıdır. Çünkü ülser üzerindeki koruyucu tabakanın oluşumu için gastrik asit gereklidir. Tedavi sırasında alkol alınmamalıdır. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Bizmut sülfid oluşumu nedeniyle dışkı siyah renkte olabilir. Dilde esmerleşme, bulantı ve kusma görülebilir. Bu yan etkiler, tehlikeli değildir ve tedavinin bitiminden sonra kaybolur. **BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZU İZLENİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞMELER:** Tedavi sırasında diğer bizmutlu bileşimlerin kullanımı ya da alkol alınması tavsiye edilmez. Birlikte kullanıldığında tetrasiklinlerin etkisini inhibe eder. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Aç karnına günde defa 2 tablet sabah kahvaltısından yarım saat önce ve 2 tablet akşam yemeginden yarım saat önce veya aç karnına günde 4 kez birer tablet alınmalıdır. Bu durumda, tabletler 3 ana öğünden yarım saat önce veya yarım saat sonra, yemeden önce alınmalıdır. Tabletler su ile yutulmalıdır. Tedavi 4-8 hafta sürer. Bu süreden sonra, 8 hafta boyunca De-Nol ya da diğer bizmut bileşikleri kullanılmamalıdır. Daha sonra eğer gerekirse 4-8 haftalık ikinci bir tedavi uygulanabilir. Hasta belirti olmadan öğünde yemek yemese bile De-Nol tableti almamalıdır. Ağrılar azalsa dahi, doktorun önerdiği miktar ve süre değiştirilmemelidir. **DOZ AŞIMI HALİNDE ALINACAK TEDBİRLER:** Doktor tarafından belirlenir. Doz aşımı halinde spesifik bir antidotu yoktur. Bu durumda destekleyici tedavi uygulanır. **SAKLAMA KOŞULLARI:** De-Nol oda ısısında, kuru bir yerde saklanmalıdır. Doktora danışmadan kullanılmamalıdır. Çocukların ulaşamayacakları yerlerde ve ambalajında saklayınız. **TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI:** De-Nol Yutma Tableti: 60 tabletlik ambalajlarda. Gist-Brocades, Hollanda lisansı ile üretilmektedir. PERAKENDE SATIŞ FİYATI(PSF) KDV'li: 5.828.000 TL. Reçete ile satılır. © Tescilli 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

Cefizox[®] IM/IV-IM

seftizoksım sodyum

ENFEKSİYON TEDAVİSİNDE DESTEĞİNİZ TAM OLMALI



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'i 5.0-7.0'ye ayarlanacak miktarda) bulunur. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** Intramüsküler yoldan kullanılmak üzere hazırlanmış, steril, apirojen, yarı sentetik, geniş spektrumlu, beta-laktamaz enzimlerine karşı, sefalosporin grubundan bir antibiyotiktir. **ENDİKASYONLARI:** Alt solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, gonore, karın-ici enfeksiyonlar, septisemi, derinin yüzeysel ve derin enfeksiyonları, kemik ve eklemler enfeksiyonları, menenjit. **KONTRENDİKASYONLARI:** Cefizox[®] 500 mg ve 1 g IM, sefalosporin türü antibiyotiklere ve lokal anesteziyelere aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Cefizox[®] 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 miktarda kullanılmamalıdır. Herhangi bir maddeye ve özellikle ilaçlara alerjik olan hastalara antibiyotik verilirken dikkatli olunmalıdır. Akut aşırı duyarlılık reaksiyonlarında adrenalini uygulamalı ve diğer acil önlemlere başvurulmalıdır. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Cefizox[®] IM, düşük konsantrasyonlarda anne sütü yoluyla atılır. Emziren kadına Cefizox[®] IM, uygulanırken dikkat gösterilmelidir. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Genelde iyi tolere edilir. %5'den düşük olmak üzere kızartı, bulantı, diare, 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 mg/kg vücut ağırlığına kadar 4-6 saatte uygulanır. **İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER:** Diğer sefalosporinler ve aminoglikozitlerle birlikte kullanıldığında nefrotoksik reaksiyonlar bildirilmiştir. **SAKLAMA KOŞULLARI:** Cefizox[®] IM, aşırı ısıktan korunmalı ve 30°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Sulandırıldıktan sonra hemen kullanılmamalıdır. Ancak hemen kullanmak mümkün değilse oda sıcaklığında 12 saat, buzdolabında (2°C-8°C) 48 saat saklanabilir. **TİCARİ BİLGİLER:** Cefizox[®] 500 mg IV/IM, Enjektabl Flakon: 500 mg seftizoksım aktivitesine eşdeğer miktarda steril, apirojen sodyum içeren 1 flakon ile 3 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 2 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 3 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 2 mL enjeksiyonluk su 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[®] 1 g 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.

Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

Osaka, Japan

İstanbul'dan getirilmiştir.

İlaç sahibi ve üretimi

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.

İlaç Eczacıbaşı

TANI:

Üriner sistem infeksiyonunun tanısı, mesane veya üst üriner trakttan üropatojenin gösterilmesiyle konur. Piüri üriner sistem infeksiyonunu düşündürmekle birlikte tanısız değildir. Santrifüj edilmemiş idrarın Gram boyasının mikroskopik incelemesinde bakteri görülürse ya da her büyük büyütme alanında 50'den fazla lökosit saptanırsa kültür sonucu beklenmeden tanı konabilir. İdrar kültürü için örneğin uygun temizlikten sonra orta akım idrarı olarak alınması pratikte en sık başvurulan yöntemdir. Alınan örnekler ya hemen laboratuvara iletilmeli ya da buzdolabında saklanmalıdır. İki saatten uzun süren gecikme ile bakteri sayısı hızla artar.

Asemptomatik kadınlarda orta akım idrarı örneğinde 10^5 bakteri üremesi anlamlı bakteriürüdür. Bu hastada gerçek bakteriüri olasılığı %80'dir. İki veya daha fazla örnekte aynı organizmaya rastlanırsa gerçek bakteriüri olasılığı %95'i aşmaktadır.

İdrar kültüründe daha az sayıda bakteri üremesi durumunda yorum güçtür. Asemptomatik ve tedavi almamış bir hastada 10^4 'den az üreme olduğunda tekrarlanan kültürün steril olma olasılığı %98'dir. Ancak örnek kateterizasyonla alınmışsa 10^4 - 10^5 bakteri üremesi %50 gerçek bakteriüri anlamına gelir.

İdrar kültüründe daha az sayıda gram-pozitif veya zor üreyen bakterilerin bulunması semptomatik hastalarda genellikle gerçek bakteriüri olarak kabul edilir. Gebe kadınlarda 10^2 - 10^4 üremenin önemi bilinmemektedir. Orta akım idrarında bu düzeyde bir üreme olması, kontaminasyon olasılığını akla getirmelidir.

Alt ve üst üriner sistem infeksiyonunun ayırıcı tanısında semptomlar önemlidir. Sık idrara çıkma, dizüri gibi alt üriner sistem infeksiyonu semptomlarına ateş, üşüme-titrete, böğür ağrısı ve hassasiyeti, bulantı ve kusma gibi üst üriner sistem infeksiyonu belirtileri eşlik ediyorsa pyelonefrit düşünülmelidir. Laboratuvarında ayırıcı tanıda mesane yıkama ve üreteral kateterizasyon gibi doğrudan ya da floresan antikor kaplı bakteri aranması, beta-glukuronidaz atılımı gibi dolaylı yöntemlere başvurulabilir. Floresan antikor-kaplı bakteri aranması kolay uygulanan invaziv olmayan bir yöntemdir. Mesane veya üretrada bulunan bakteriler antikorla kaplı değildir. Pozitif test parankim infeksiyonunu düşündürür, ama pyelonefrit semptomları olan hastaların yaklaşık %30'unda negatif sonuç alınabileceği de dikkate alınmalıdır. Bu durum 24 saatten kısa süreli infeksiyonlarda daha sıktır.

GEBELİKTE ASEPTOMATİK BAKTERİÜRİ TARAMASI:

Asemptomatik bakteriüri hastaların önemli bir yüzdesinde daha sonraki dönemlerde semptomatik pyelonefrit gelişmesi ve bunun hem anne hem de fetus üzerindeki ciddi etkilerinden dolayı gebelik sırasında bakteriürinin taranması ve saptanan olguların tedavisini önermek akılcı bir yaklaşımdır. Ancak bütün gebe kadınları taramanın maliyeti ve antibiyotik tedavisinin anne ve fetusa getireceği riskler dikkate alınıp en uygun tarama programı oluşturulmalıdır. Hesaplamalar yapıldığında semptomatik infeksiyon gelişen gebe kadınların sadece %40-%70'i taramalarla saptanabileceği ortaya çıkmaktadır.

Bütün bu olumlu ve olumsuz yönleri göz önüne alındığında, tüm gebe kadınlarda özellikle 16. haftada idrar kültürü yapılması genelde kabul edilen bir yaklaşımdır.

TEDAVİ:**Akut pyelonefrit:**

Pyelonefritin maternal ve fetal komplikasyonlarından dolayı bu infeksiyonun hemen tedavisine başlanmalıdır. Hasta hastaneye yatırılmalı, idrar miktarına göre hidrasyonu düzenlenmelidir. Şok şüphesinde invaziv hemodinamik monitorizasyon gerekir. Antibiyotik tedavisine başlanmadan önce idrar kültürü yapılmalıdır. Ancak başlangıç tedavisi çoğu olguda empiriktir, idrar örneğinin Gram boyaması bu yönden yardımcıdır.

Gram boyalı preparatta gram-pozitif zincir yapan koklar saptanırsa enterokoklara yönelik olarak ampisilin uygun bir seçenektir. Gram-negatif basiller görülmesi durumunda ikinci veya üçüncü jenerasyon bir sefalosporin (sefuroksim, seftriakson, seftizoksim, vd.), beta-laktamaz inhibitörlü bir beta-laktam (ampisilin-sulbaktam, amoksisilin-klavulonat) seçilebilir. Aminoglikozidler uzun yıllardır gebelik pyelonefritlerinin tedavisinde kullanılmıştır. Aminoglikozid antibiyotiklerin renal toksisite açısından yakından izlenmesi gerekir. Sülfonamidlerin olası teratojenik etkileri nedeniyle birinci trimesterde, yenidoğanda hiperbilirubinemi ve kern ikterusa yol açması nedeniyle de üçüncü trimesterde kullanımı sakıncalıdır.

Tedavinin 2. veya 3. gününde alınan kontrol idrar kültürlerinde üreme olması genellikle dirençli bir mikroorganizmanın göstergesidir. Ancak bakteri kullanılan antibiyotiğe duyarlı olduğu halde semptomatik başarısızlık izlenmesi, obstrüktif üropatiyi akla getirmelidir, bu yönde incelemeler yapılmalıdır. Hasta semptomatik olmadığı halde bakteriüri devam ederse tedavinin değiştirilmesi gerekir.

Asemptomatik Bakteriüri:

Anlamli bakteriürisi olan bütün gebe hastaların uygun antibiyotikle tedavisi gerekir. Tedavinin amacı, gebelik boyunca idrarın steril kalması, böylelikle gebelikte üriner sistem infeksiyonunun yol açabileceği komplikasyonların önlenmesidir. Yedi gün süreli antibiyotik tedavisi hastaların %70-80'inde bakteriüriyi ortadan kaldırır. Tedavi başarısızlığı, renal infeksiyonu veya üriner sistemde radyolojik anomalisi olan hastalarda söz konusudur. Tek doz veya üç-günlük tedavinin yerini araştıran çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır. Genel olarak, tek-doz tedavi sonuçları standart tedaviden daha kötüdür, ama üç-günlük tedavi gelecekte uygun bir seçenek olabilir.

Tedavi bitiminden 1-2 hafta sonra ve aylık aralarla idrar kültürleri alınmalıdır. Bakteriüri tekrarlırsa relaps veya reinfeksiyon için tedavi uygulanmalıdır. Gebelik sırasında sık tekrarlayan ataklar varsa postpartum dönemde radyolojik inceleme gereklidir.

KAYNAKLAR:

1. Adelson MD, Graves WL, Osborne NG. Treatment of urinary tract infections in pregnancy using single versus 10-day dosing. *J Natl Med Assoc* 1992;73-5.
2. Andriole VT, Patterson TF. Epidemiology, natural history, and management of urinary tract infections in pregnancy. *Med Clin North Am* 1991;75:359-73.
3. Cunningham FG, Leveno KJ, Hankins GDV, et al. Respiratory insufficiency associated with pyelonephritis during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1984;63:121-5.
4. Golan A, Wexler S, Amit A, et al. Asymptomatic bacteriuria in normal and high-risk pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989;33:101-8.
5. Krieger JN. Complications and treatment of urinary tract infections during pregnancy. *Urol Clin North Am* 1986;13:685-93.
6. Martens MG. Pyelonephritis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1989;16:305-15.
7. Patterson TF, Andriole VT. Bacteriuria in pregnancy. *Infect Dis Clin North Am* 1987;1:807-22.
8. Patterson TF, Andriole VT. Detection, significance and therapy of bacteriuria in pregnancy. Update in the managed care era. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:595-608.
9. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R ed. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4th ed. Churchill Livingstone Inc., New York, NY, 1995, pp. 662-90.

Böbrek hastalıklarında apoptozisin rolü

Dr. Şafak Güçer¹, Dr. Keriman Tınaztepe²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Pediyatri Anabilim Dalı, Patoloji Ünitesi Pediyatri Doçenti¹, Emekli Pediyatri Profesörü ve Pediyatrik Patolojist²

Son otuz yılda histopatoloji genetik ve moleküler biyolojide yoğun araştırmalar bütün hayvansal hücrelerin kendilerini öldürecek bir genetik düzeneğe sahip olduğunu ortaya koymuştur. Normal koşullar altında zedelenmiş veya yaşlanmış hücreler organizmanın hücre sel homostazının sağlanması için apoptozis olarak adlandırılan iltihabi olmayan ve enerji gerektiren bir tür hücre ölümü ile kendilerini feda ederler (1-3). Bu ölüm şekli ilk kez, Kerr ve arkadaşları(3) tarafından Latince sonbaharda ağaçlardan veya çiçekten kuruyan yaprakların

düşmesini anlatan 'apoptosis' sözcüğü ile adlandırılmıştır. Apoptozis programlanmış hücre ölümüdür ve embriyogenesis, immün repertuarın gelişimi ve iltihabi olayların rezolusyonu gibi birbirinden farklı birçok süreçte istenmeyen hücrelerin eliminasyonu için gerekli bir olaydır. Yine, apoptozis ve hücrelerin ortadan kaldırılması arasındaki bir denge de organizmanın iltihabi olaylardan veya otoreaktiviteden korunması için önemlidir(1).

Moleküler Patoloji için kullanılan kısaltmalar :

TUNEL	Terminal deoxynucleotidyl transferase (Tdt)-mediated dUTP-biotin nick end-labeling
CED	Caenorhabditis Elegans isimli nematodda keşfedilen ölüm kontrol genleri
CED-3 and 4	Apoptozisi destekleyen genler(İnsanda Caspase homologu)
CED-9	Apoptozisi inhibe eden genler(İnsanda Bcl-2 homologu)
Apaf-1	Apoptotik proteaz aktive edici faktör-1
TNF	Tümör nekroz faktörü
Fas	TNF ailesinden Apo-1 veya CD95 olarak da bilinmektedir. 45kd ağırlığında tip 1 glikolize transmembran reseptörü
Fas-ligand	Apoptozisi uyaran 40kd'luk tip 2 transmembran proteini .
c-myc	Bir proto-onkogen (myelocytoma oncogene)
Bcl-2	Anti-apoptotik protein İlk defa insan 'B-cell lymphoma'larında bulunmuştur.
Bad	Bcl-2 promoting apoptosis'in bir üyesi
Bax	Bcl-2 promoting apoptosis'in bir üyesi
Bcl-X_L	Bcl-2 inhibiting apoptosis'in bir üyesi
ATP	Adenozin trifosfat
PCNA	Proliferating cell nuclear antigen
iNOS	'Inducible' nitrik oksit sentaz
NO	nitrik oksit
Thy-1	anti-timosit 1 antijeni (sıçanlarda glomerül mesangial hücre membranında benzer bir antijen vardır)

Bir nematodun öyküsü: apoptozisin moleküler yönlerinin anlaşılmasında bir rehber

Caenorhabditis elegans isimli nematod üzerinde, 1990'ın ilk yıllarında yapılan ayrıntılı çalışmalar, apoptozisin genetik ve moleküler mekanizmalarının anlaşılmasında oldukça yardımcı olmuştur(3). Bu organizmada, bulunan 1090 hücreden tam olarak 131 tanesi apoptozis ile ölür ve geriye kalan 959 hücre erişkin nematodu oluşturur(4,5). Caenorhabditis elegans ile ilgili çalışmalar apoptozisin birbirini izleyen dört evresi olduğunu göstermiştir :

- 1- Hücreyi intihara götüren hücre içi veya hücre dışı uyarılma
- 2- Hücre içi proteazların aktivasyonu ile hücrelerin öldürülmesi
- 3- Apoptotik hücrelerin diğer hücreler tarafından ortadan kaldırılması
- 4- Apoptotik hücre parçacıklarının lizozomlar içinde yıkımı(5).

Bu aşamalar C.elegans'da CED ('for cell death abnormal') genleri ile kontrol edilir ve bu genler nematodlardan insanlara kadar geniş bir yelpazede hayvansal evrimleşme boyunca oldukça korunmuştur. CED-3 ve CED-4 genlerinin ürünleri apoptozis için gerekli iken CED-9, CED-3 ve CED-4 genlerini inhibe ederek apoptozise engel olur. CED-3 bir sistein içeren aspartil proteaz, bir kaspaz'dır(caspase). Bu enzim, DNA tamir enzimleri, çekirdek zarı komponentleri ve apoptotik hücredeki DNA'nın yıkımından sorumlu endonükleazlar gibi birçok hücre proteinini aktive eder. CED-3 memeli

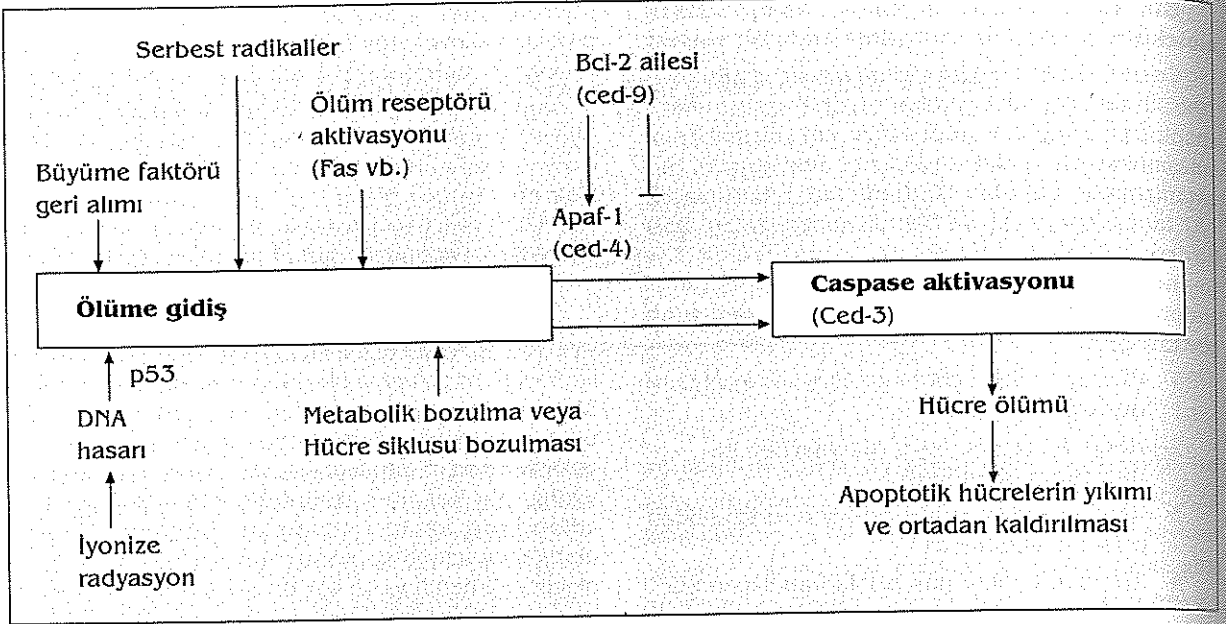
hücrelerinde 'caspase'lar ile, CED-4, apoptozis proteaz'ı aktive eden faktör-1 (Apaf-1) ile, CED-9 ise apoptozisi önleyen Bcl-2 ailesi ile homolog'dur(4).

Apoptozisin kontrolünde birçok mekanizma rol oynar. Temel ölüm sinyalleri Fas, Fas ligand, TNF, c-myc ve ana ölüm destekleyici proteinleri **Bad** ve **Bax**'dır (Tablo1, Şekil 1). Diğer taraftan Bcl-2, Fas/APO-1 ilişkili apoptozisi inhibe ederek apoptozisin kontrolüne katkıda bulunan bir hücre içi inhibitör proteindir.

Apoptozis, hücre sitoplazmasının yoğunlaşması ve çekirdeğin piknozu ile karakterli hücre büzülmesi ile başlar, sitoplazma membranı bozulmadan kalır. Bir sonraki evrede, çekirdek parçalanması olur(4-6). Son evrede içinde birçok sağlam organel ve çekirdek parçalarını içeren membranlı veziküllere ayrılır. Bu hücreler apoptotik cisimcikler olarak adlandırılır ve bu oluşumlar, hücrenin zararlı olabilecek içeriğinin kontrolsüz salınımının neden olabileceği herhangi bir iltihabi reaksiyonu uyarmadan komşu hücreler veya makrofajlar tarafından fagosite edilir. Çekirdeğin parçalanması, özellikle spesifik bir endonükleaz (CAD-caspase- activated deoxyribonuclease) tarafından yapılır. Bu enzimler, birçok hücre içi hedefleri etkileyerek DNA'nın özel bir şekilde parçalanmasına ve bir fosfatidil serin'i ortaya çıkaran plazma membran değişikliklerine neden olur. Apoptotik süreç, bir kere başladıktan sonra hızla ilerler. Bununla beraber, apoptotik hücrelerin komşu hücreler ve makrofajlar tarafından 1-6 saat içinde ortadan kaldırılması nedeniyle dokularda yalnızca birkaç örnek görülebilir. Bu hücreler, ışık mikroskopunda koyu piknotik

TABLO 1. Memelilerde apoptozisi kontrol eden genler

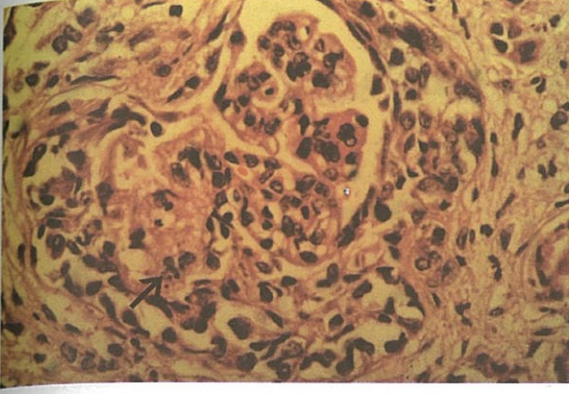
Apoptotik ölüme götüren sinyaller.....	c-myc(myelocytoma oncogene) Fas (APO-1, CD-95) Tümör nekrozis faktör (TNF, Fas ligand, vs.) Hİd p53 (Tümör süpressör geni) E1A/E1B
Ölümü uyaran genler	Bad Bax Bak(Bcl-2 homoloğu) Bcl-X _s
Sistin proteazlar..... (Caspases)	Ced-3, ced-4 (Caenorhabditis elegans genleri)
Anti-apoptotik genler	Bcl-2 (B- hücreli folliküler lenfoma, ced-9) Bcl-X _l



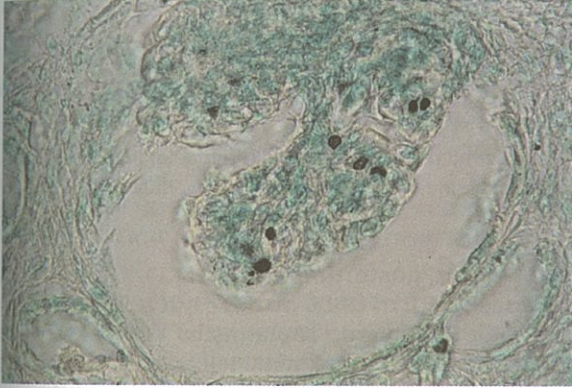
Şekil 1: Memeli hücrelerinde apoptotik programın basitleştirilmiş şeması (5).

TABLO 2. Apoptozis ve nekrozun karşılaştırılması

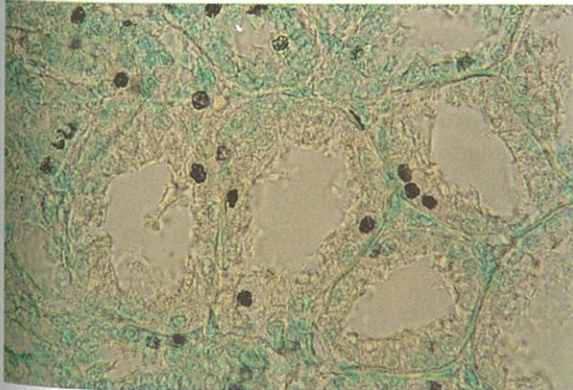
Önemli özellikler	Apoptozis	Nekroz
Yol açan nedenler	ATP yoksunluğu olmayan fizyolojik ve patolojik durumlar	ATP yoksunluğu olan Ağır hipoksi, toksinler, vb.
Biyokimyasal		
ATP gereksinimi	Evet	Hayır
DNA	185 baz çifti içeren internukleozomal bölünme	Rasgele
Protein	Caspase aktivasyonu	Özgün olmayan yıkım
Substratlar	Özgün substratlar	Özgün olmayan hidroliz
Histoloji		
Hücre	Kromatin yoğunlaşması, tek tek hücre ölümü, apoptotik cisimcikler	Hücre şişmesi, toplu hücre ölümü çekirdek parçalanması
Organeller	Sağlam	Zedelenmiş
Mitokondria	Şişme, sitokrom-C salınımı	ATP'den yoksun, şiş, parçalanmış
Sitoplazma membranı	Sağlam, vezikülleşme	Bozulma, geçirgenlik artışı
Ölü hücrelerin temizlenmesi	Komşu hücreler	Bölgeye gelen fagositler
Doku reaksiyonu	Hafif veya hiç yok	İltihaplanma



Resim 1: Kalıtsal C1q eksikliği olan ve lupus nefriti geliştiren bir vakada glomerülde segmentten segmente değişen endokapiller proliferasyon, apoptozis (kalın ok), fokal karyoreksis (ok) ve sirküler epitelyal kresent vardır. Kresent, Bowman kapsül aralığını büyük oranda doldurmuştur ve yer yer yalancı tübül formasyonu oluşturmuştur (HE x400).



Resim 2: C1q eksikliği olan vakada glomerüler yumakta hücre membranları iyi bir şekilde korunmuş ve TUNEL yöntemi ile saptanan apoptotik hücreler (siyah renkli) görülmektedir. Arka planda silüet görümlü kresentik glomerüle dikkat ediniz (x640).



Resim 3: Aynı vakanın tübüllerinde TUNEL yöntemi saptanan çok sayıda apoptotik tübül hücreleri (x400).

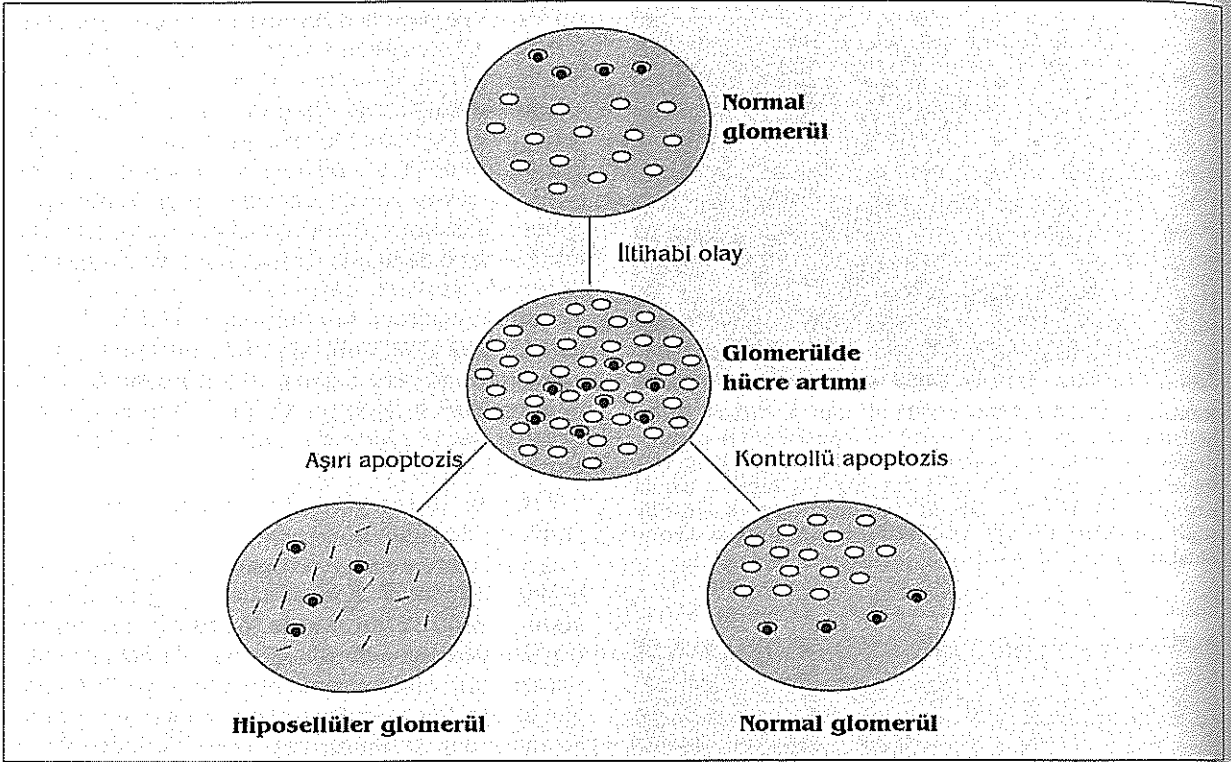
çekirdekli ve çoğu kez etrafı şeffaf bir daire ile çevrili büzülmüş ('shrunken') olarak görülürler (Resim 1). Bu bir enerji gerektiren süreçtir. Enerji gereksinimi apoptozis nekrozdan ayırmaktadır. ATP'nin hücre içi düzeyleri de hücre ölümünün şeklini belirlemektedir(5). Deneysel çalışmalarda, ATP bulunan ortamlarda seçilen hücre ölüm şekli apoptozis olurken, ATP yoksunluğu olan ortamlarda hücre ölümü daha çok nekroz şeklinde olmaktadır. Deneysel verilere dayanarak, apoptozisin son evresinde çekirdek kondensasyonu ve DNA yıkımı için glikoliz ve mitokondrial solunum ile ATP sağlanmasının gerekli olduğu ileri sürülmüştür. ATP, apoptozisin geç dönemlerinde harekete geçen dazi özel kaspaz'ların aktivasyonunda da önemli bir etmendir(3-6).

Nekroz birçok yönleri ile apoptozisten ayrılır. (Tablo 2) Örneğin, hücre zarları, apoptotik süreçte sağlam kalırken, zarın bütünlüğünün bozulması ve geçirgenliğin artışı sonucunda ortaya çıkan hücresel şişme, nekroz sırasında görülen en önemli değişikliklerden biridir(4). Hücre zarlarının bozulması mitokondri, endoplazmik retikulum ve polizomlar gibi birçok hücre içi organellerin ikincil zedelenmesi ile sonuçlanır. Nekrozun geç dönemlerinde, plazma membranlarının yırtılması ve mitokondrial şişmeyi sitoplazmik organellerin ve lizozomların ortama salınması izler. Parçalanmış lizozomlardan açığa çıkan hidrolazlar hücresel yıkımın hızlanmasına katkıda bulunurlar. Nekrozun son döneminde çekirdek DNA'sı birçok özgün olmayan parçalara ayrılır.

Apoptotik hücre fraksiyonları, ilk kez Gavrieli ve arkadaşları(7) tarafından tanımlanan '**Terminal deoxynucleotidyl transferase (Tdt)-mediated dUTP-biotin nick end-labeling' (TUNEL)**' yöntemi ile ortaya konulabilir ve sayılabilir. Tepkime oldukça özgündür ve yalnızca apoptotik çekirdekler boyanır. Yöntem Tdt'nin 'polydeoxynucleotide' polimerinin sentezini takiben DNA'nın 3'-OH uçlarına özgün olarak bağlanması üzerine dayanır. Böbrek kesitlerindeki çekirdek DNA'sı önce proteolitik bir işleme tabi tutulur ve tdt, DNA kırılmalarının olduğu alanlarda biotinli deoksiüridini birleştirmek için kullanılır. Sinyaller, avidin-peroksidaz sistemi ile çoğaltılır ve ışık mikroskobu ile görülebilen klasik histokimyasal belirleme olanaklı hale gelir(7-8)(Resim 2 ve 3).

Apoptozis ve böbrek hastalıkları

Son yıllarda, apoptozisin böbrek hastalıklarının oluşumundaki rolü giderek ilgi çeken bir konu olmuştur(1,2). Daha embriyogenez sırasında hücre proliferasyonu ve apoptozis arasında mükemmel



Şekil 2: Apoptozisin iki tarafı keskin kılıcı. Kontrollü apoptozis gereksiz hücrelerin ortadan kaldırılmasını sağlayan yararlı bir mekanizma iken aşırı olması durumunda böbrek hastalığının ilerlemesine ve son dönemde hiposellüler glomerüllere ve sonuçta böbrek hastalığının gelişmesine yol açabilmektedir.

bir denge vardır ve böylece fazla hücrelerin ortadan kaldırılması ve organın son şeklinin oluşması sağlanır. Bu süreç hem anjiotensin II reseptörleri, TGF β , integrinler gibi pro-apoptotik ; PAX-2, PAX-4, EGF ve HGF gibi anti-apoptotik genler tarafından kusursuz olarak kontrol edilir. Burada olan bir bozukluk vezikoüreteral reflüden hipoplazi ve displazi gibi çeşitli derecelerde gelişim anomalilerine neden olur.

Apoptozis böbrek hastalıklarında birbirinden oldukça farklı etkide bulunabilmektedir(2). Bazı deneysel proliferatif glomerulonefrit modellerinde, apoptozisin, iyileşme evresinde endotelial veya mezangial hücrelerin sayısal regülasyonunda temel bir süreç olduğu ileri sürülmüştür(9-11). Apoptozisin anti-Thy-1.1 antikoru ile oluşturulan proliferatif glomerulopatilerde faydalı bir rol oynamaktadır; bu modelde , apoptozisin glomerüldeki endotel hücrelerinin sayısının düzenlenmesinde ve iltihabın 'istenmeyen' hücreleri'nin ortadan kaldırılmasında gerekli olduğu ileri sürülmüştür(10,11). Diğer taraftan, apoptozisin böbrekteki **sklerotik süreçten** de sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür(Şekil 2). Birçok deneysel çalışmada ve insanda gelişen böbrek hastalıklarında sklerotik alanlarda apoptotik

cisimcikler gösterilmiştir (10,11). Makino ve arkadaşları(12) TUNEL-pozitif hücreleri başlıca sklerotik lezyonlarda saptamıştır. Yine, sklerozda apoptozisin rolü sıçanlardaki tek böbrek modelinde oldukça açıktır(12). Bu nedenle apoptozis, başlangıçta bir kontrol mekanizması olmasına rağmen 'kontrol dışı' apoptoz sklerotik süreçle yakın ilişkili görülmektedir.

Bu bölümde, literatürde bir grup böbrek hastalıklarında uygulanan apoptozis ile ilgili çalışmaların önemli bulgularını özetlemek ve çocukluk çağı lupus nefriti olan kendi vakalarımızla ilgili ön bulgulardan söz etmek istiyoruz .

Apoptozis ve glomerulonefrit

Thy-1 glomerulonefritinin (GN) deneysel model, geriye dönüşümü olabilen bir GN modelidir. Bu modelde , apoptozisin , glomerüler hipersellülaritenin diğer bir anlatımla proliferasyonunun rezolusyonunu kontrol eden en önemli mekanizma olduğu gösterilmiştir. IgA nefropatisi olan vakalarla ilgili bir çalışmada, glomerüler hücre proliferasyonu ve Fas antijen ekspresyonu arasında bir ilişki olmadığı bildirilmiştir(11). Aynı araştırmada proliferatif lupus

nefritinde glomerüllerde Fas antijen ekspresyonunun önemli derecede artmış olduğu saptanmıştır.

Apoptozis ve glomeruloskleroz

WKY sıçanlarında oluşturulan deneysel anti-GBM antikorlu ile oluşan GN modelinde apoptozisin sklerozis ile ilişkili olduğu bulunmuştur. İnsan IgA nefropatisinde, TUNEL pozitif hücreler başlıca sklerotik lezyonlarda gözlenmiştir. Makino ve arkadaşları(12) bu modellerde gelişen glomerulosklerozun 'kontrol edilemeyen apoptozis' olduğu sonucuna varmışlardır. Diyabetik glomerulosklerozda, bu sürecin gelişimine neden olarak kültür yapılan epitel hücrelerinde anti-apoptotik Bcl-2 proteininin 'down-regulation'u ve non-enzimatik olarak 'glycated' albuminin iNOS (inducible nitric oxide synthetase) aktivitesini artırması ve artan NO (nitric oxide) düzeylerinin apoptozisi uyarması gösterilmektedir(11).

Apoptozis ve sistemik lupus eritematozus (SLE)

Apoptozis çalışmasından elde edilen önemli bulgular sistemik lupus eritematozus'un(SLE) patogenezi de ışık tutmuştur (13,14). SLE'li hastaların periferik kanında apoptozisin artmış olduğu gösterilmiştir. SLE'li hastalarda, kontrollere göre lenfosit apoptozisinin önemli derecede artmış olduğu tarafımızdan ve diğer araştırmacılarca da gösterilmiştir.

Lenfositler için yapılan 'annexin' boyası ile ilgili sonuçlar, SLE'li hastalarda(n:6) 11.32 ± 3.26 ve sağlıklı kontrol vakalarda(n:12) ise 1.22 ± 0.93 olarak bulunmuştur. Lenfosit apoptozisi, kontrollere göre önemli derecede artmıştır(p=0.008, CI:1.92-18.23) (13).

Sistemik lupus eritematozus'lu hastalarda apoptozisin artışının yanısıra apoptotik hücrelerin temizlenmesinde de bir bozukluk vardır. Çünkü, SLE'da apoptotik hücrelerin fagositozu bozuktur. Apoptotik partiküllerin ortadan kaldırılması sürecinde komplemana da gereksinim vardır. Böylece, kompleman eksiklikleri ve SLE arasındaki ilişkinin temel nedeninin apoptotik materyalin yeterli bir şekilde temizlenememesi olduğu ortaya konulmuştur.

Endonükleazların kromatinini parçaladığı zaman ortaya çıkan son ürün histonlarla kaplı bir DNA parçası içeren nükleozomdur. Anormal miktarlarda çekirdek antijenleri ve nükleozomlara karşı karşıya kalınması otoimmün cevabın ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Gerçekten, SLE nefritinde gelişen antikolar esasen DNA'ya değil nükleozomlara karşıdır. Histonların yüksek oranda pozitif elektrik yükü taşıması, bu immün

komplekslerin negatif yüklü glomerüler bazal membranında neden yakalandığını da bir yönden açıklamaktadır(11).

Daha sonraki aşamalarda, apoptotik kaynaklı 'otoantijenler', özellikle nükleozomlar T hücreli bir otoimmün cevabı uyarırlar ve sonuçta otoantikolar gelişir. Bu temizlenemeyen otoantijenler ile enflamasyonun sürekliliği durumu oluşur(14).

SLE'da tolerans otoantijenlere karşı da bozulmuştur ve bu durum daha fazla antikor yapımına neden olur. Son yıllardaki bilgilerimiz, SLE'da periferik delesyon mekanizmalarında ve B hücrelerinin kontrolünde bir bozukluk olduğuna işaret etmektedir. Bunun bir sonucu olarak B hücrelerinin poliklonal aktivasyonu ve otoantikoların yapımı ortaya çıkar. Bu evrede, enfeksiyon gibi çevre faktörleri ve major histokompatibilite antijenleri gibi genetik etmenler önem kazanabilir(14).

Nükleozomlar ve otoantikolardan oluşan immün kompleksler lupus nefritinin patogenezinin başlıca dayanağıdır. Proliferatif lupus nefritinde yapılan birçok çalışma apoptozisin azalmış olduğunu göstermiştir. Class IV lupus nefriti olan hastaların doku örneklerinde apoptozise inhibitör etkisi bilinen Bcl-2 geninin transkripsiyonunun artmış olduğu gösterilmiştir(1). Böylece, otoimmün komplekslerin glomerülde birikimini, iltihabi infiltrasyonu oluşturan hücrelerin temizlenmesindeki bozuklukların ve anti-enflammatuar mekanizmaların baskılanması izler. Bu iltihabi hücrelerin varlığının devamı enflamasyonun ikincil moleküllerini (second messengers) uyarır. 'Proliferating cell nuclear antigen (PCNA)' boyanması ile saptanan proliferatif indeks ve TUNEL pozitif boyama ile belirlenen apoptozis arasındaki dengenin bozukluğu hastalığın şiddetini belirleyen bir unsur olabilir. Bir başka anlatımla, lupus nefritinde glomerüler düzeyde apoptozisin azalmış olması ağır proliferatif ve nekrotik lezyonların bulunduğu (Class IV lupus nefriti) bir tablo ile karşımıza çıkmaktadır(1).

Apoptozisin düzenlenmesinin önemi, deneysel bir fare modelinde de doğrulanmıştır. Örneğin, Bcl-2 bir apoptozis inhibitörüdür ve Bcl-2 transgenik fareler yaklaşık bir yaş civarında yüksek titrede antinükleer antikolar geliştirirler ve genellikle immün kompleks glomerulonefriti nedeniyle ölürlere. Böylece, artmış apoptozis ve yetersiz temizleme mekanizmaları lupus nefritinin temelini oluşturmaktadır(6,13,14).

Biz de çocukluk çağında proliferatif lupus nefriti olan hastalarda apoptozisi çalıştık. Materyal yedi proliferatif lupus nefriti, dört mezangial proliferatif GN (idiopatik nefrotik sendrom varyantı) ve bir normal böbrek olmak üzere 12 vakadan oluşmuştu. Lupus nefriti olan vakaların birinde kompleman

EXODERIL®

Naftifin HCl

KREM/SPRAY

▶ Antifungal

▶ Antibakteriyel

▶ Antiienflamatuvar

KISA ÜRÜN BİLGİSİ:

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

Ruhsat sahibi ve üretim yeri

Eczacıbaşı İlaç

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

Büyükdere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul



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

|||Eczacıbaşı

Solunum yolu enfeksiyonlarında

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

aşmak için!



Suprax® GÜNDE
SEFİKSİM TEK
DOZ

“aşmak için”

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



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

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

İlçEczacıbaşı

C1q'nun, bir diğ erinde ise C3'ün kalıtsal eksikliği mevcuttur(15,16) (Şekil 2-4). Proliferatif lupus nefriti olan vakalar (n:7) ile mezangial proliferatif GN'i olan (n: 4) vakalarının TUNEL boyanmasının karşılaştırılması yapılmış ve bu iki grup arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunmamıştır. Bununla beraber , iki herediter kompleman eksikliği olan SLE vakasında TUNEL pozitif hücre boyanması oldukça yüksek bulunmuştur (Şekil 3 ve 4). Glomerüler TUNEL boyanması, bu iki vakada %42,9, kontrol gurubunda ise %20 olarak saptanmıştır.

Bu rakamların istatistiksel analiz için yeterli olmamasına karşın bu bulgularımızı irdelemeye devam edeceğiz. Diğer taraftan, bilgilerimize göre bu çalışma kalıtsal kompleman eksikliği durumlarında apoptozisin artışının doku düzeyinde gösterildiği ilk çalışmadır.

Apoptozis ve otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı(ODPBH):

Son yıllarda yapılan çalışmalarda bu hastalığın önemli bulgularından biri olan kistlerin gelişiminde apoptozisin artışının katkısı olabileceğini göstermektedir. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı'nın (ODPBH) kistik lezyonlarında Bcl-2 mRNA düzeyleri ve apoptotik indeksin artmış bulunması, c-myc proto-onkogeni ve Bcl-2 genini aşırı ekspresyen eden transgenik farelerde böbrekte kistik lezyonların gelişmesi bu olayın patogenezinde apoptozisin artışının rolüne işaret etmektedir(1).

Sonuç olarak, bu veriler apoptozisin yalnızca renal fizyolojide değil aynı zamanda böbrek hastalıklarının oluşumu ve gelişiminde de rol oynayan önemli bir mekanizma olduğunu göstermektedir. Nefrologların bugün kullanmakta olduğu steroidler, immunosüpressifler ve antioksidanlar gerçekte apoptotik etkiye sahip olan ilaçlardır. Apoptozisin moleküler yönlerinin ayrıntılı bir şekilde anlaşılması, gen tedavisi ve kaspazlara karşı oluşturulmuş özgün monoklonal antikorlar gibi yöntemlerle apoptozisin daha özgün manipulasyonuna olanak sağlayarak gelecekte tedavide yeni ufuklar açacaktır.

KAYNAKLAR

1. Mene P, Amore A. Apoptosis: potential role in renal diseases. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1936-43.
2. Savill J. Apoptosis and kidney. *J Am Soc Nephrol* 1994;5:12-21.
3. Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis : A basic biological phenomenon with widespread implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; 26: 239-57.
4. Amore A, Coppo R. Role of apoptosis in pathogenesis and progression of renal disease. *Nephron* 2000;86:99-104.
5. Hetts SW. To die or not to die. An overview of apoptosis and its role in disease. *JAMA* 1998; 279: 300-7.
6. Savill J, Rees AJ. Mechanism of glomerular Injury. In : Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG(eds). *Oxford Textbook of Nephrology* (2nd ed) .Vol. 1. Oxford: Oxford University Press, 1998:403-39.
7. Gavrieli Y, Sherman Y, Ben-Sasson SA. Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. *J Cell Biol* 1992; 119: 493-501.
8. Negoescu A, Lorimier P, Labat-Moleur F, et al. In situ apoptotic labeling by the TUNEL method : Improvement and evaluation on cell preparations. *J Histochem Cytochem* 1999; 38:1177-83.
9. Saville J. Regulation of glomerular cell number by apoptosis. *Kidney Int* 1999; 56: 1216-22.
10. Shimizu A, Kitamura H, Masuda Y, Ishizaki M, Sugisaki Y, Yamanaka N. Glomerular capillary regeneration and endothelial cell apoptosis in both reversible and progressive models of glomerulonephritis. *Contrib Nephrol* 1996; 118: 29-40.
11. Yashimura A, Sugeno Y, Ida S et al. Expression of apoptosis-preventing Bcl-2 protein and inducing Fas antigen in glomeruli of IgA nephropathy. *Contrib Nephrol* 1996;118:48-53.
12. Makino H, Kashihara N, Sugiyama H, Sekikawa T, Ota Z. Role of apoptosis in the progression of glomerulosclerosis. *Contrib Nephrol* 1996; 118: 41-7.
13. Ozen S. Lupus Nephritis. (abstract) *Pediatr Nephrol* 2000;14:C29
14. Salmon M, Gordon C. The role of apoptosis in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 1999; 38: 1177-83.
15. Berkel AI, Petry F, et al. Development of systemic lupus erythematosus in a patient with selective complete C1q deficiency. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 113-5.
16. Tinaztepe K, Sanal Ö. Deficiency of the third component of the complement associated with recurrent pyogenic infections and lupus erythematosus-like features. (abstract) *Eur J Pediatr* 1989; 148: 709

Metabolik kardiyomiopatiler

Dr. Ayşegül Tokatlı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme - Metabolizma Ünitesi Profesörü.

Kardiyomiopati gerek çocukluk gerek yetişkin çağıdaki önemli bir mortalite nedenidir. Miyokardın kontraktıl ve yapısal proteinlerinin kalıtsal bozukluklarının yol açtığı kalıtsal kardiyomiopatiler yanı sıra bazı metabolik hastalıklarda kalıtsal kardiyomiopatiye yol açarlar. Çok sayıda kalıtsal metabolik hastalıkta belirgin bulgu kardiyomiopati olabilir (Tablo 1). Metabolik hastalıkların çoğu anormal metabolitlerin miyokarda birikimi nedeni ile kardiyomiopati oluştururken hastalıktan kalp damarlarının ve koroner damarların etkilenmesi de dolaylı olarak miyokardın hastalanmasına yol açar. Ancak metabolik hastalıklarda gelişen kardiyomiopatinin karakteristikleri olayın metabolik nedenle mi yoksa enfeksiyon, intoksikasyon gibi metabolik olmayan bir nedenle mi oluştuğunun ayırımını veremez. Kalıtsal metabolik hastalıklar nedeni ile oluşan kardiyomiopatilerde spesifik tanıyı verebilecek karakteristikler yoktur, çoğu kez hastalığın yarattığı non-kardiyak bulgular spesifik tanıya ulaşmada yardımcı olur.

Miyokardın kasılması için gerekli enerjinin çoğu aerobik metabolizma yolu ile sağlanır. Bu nedenle mitokondriyal oksidatif fosforilasyon veya yağ asidi oksidasyon bozuklukları gibi aerobik metabolizma bozuklukları kalple ilgili belirti ve bulgulara yol açar.

MİTOKONDRIYAL OKSİDATİF FOSFORİLASYON BOZUKLUKLARINDA KARDİYOMİYOPATİ (PRİMER MİTOKONDRIYAL KARDİYOMİYOPATİ)

Oksidatif metabolizma yakıt moleküllerinin oksidasyonu ile oluşan enerjinin ATP'e iletilmesi işidir. İstirahatte ve uzun süren egzersizlerde iskelet kasının enerji gereksinimi aerobik metabolizmaya bağlıdır. Enerji bileşiklerinin aerobik oksidasyonu

mitokondrielerde gerçekleşir. Yağ asitlerinin oksidasyonu ise sırası ile -oksidasyon, Krebs Döngüsü ve solunum zincirinde olur ve kalbin gereksinim duyduğu enerjinin çoğu bu yolla sağlanır.

Mitokondriyal oksidatif fosforilasyon ve yağ asitlerinin oksidasyon bozuklukları yanı sıra diğer bazı metabolik hastalıklarda da kalp kasının etkilenmesi söz konusudur. Glikolizin miyokardiyal kasılmanın gerektirdiği enerjiye katkısı azdır. Asit Maltaz eksikliği gibi kardiyak tutulumun olduğu glikojenozlarda kardiyak zedelenme glikojen depolanmasının miyokard fibrillerini etkilemesi nedeniyledir.

Mitokondriyal solunum mitokondri iç zarına yerleşmiş olan beş multimerik enzimde gerçekleşir. Solunum zincirini oluşturan kompleksler enerji maddelerinin yıkımı ile açığa çıkan redükte ekivalanların yarattığı bir seri redoks reaksiyonunu katalizler. Bu redoks reaksiyonları ile açığa çıkan enerji mitokondri iç zarında proton elektrokimyasal gradiyent yaratır. Bu elektrokimyasal gradiyent ile depolanan enerji kompleks V (ATP-sentaz) tarafından ADP'nin ATP'e fosforilasyonunda kullanılır. Genetik yönden değerlendirildiğinde mitokondriyal solunum zinciri farklı bir yapıdadır. Hem nükleer DNA (nDNA) hem de mitokondriyal DNA (mtDNA)'nın genetik kontrolündedir, yani çift genetik kontrolde.

Solunum zinciri komplekslerinin çoğunun bazı alt üniteleri nDNA'daki genlerde kodlanırken, diğer alt üniteler mtDNA'da kodlanmaktadır. Sadece kompleks II'nin tüm alt üniteleri nDNA'da kodlanmıştır.

Mitokondriyal DNA bazı özellikleri ile nDNA'dan ayrılır:

1. Mitokondriyal genom maternal yolla kalıtılır. Fertilizasyon sırasında sadece oositlerde

TABLO 1. Kardiyomiyopati geliştiren kalıtsal metabolik hastalıklar

Hastalık	Diğer klinik bulgular
Glikojen metabolizması, glikoliz bozuklukları ve glikolizasyon bozuklukları Pompe hastalığı (GDH II)* GDH III GDH IV* Fosforilaz-b-kinaz eksikliği* Triozofosfat izomeraz eksikliği Konjenital glikolizasyon defektleri (CGD)	Ağır miyopati, erken ölüm HM, hipoglisemi, hepatosellüler disfonksiyon Hepatik tutulum Kardiyomiyopati tek problem olabilir Kronik hemolitik anemi, ilerleyici disloni, spastisite, erken ölüm Strabismus, anormal göz hareketleri, aksiyal hipotoni, psikomotor retardasyon, ataksi, dismorfik bulgular (büyük kulaklar, adipoz doku dağılımında bozukluklar) HM
Yağ asidi metabolizması bozuklukları Sistematik karnitin eksikliği* Karnitin-açık karnitin translokaz eksikliği *LCAD* eksikliği *VLCAD* eksikliği *LCHAD* eksikliği *MTP eksikliği* *CTP-2* eksikliği Glutarik asidemi Tıp II HMG-KoA liyaz eksikliği	İskelet miyopatisi, Reye-benzeri ataklarla akut ensefalopati Erken başlangıçlı akut ensefalopati, hipotoni, hiperamonemi, konvülsiyonlar, HM ve hepatik disfonksiyon, kalp blokları İskelet miyopatisi, egzersiz intoleransı ve miyoglobinüri, Reye-benzeri ataklarla akut ensefalopati Aralıklı akut hepatosellüler disfonksiyon Infantil formunda hayatı tehdit eden koma, hipotoni, neonatal vakalarda beyin ve böbrek gelişim anomalileri Fasiyal dismorfik, konjenital malformasyonlar, hipotoni, HM, hipoketotik hipoglisemi, metabolik asidoz, hiperamonemi Aralıklı akut metabolik asidoz, hipoglisemi, hiperamonemi, nötropeni
Organik asidemiler Propiyonik asidemi* Metilmalonik asidemi β-ketotilaz eksikliği	Aralıklı akut metabolik asidoz, ketozis, hiperamonemi, nötropeni Aralıklı akut metabolik asidoz, ketozis, hiperamonemi, nötropeni Aralıklı ağır metabolik asidoz, ketozis, hipoglisemi, hiperamonemi,
Aminoasidopatiler Sistolozis Trizinemi tip I Alkaptonüri** Homosistinüri**	Renal fanconi sendromu, böbrek yetmezliği Akut hepatosellüler disfonksiyon, hipoglisemi, RTA, nörojenik kriz Koyu idrar, kıkırdaklarda kalsifikasyon, artrit Marfanoid görünüm, psikomotor retardasyon, lens dislokasyonu, tromboembolik fenomen
Mitokondriyal hastalıklar Kearns-Sayre sendromu* Hipertrofik kardiyomiyopati ve miyopati* MELAS Hipertrofik kardiyomiyopati ve miyopati*	Eksternal oftalmopleji, retinal dejenerasyon, serebellar ataksi, büyüme geriliği, sensorinöral sağırılık, kalp blokları Psikomotor retardasyon, büyüme geriliği, konvülsiyonlar, "stroke" benzeri ataklar, laktik asidoz İskelet miyopatisi, diabetes mellitus, katarakt, kardiyak disritmi (WPW sendromu)

Hastalık	Diğer klinik bulgular
Lethal infantil kardiyomyopati*	Kardiyak distritimiler (WPW sendromu), erken ölüm
Benign infantil mitokondriyal miyopati ve kardiyomyopati	Kas zayıflığı, hipotoni, solunum güçlüğü, ağır LA, kardiyomyopati, değişik klinik seyir
MERRF	Serebellar ataksi, iskelet miyopatisi, psikomotor retardasyon, miyoklonus, konvülsiyonlar
Leigh Hastalığı	Psikomotor retardasyon, hipotoni, büyüme gerliği, solunum düzensizliği, okufomotor bozukluk, konvülsiyon, LA
Glikosfingolipidozlar, mukopolisakkaridozlar, glikoproteinozlar	
Fabry Hastalığı*	Ei ve ayaklarda kronik, tekrarlayan nöraljik ağrı, cilt lezyonları, korneal opasiteler, ilerleyici böbrek yetmezliği, kardiyak distritimiler, prematür serebrovasküler hastalık, X'e bağlı kalıtım
Hurler ve Scheie Sendromları (MPS IH, MPS IS)	Fasiyal dismorfî, HSM, disostozis multipleks, ilerleyici psikomotor retardasyon, korneal bulanıklık, MPSürî
Hunter Sendromu (MPS II)	Fasiyal dismorfî, HSM, disostozis multipleks, ilerleyici psikomotor retardasyon, MPSürî, X'e bağlı kalıtım
Maroteaux-Lamy Sendromu (MPS VI)	Kısa boy, disostozis multipleks, korneal bulanıklık, normal zeka, MPSürî
GM ₁ gangliosidozis*	Fasiyal dismorfizm, HSM, disostozis multipleks(?), oligosakkaritüri
GM ₂ gangliosidozis I, II	Kronik ilerleyici ensefalopati, konvülsiyonlar, retinada "cherry-red spot", körlük
Gaucher Hastalığı	HSM, anemi, trombositopeni, kemik bulguları
Nieman-Pick Hastalığı	HSM, kronik ilerleyici ensefalopati
Fukosidozis	HSM, psikomotor retardasyon, kaba yüz görünümü, eklem kontraktürleri
Galaktosialidozis	"Cherry-red spot", miyoklonus, kaba yüz, disostozis multipleks
"I-Cell" hastalığı	Hurler'e benzer görünüm, HSM, disostozis multipleks
Juvenil nöronal seroid lipofusinozis	Psikomotor regresyon, konvülsiyon, ilerleyici görme kaybı

* Kardiyomyopati çok belirgin bir bulgu hatta tek bulgu olabilir.

** Kardiyomyopati kronik iskemik kalp hastalığına bağlı olarak gelişir.

mitokondri vardır. Bu nedenle anneler hastalığı tüm çocuklarına iletirler, ancak kız çocuklar hastalığı daha sonraki kuşaklara aktarabilir.

2. Mitokondri polipoiddir yani tek bir hücrede her biri 2-10 mtDNA molekülü bulduran yüzlerce mitokondri vardır. Bu nedenle mtDNA'nın binlerce kopyası her bir hücrenin mitokondriyal genotipini belirler.
3. Hücre bölünmesi sırasında mtDNA yavru hücrelere rastlantısal olarak dağılır. Eğer progenitör hücre heteroplazmik ise yani hem normal hem de mutant mtDNA bulunduruyorsa farklı mtDNA popülasyonlarının izleyen kuşağa aktarılması

çok farklı şekillerde olacaktır. Bu "mitotik ayrışma" miyokondriyal genotiplerin çeşitliliğinin artmasına, aynı kişide farklı dokularda mtDNA heteroplazmisinin farklı derecelerde dağılmasına yol açacaktır.

4. Poliploidi ve "mitotik ayrışma" mtDNA mutasyonlarının fenotipik ekspresyonlardaki geniş dağılımının nedenidir. Mutant mtDNA'nın kritik eşiğın üzerinde bulunduğu hücrelerde biyokimyasal disfonksiyon fenotipik olarak ortaya çıkar.

Mitokondriyal oksidatif fosforilasyon bozukluklarında doku ve organların etkilenmesi her dokunun aerobik enerji gereksinimine bağlı olarak değişir. Bu olay iskelet kası, beyin, kalp gibi yüksek enerji

gereksinimi olan organların oksidatif fosforilasyon bozukluklarında neden sıklıkla etkilendiğini açıklamaktadır. Ek olarak bu dokular yüksek düzeyde farklılaşmış, defektif mitokondri içeren hücrelere karşı seçicilik göstermeyen postmitotik hücrelerden oluşmaktadır. Bu hücrelerde mutant mtDNA'nın birikimi fenotipik bulgular yaratacak düzeye erişinceye kadar devam eder. Pratikte mtDNA mutasyonları "resesife benzer" kalıtımla kalıtılıyormuş gibi davranırlar, en duyarlı dokularda bile mutant mtDNA yüksek bir orana (çoğu kez %60) erişince klinik bulgular ortaya çıkar.

Bütün bu özellikler mitokondriyal oksidatif fosforilasyon bozukluklarının

- 1- Nöromusküler ve/veya non-nöromusküler semptomların açıklanamayan birlikteliği,
- 2- Hızlı ilerleyen klinik tablo,
- 3- Birbirleriyle ilgisiz organ ve dokuların tutulumu

ile özettenebilecek karakteristiklerini açıklar.

Mitokondriyal hastalıkların klinik bulguları çok heterojendir (Tablo 2). Klinik tablo izole miyopatiden, ensefalomiyopatiye, kardiyomiyopatiye veya pekçok organ ve dokunun tutulduğu kompleks multisistem sendromlarına kadar değişebilir. Hastaların çoğunda değişik derecede santral sinir sistemi ve iskelet kası tutulumunun birlikteliği vardır. Kardiyak tutulum bulguları da siktir, nöromusküler semptomlarla veya daha az sıklıkta temel klinik patoloji olarak gelişir. Oluşan kardiyak tutulum çoğu kez hipertrofik kardiyomiyopati şeklindedir, dilate kardiyomiyopati geliştiği de bildirilmiştir. Olayın başlangıç yaşı değişebilir, şiddeti çok farklı olabilir. Tanı solunum zinciri aktivitelerinin biyokimyasal olarak gösterilmesi ya da mtDNA'nın moleküler genetik analizi ile kanıtlanabilir. Eğer varsa iskelet kasında "ragged red fiber" ların gösterilmesi mitokondriyal hastalıklar için tek önemli ipucudur. Bu tipik görünüm sarkolemmal membran altında fazla sayıda anormal mitokondriilerin birikiminin sonucudur.

Ne klinik ne de morfolojik bulgular mitokondriyal kardiyomiyopatilerin sınıflamasına olanak vermez, klinik bulguların heterojen oluşu, mitokondriyal bozukluk olduğu biyokimyasal veya genetik olarak kanıtlanmış vakalarda bile bazen morfolojik bulguların olmayışı bu tür sınıflamaların yapılamamasının nedenidir. Bunun da ötesinde aynı biyokimyasal bozukluk tamamen farklı fenotipler yaratabilir. Moleküler hatalar saptandıkça bu hastalıkların etiyolojik sınıflaması için ipuçları elde edilecektir. Mitokondriyal DNA'da mutasyonların

olmadığı durumlarda da sınıflamaya biyokimyasal bulgulara dayanır. Buna göre mitokondriyal kardiyomiyopatiler ikiye ayrılabilir;

- 1- Mitokondriyal DNA'da genetik bozukluğun gösterildiği kardiyomiyopatiler,
- 2- Solunum zincirinde biyokimyasal bozukluğun gösterildiği kardiyomiyopatiler.

1.Mitokondriyal DNA'da genetik bozukluğun gösterildiği kardiyomiyopatiler

mtDNA mutasyonları üç gruba ayrılır; tek "large-scale re-arrangement", protein kodlayan genlerde ya da RNA genlerinde nokta mutasyonuna yol açan "missense" mutasyonlar ve anormal nükleus-mitokondri "cross-talking" ne yol açan çoklu mtDNA mutasyonları gibi mutasyonlar. mtDNA'nın tel delesyonları sporadik, nokta mutasyonları maternal geçişli, çoklu delesyonlar ile Mendeliyen kalıtım gösterir.

1.1.-mt DNA'nın "large scale re-arrangement"ı sonucu gelişen kardiyomiyopatiler: Gerek delesyon (mtDNA⁻) gerekse daha nadir olarak parsiyel duplikasyon şeklinde olsun mtDNA'nın "large scale re-arrangement"leri daima heteroplazmikdir. Bu tür genetik bozuklukla oluşan klinik tablolardan **Kearns Sayre Sendromu (KSS)** 'u kronik progresif eksternal oftalmopleji yanı sıra pigmenter retinopati ve bulguların 20 yaşından önce olan başlangıcı ile karakterizedir. Serebellar ataksi, kısa boy, işitme kaybı ve BOS'ta protein artışı sıklıkla bu bulgulara eklenen diğer bulgulardır. Bu hastalıkta sol anterio hemiblok, Mobitz tip II atriyoventriküler blok, komplet kalp bloğu gibi ritm bozuklukları sıklıkla izlenen kardiyak sorunlardır. KSS 'da kardiyomiyopati beklenen bir bulgu değildir. Ancak kalp yetmezliğine götüren dilate kardiyomiyopati vakaları bildirilmiştir. KSS'lu vakaların çoğunda kalp dahil pekçok dokuda tek mtDNA⁺ saptanmıştır.

1.2.mtDNA'nın nokta mutasyonları sonucu gelişen kardiyomiyopatiler: mtDNA'nın çok sayıda nokta mutasyonu iyi tanımlanmış klinik tablolar ile birlikte gösterilmiştir. Tüm noktasal mutasyonlar maternal olarak kalıtılır. Bunlar tRNA, mRNA ve rRNA genlerini ilgilendirebilir, ancak mutasyonların çoğu tRNA genlerindedir ve bu mutasyonlar iskelet kasında mitokondriyal oksidatif fosforilasyon enzimlerinin çoğunlukla da kompleks I ve IV aktivitelerinde azalma ve RRF ile birliktedir.

-MELAS Sendromu (Mitokondriyal Ensefalopati, Laktik Asidoz ve "Stroke" benzeri ataklar)'nda bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans

TABLO 2. Mitokondriyal hastalıkların nörolojik ve sistemik belirti- bulguları

Nörolojik bulgular	Oftalmopleji Egzersiz intoleransı, yorgunluk Miyopati Ataksi Konvülsiyonlar Miyoklonus "Stroke" Optik nöropati Sensörinöral işitme kaybı Demans Periferik nöropati Migren Distoni Miyelopati
Sistemik bulgular	Kardiyomyopati Kalpte iletim bozuklukları Kısa boy Pigmenter retinopati Katarakt Metabolik asidoz Bulantı ve kusma Hepatomegali Nefropati İntestinal psödo-obstrüksiyon Pansitopeni Sideroblastik anemi Pankreas egzokrin bozukluğu Hipoparatiroidizm

götüntüleme ile sıklıkla parieto-okspital bölgede gösterilen fokal beyin lezyonlarının yol açtığı "stroke" benzeri ataklar, laktik asidoz ve/veya kas biyopsisinde gösterilen RRF'lerin yanısıra demans, baş ağrısı, tekrarlayan kusmalar, fokal veya jeneralize nöbetler, sağlıklı sıklıkla izlenen bulgulardır. Genellikle hipertrofik kardiyomyopati şeklinde kardiyak tutulumun eklendiği MELAS sendromu vakalarının sayısı artmaktadır. Bildirilen vakaların çoğunda aynı nokta mutasyonu gösterilmiştir.

-Maternal kalıtılan miyopati ve kardiyomyopati ile karakterize (MIMyca) sendromunda ise proksimal kaslarda zayıflık, egzersiz intoleransı, istirahat ve egzersiz ile kan laktik asit yüksekliği, kalpte ejeksiyon fraksiyonunda azalma vardır. Ağır hipertrofik kardiyomyopati, Wolff-Parkinson White sendromu ile birlikte. Mt DNA'da nokta mutasyonu yanısıra

kompleks I ve IV'ün aktivitelerinin belirgin azaldığı gösterilmiştir. Yine aynı tek nokta mutasyonunun saptandığı diabetes mellitus, böbrek yetmezliği, sensörinöral işitme kaybı ile hipertrofik kardiyomyopatinin birlikte izlendiği aileler de bildirilmiştir

-Lethal infantil kardiyomyopati klinik tablosunda da ani ölüm, yaşamda kalanlarda ise kardiyomyopati ve mitokondriyal miyopatinin izlendiği kronik hastalık tablosu vardır, nokta mutasyonu gösterilmiştir.

-Kısa boy, sağlıklı, epilepsi, glomeruloskleroz ile birlikte dilate kardiyomyopatinin, tek başına hipertrofik kardiyomyopatinin, intraktabl kalp yetmezliği, anemi, metabolik asidoz (laktik asidoz) ve kas enzimleri düzeyinde artışla birlikte sol ventriküde dilatasyon ve hipertrofinin saptandığı, intraktabl hipertrofik kardiyomyopati ve

ensefalopatinin birlikte izlendiği, tek nokta mutasyonunun saptandığı değişik vakalar bildirilmiştir.

-Miyoklonus, Epilepsi ve Ragged Red Fibers (MERRF) sendromunda ise ilerleyici miyoklonik epilepsi nedeni ile gelişen ağır nöromusküler bir tablo vardır. Miyoklonus veya miyoklonik epilepsi yanı sıra kas zayıflığı, kas dokusu kaybı, ataksi, sağırılık ve demans gelişir. Sıklıkla olmamakla birlikte MERRF sendromunda da hipertrofik kardiyomiyopati bildirilmiştir, tabloya neden olan nokta mutasyonu gösterilmiştir.

-Psödoobstriksiyona yol açan intestinal dismotilitenin izlendiği maternal geçişli, non-obstruktif kardiyomiyopati vakaları da nokta mutasyonunun gösterildiği diğer bir klinik tablodur.

-Psikomotor gelişme geriliği, serebellar ve piramidal bulgular, distoni, konvülsiyonlar, solunum düzensizliği ve göz hareketlerinde koordinasyon-suzluk ile karakterize maternal olarak kalıtılan Leigh Sendromunda (MILS) da hipertrofik kardiyomiyopati bildirilmiştir. Bu vakalarda ATP'azı kodlayan mtDNA'da nokta mutasyonu olduğu saptanmıştır.

2. Solunum zincirinde biyokimyasal bozukluğun gösterildiği kardiyomiyopatiler

Solunum zincirini oluşturan komplekslerin bazı alt üniteleri nükleer DNA'da kodlanmıştır. Ancak tanımlanmış vakaların çoğunda nDNA'da mutasyon henüz gösterilememiştir. Solunum zincirini oluşturan komplekslerin aktivitelerinin eksikliği gösterildiği halde mtDNA'da ve nDNA'da genetik bozukluğun gösterilemediği bu vakalarda kardiyomiyopati sıklıkla bildirilmiştir, diğer klinik bulgular ise oldukça heterojendir. Kardiyomiyopati temel klinik bulgu olabileceği gibi genellikle metabolik asidoz, büyüme geriliği, santral sinir sistemi ve iskelet kasının değişik derecede tutulumu ile karakterize kompleks sendromların bir parçası olarak da izlenebilir. Kardiyak tutulumun bulguları sıklıkla erken süt çocukluğu döneminde gelişir. Kardiyomiyopati sıklıkla hipertrofik karakterdedir. Bu çocuklarda kalp yetmezliği ölüm nedenidir. Biyokimyasal olarak sıklıkla solunum zincirde kompleks I veya kompleks IV aktivitesinin yetersiz olduğu gösterilmiştir.

SEKONDER MİTOKONDRİYAL KARDİYOMİYOPATİLER

Mitokondriyal oksidatif fosforilasyonun etkilendiği kalıtsal primer mitokondriyal kardiyomiyopatilerin yanı sıra oksidatif fosforilasyonun sekonder etkilenebilmesi sonucu gelişen kardiyomiyopatiler de vardır. Oksidatif fosforilasyon sırasında açığa çıkan

serbest radikaller zararlı bileşiklerdir. Bunların birikimi membranların, proteinlerin, DNA'nın harap olmasına yol açar. Süperoksit dismutaz gibi enzimlerin yanısıra glutatyon, E, C vitaminleri, Koenzim Q ve karetenoidler gibi moleküllerin koruyucu etkisine rağmen mtDNA oksijen radikallerinden etkilenir ve mutasyonlara uğrar. Bunun yanı sıra mtDNA'da yüksek replikasyon sıklığı nedeni ile spontan mutasyon olasılığı 5-10 kat artmıştır.

-Serbest radikallerin yol açtığı oksidatif fosforilasyon bozukluğu iskemik ve hipoksi hallerinde gelişir, kalp kası bu olaydan etkilenebilir.

-“Zidovudine” ve “doxorubicine” gibi ilaçlar, alkol, allograft rejeksiyonu da aynı mekanizma ile kalp kasında enerji metabolizmasını bozar. “Zidovudine” tedavisinde kardiyomiyopati yanında bu yolla miyopati geliştiği de bildirilmiştir. “Doxorubicine” kullanımında ise toplam doz 450 mg/m² 'i aştığında oksidatif fosforilasyon sisteminin lipid peroksidasyonu ve sekonder mtDNA harabiyeti nedeni ile etkilenebilmesi söz konusudur.

-Keshan hastalığında ise selenyum eksikliği nedeni ile mitokondriyal anti oksidatif kapasitenin azalması yanı sıra solunum zinciri enzim aktivitelerinde azalma sonucu sekonder mitokondriyal kardiyomiyopati gelişir.

-Sekonder etkilenebilir yaşlanma nedeni ile gelişen fizyolojik mtDNA mutasyonlarına bağlı olarak da gelişebilir. Eğer bu mutasyonlar ile oluşan defektif mtDNA miktarı kritik eşiği aşarsa oksidatif fosforilasyon etkilenen dokularda azalacaktır. Yaşla beyin, iskelet kası ve kalpte mtDNA delesyonları giderek artar buna bağlı olarak mitokondriyal solunum zinciri enzimlerinin aktivitesi özellikle de kompleks I aktivitesi azalır.

YAĞ ASİDİ OKSİDASYON BOZUKLUKLARINDA KARDİYOMİYOPATİ

Yağ asitlerinin mitokondri içinde oksidasyonu enerji üretiminde önemli bir kaynaktır. Açlığın geç döneminde yağ asitleri hepatik keton sentezinde kullanılır, iskelet kasında okside olarak tüm vücudun enerji ihtiyacının % 80'ini sağlar, ağır egzersizde iskelet kasının esansiyel enerji kaynağı olan yağ asitleri kalp kasının da tercih ettiği bir yakıttır. miyokardın kasılması için gerekli kimyasal enerjinin esas kaynağıdır. Serbest yağ asitleri adipoz dokudaki trigliserid depolarından salınır, dolaşımında albumine bağlanarak taşınır. Endojen yağ asitleri 16-18 karbonlu uzun zincirli bileşiklerdir. Bu uzun zincirli yağ asitleri mitokondri iç membranından geçebilmek

TABLO 3. Mitokondriyal yağ asidi oksidasyonunun kalıtsal bozuklukları

Enzim / taşıyıcı eksikliği	Bozulduktaki izlenen klinik bulgular			
	Hepatik	Kardiyak	İskelet Kası	
			Akut	Kronik
Karnitin Döngüsü				
Karnitin transport bozukluğu	+	+		
Karnitin Palmitil transferaz I (CPT-I)	+			
Karnitin/açıl karnitin translokaz	+	+		+
Karnitin Palmitil transferaz II (CPT-II)	+	+	(+)	+
β-oksidasyon döngüsü				
Açıl-KoA dehidrogenaz				
Çok uzun zincirli (VLCAD)	+	+		+
Uzun zincirli (LCAD)	+	+		+
Orta zincirli (MSCAD)	+			
Kısa zincirli (SCAD)				+
3-OH açıl-KoA dehidrogenaz				
Uzun zincirli (LCHAD)	+	+		
Kısa zincirli (SCHAD)				+
2,4 dienol-KoA redüktaz				+
Elektron transfer				
Elektron transfer flavoprotein (ETF)	+	+		+
ETF dehidrogenaz	+	+		+
Keton sentezi				
HMG-KoA sentaz	+			
HMG-KoA İtyaz	+	+		

için sitozolde kendi koenzim A esterlerine aktive edilir. Ancak mitokondri iç membranı açıl-KoA esterlerine geçirgen değildir, açıl grubu karnitin ile esterifiye olduktan sonra mitokondri içine girebilir. Buna karşılık diyetle alınan orta ve kısa zincirli yağ asitleri mitokondri içine doğrudan girebilir. Uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri iç membranı aşmaları olayında üç enzim **karnitin palmitil transferaz I (CPT-I)**, **karnitin palmitil transferaz II (CPT-II)** ve **karnitin-açilkarnitin transferaz (CT)** enzimleri rol oynar. CPT-I mitokondri dış membranın iç kısmına yerleşmiştir, yağ asitlerinin açıl KoA esterlerinin karnitin esterlerine dönüşümünü sağlar, CT mitokondri iç membranın proteinidir, karnitin ve karnitin esterlerinin iç zardan transferini sağlar, CPT-II iç membranın iç kısmına yerleşmiştir, karnitin esterlerinin açıl KoA esterlerine geri çevirir. Bu yolla mitokondriyal matrikse ulaşan yağ asitleri oksidasyon döngüsünde her defasında iki karbon kısılarak asetil KoA'ya dönüşüne kadar okside olur. oksidasyonda her zincir uzunluğu için iki ya da daha fazla zincir uzunluğuna özgü izoenzimler vardır. -

oksidasyonla açığa çıkan enerji elektron transfer yolu ile ATP'e aktarılır.

Yağ asidi oksidasyonundaki bozukluklar özgül enzim eksikliğine göre değişmektedir. Hastalığın başlangıcı bazen doğumu izleyen ilk günlerde olur, ama genellikle yaşamın ilk yıllarındadır. İskelet kası, kalp, karaciğer tutulumu değişik kombinasyonlarda gelişebilir (TABLO 3). Çocuk yaş grubundaki hastalar genellikle açlıkla ortaya çıkan akut hepatik disfonksiyon, metabolik asidoz, hipoketotik hipoglisemi atakları ile klinik bulgu verir. Kardiyak tutulum sıklıkla hipertrofik kardiyomyopati şeklindedir ve hızlı bir gidiş ile hastayı ölüme götürür. Ani ölüm de bildirilmiştir. Genellikle uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyon bozuklukları daha şiddetli klinik seyir gösterir, klinik bulguların ortaya çıkışı daha erken yaşta olur. Bu uzun zincirli karnitin esterlerinin toksik etkisi ile açıklanabilir. İskelet kası tutulumu özellikle genç yetişkin hastalarda izlenen ilerleyici miyopati veya akut paroksizmal miyoglobinüriye yol açar .

Yağ asidi oksidasyon bozukluklarında :

1. Hipoglisemi, metabolik asidoz, hipoketoneminin ortaya konması,
2. Plazma serbest ve esterifiye karnitin profilinin belirlenmesi,
3. GC-MS ile idrar organik asit profilinin saptanması,
4. Uygun dokuda -oksidasyon enzim aktivitelerinin saptanması ile kesin tanıya varılabilir.

Yağ asidi oksidasyon bozuluklarından kardiyomiyopatiye yolaçanlar şöyle sıralanabilir;

1. TRANSPORT BOZUKLUKLARI

1.1. Karnitin transport bozukluğu (Primer karnitin eksikliği): Karnitinin uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri içine taşınmasında çok önemli işlevi vardır. Günlük gereksinim duyulan karnitinin %25'i karaciğerde sentezlenirken geri kalan % 75'i diyetle sağlanır. Kalp ve iskelet kasına karnitin aktif taşınım ile alır ve karnitin konsantrasyonu diğer dokulardan kat kat fazladır. Bu transportun bozukluğunda gelişen primer karnitin eksikliğinde kas ve böbrek dokusunda karnitin plazma membranını aşmasını sağlayan sodyuma bağımlı karnitin transport sistemi bozuktur, plazma, iskelet kası ve miyokartta karnitin düzeyi çok düşüktür. Gelişen en önemli bulgu dilate kardiyomiyopatidir, tedavi edilmezse ölüme götürür. Hipoketotik hipoglisemi, jeneralize hipotoni ve miyopati sıklıkla bulunan diğer bulgulardır. Kardiyopati veya iskelet kası zayıflığının başlangıcı 12 ay-7 yaş arasında değişebilir. Tedavi edilmeyen vakalarda 2-4 yılda kalp yetmezliğinden ölüm görülür. Yaşamın ilk yılında uzamış açlık stres yaratır ve hipoketotik hipoglisemik koma gelişebilir. Bu dönemde kardiyomiyopati bulguları henüz bulunmayabilir. Bu hepatik prezantasyon miyopatik formdan daha az sıklıkta izlenir. Çünkü karaciğer karnitin transportu için başka bir taşıyıcı da kullanır, bu yolla ketogenez için gerekli karnitin düzeyini sıklıkla sağlar.

Otozomal resesif kalıtılan bu patolojinin yarattığı dilate kardiyomiyopati ekokardiyografide ventrikül duvarlarının kalınlığı ve kasılma gücündeki azalma ile kolaylıkla tanınır, elektrokardiyografide ise anormallik saptanmayabilir ya da artmış T dalgaları görülebilir.

1.2. Karnitin-açilkarnitin translokaz eksikliği:

Bu enzimin eksikliğinde erken başlangıçlı hipotoni, hipoketotik hipoglisemi ile karakterize akut ensefalopati, konvülsiyonlar, hepatomegali, hepatik

disfonksiyon, kalp blokları ve kardiyomiyopati vardır. Plazma serbest karnitin düzeyi çok düşüktür ama uzun zincirli açıl karnitin düzeyi yüksektir. Enzim aktivitesinin düşüklüğü fibroblast kültürlerinde gösterilebilir.

1.3. Karnitin palmitil transferaz-2 eksikliği:

Hastalığın hafif seyirli, yetişkin çağda hayatın ikinci üçüncü dekatında başlangıç gösteren formu egzersiz, açlık veya soğuk ile indüklenen rabdomyoliz atakları ile karakterizedir. Kalıtım otozomal resesif olmasına karşın tipik olarak genç erkeklerde predominans gösterir. Ağır infantil formu ise karaciğer, kas ve kalp tutulumu vardır, hayatı tehdit eden koma atakları, kas zayıflığı, kardiyomiyopati ile karakterizedir. Neonatal başlangıç gösteren vakalar beyin ve böbreğin gelişim anomalileri ile birlikte dir.

2-β OKSİDASYON BOZUKLUKLARI

β oksidasyon zincirinde yer alan enzimlerin çok sayıda genetik defekti bildirilmiştir, bunlardan açıl-KoA dehidrogenaz eksiklikleri göreceli olarak daha sık izlenir. Bu hastalıklarda hipoglisemi, miyopati, kardiyomiyopati ve ani ölüm en sık rastlanan klinik tablodur. Kalp tutulumu özellikle LCAD, VLCAD, LCHAD veya mitokondriyal trifonksiyonel protein (MTP) eksikliklerinde bildirilmiştir.

2.1. Uzun zincirli (LCAD) ve çok uzun zincirli (VLCAD) açıl KoA dehidrogenaz eksiklikleri: Bu iki bozukluk birbirinden kolay ayrılmadığı için çoğu kez birarada değerlendirilir. Klinik bulguları genellikle erken çocukluk çağında başlar, tüm vakalarda hipoglisemi ve dikarboksilik asidüri vardır. Klinik tablo ağır, sıklıkla lethal seyreden hipertrofik kardiyomiyopatiden tekrarlayan metabolik ataklarla karakterize hafif hastalık tablosuna kadar değişik şekilde olabilir.

2.2 Uzun zincirli hidroksi açıl KoA dehidrogenaz (LCHAD) ve mitokondriyal trifonksiyonel protein (MTP) eksiklikleri: Bu eksikliğin gösterildiği vakalar hipoglisemi ve hepatik disfonksiyon ile karakterizedir. Miyopati, kalp yetmezliğine yolaçan kardiyomiyopati, miyoglobüri diğer bulgulardır. LCHAD 'in da içinde yer aldığı mitokondriyal trifonksiyonel protein (MTP) olarak adlandırılan 3 enzimden (Uzun zincirli hidroksi açıl-KoA dehidrogenaz + 2-enoil-KoA hidralaz + uzun zincirli -3-keto açıl KoA tiolaz) oluşan enzim kompleksinin defektif olması ile gelişen klinik tablo da izole LCHAD eksikliğinde olduğu gibidir.

3- ELEKTRON TRANSPORT BOZUKLUKLARI

Elektron transfer flavoprotein (ETF) ve elektrontransport flavoprotein dehidrogenaz (ETF-

DH) açıl-KoA dehidrogenazların aktivasyonları ile oluşan elektronların solunum zincirinin taşıyıcı molekülü olan koenzim-Q'a taşınmasında rolü olan mitokondriyal flavoproteinlerdir. ETF ve ETF-DH'in eksiklikleri glutarik asidüri tip II veya multipl açıl KoA dehidrogenaz eksikliği olarak bilinen tabloyu yaratır. Bu bozukluklar sadece yağ asidi oksidasyonunun değil dallı zincirli amino asitlerin, lizin ve glutarik asidin metabolizmasında da aksamalara yol açar.

Ağır veya tam eksiklikte yenidoğan döneminde hipoglisemi, asidoz, hipotoni, hepatomegali, koma ve hayatın ilk haftalarında ölüm görülebilir. Yaşamda kalan hastalarda , birkaç aya yaşayan hastalarda bile kardiyomyopati gelişir. ETF/ETF-DH eksikliği olan bazı yenidoğanlarda polikistik böbrek, yüzde orta hatta hipoplazi gibi konjenital anomaliler vardır. Parsiyel eksiklikler ise MCAD veya LCAD'ı andıran klinik tablolar yaratır. Hastalık tipik idrar organik asit profili ile kolaylıkla tanımlanabilir.

4-KETON SENTEZİ BOZUKLUKLARI

Hidroksimetil glutaril KoA liyaz (HMG-KoA liyaz) eksikliği organik asidemi grubunda değerlendirilebileceği gibi yağ asitlerinden keton sentezinin son basamağında yer alan bir enzim olduğu için yağ asidi bozukluklarından biri olarak da sınıflandırılabilir. HMG-KoA liyaz asetoasetat ve onun ürünü olan 3-

hidroksibütirat oluşumundaki son basamak enzimidir, eksikliğinde ölüme götüren aritmi ve dilate kardiyomyopati bildirilmiştir.

GLİKOJEN METABOLİZMASI VE GLİKOLİZ BOZUKLUKLARI

GLİKOJEN DEPO HASTALIKLARI

Glikojen yüksek moleküler ağırlıklı dallı bir glikoproteindir, glukoz molekülleri 1,4 ve 1,6 pozisyonunda ana yapıya bağlanmışlardır. Glikojen karaciğerde glukoz homeostazının devamı için glukoz deposu olarak işlev görürken iskelet kasında ATP sentezi için enerji deposudur. Sentezi büyük ölçüde sellüler sitoplazmada olan glikojenin yıkımı iki farklı metabolik yoldan olmaktadır. Lizozomlarda asid glukozidaz veya maltaz enzimleri tarafından 1,4 ve 1,6 bağları kırılarak glukoz açığa çıkarken sitoplazmada fosforilaz sistemi ve amilo 1,6 glukosidaz'ın sinerjistik etkisi ile glukoz-1-fosfat ve serbest glukoz dönüşüm olur. Bu iki degradasyon yolu fonksiyonel olarak birbiri ile bağlantılı değildir. Bu metabolik yollarda yer alan enzimlerin aktivitelerinin azalması halinde lizozomlarda ya da sitoplazmada glikojen birikir. Fonksiyonel olarak sitoplazmada glikojen depolanması ile giden glikojen depo hastalıkları (GDH III, VI ve IX) glikojenin lizozomal depolandığı (GDH II) formlardan bazı yönlerden farklıdır. Lizozomal yıkım glukoz

TABLO 4. Glikojen depo hastalıklarının sınıflaması

Tip	Enzim	Tutulan doku	Klinik bulgular
Ia	glukoz-6-fosfataz	karaciğer, böbrek	hipoglisemi, HM, LA, hiperlipidemi
Ib			
Ic	glukoz-6-fosfataz ile	karaciğer	ek olarak nötropeni ve sık enfeksiyon
Id	İlgilif transport		
II	asid -glukosidaz	jenerallize	infant formu: kardiyomyopati / geç formu: miyopati
III	"debranching" enzimi	karaciğer/kas, miyokard	HM, hipoglisemi, hepatosellüler disfonksiyon / miyopati kardiyomyopati
IV	"branching" enzimi	karaciğer	HSM, siroz, kardiyomyopati
V	fosforilaz	kas	egzersiz intoleransı
VI	fosforilaz	karaciğer	HM
VII	fosfofruktokinaz	kas	egzersiz intoleransı
	fosfogliserat kinaz		
	fosfogliserat mutaz		
IX	fosforilaz-b-kinaz	karaciğer / miyokard	HM / kardiyomyopati
0	glikojen sentaz	karaciğer	hipoglisemi

homeostazında etkili olmadığı için bu grup hastalıkta hipoglisemi riski yoktur. Hipogliseminin geliştiği sitoplazmik glikojen depo hastalıklarında da hipogliseminin şiddeti de farklıdır. Örneğin GDH I de (glukoz-6 fosfataz eksikliği) hipoglisemi çok şiddetlidir, bu enzim eksikliğinde hem glikojenoliz hem de glukoneogenesis aksamıştır. GDH III ve VI de glukoneogenesis korunmuştur, ağır hipoglisemi eğilimi yoktur, sitoplazmik glikojen degradasyonu da parsiyel etkilenmiştir. GDH IV'de hipoglisemi tipik değildir, çünkü etkilenen enzim glikojen sentezinde rol oynar. Glikojen yıkımında yer alan enzimlerin eksikliğinde sadece karaciğer ya da sadece iskelet kası veya her ikisinin birlikte etkilendiği farklı klinik tablolar oluşur (Tablo 4).

Pompe Hastalığı (GDH II, Lizozomal-1,4-glukozidaz eksikliği)

Hastalığın klinik olarak üç farklı seyir gösteren şekli vardır; infantil, juvenil ve adult şekilleri. Bu klinik tablolar arasında yer alan ara şekilleri de izlenir. Hastalığın jeneralize formu, infantil formu ağır hipotoni, kas güçsüzlüğü, hiporefleksi, büyük dil, solunum ve dolaşım güçsüzlüğü nedeni ile gelişen siyanoz ile çoğu kez 2-4 ayda farkedilir. Kalp çok büyümüştür. Bazı hastalarda doğumu takiben semptomatik olabilir. Solunum yetmezliği ve kardiyomegali genel kas güçsüzlüğünden önce gelişir. Lizozomal depolanma nedeni ile periferik ve santral sinir sisteminde de değişiklikler izlenir. İskelet ve kalp kasında lizozomal glikojen depolanması vardır. Glikojen birikimi enzim eksikliğinin şiddeti ile orantılı değildir. Vakaların bir kısmında otopsi bulgusu olarak endokardiyal fibroelastozis gösterilmiştir. Elektrokardiyogramda çok geniş QRS kompleksi ve PR intervalinde kısalma karakteristiktir, sol ventrikül hipertrofisi bulguları vardır. Ekokardiyogramda ise sol ventrikül veya biventriküler hiperplazi, septumda hiperplazi, nadiren de sol ya da sağ ventrikül çıkışında obstrüksiyon saptanır. Her iki ventrikülün hipertrofisi ilerleyicidir, sekonder olarak dilatasyon özellikle endokardiyal fibroelastozis ile birlikte kontraktilitede azalma izlenir. Bütün bu kardiyak değişikliklere karşın kardiyak üfürüm genellikle duyulmaz, karaciğer fonksiyonlarında bozukluk olmaksızın hafif bir hepatomegali vardır. Ancak kardiyak dekompanzasyon gelişince karaciğer büyür. Klinik gidiş hızlıdır, çoğu kez hasta yaşamın ilk yılı içinde kardiyopulmoner yetmezlik ya da aspirasyon pnömonisi ile kaybedilir.

Juvenil formunda motor gelişim basamaklarında gecikme, ekstremiteler ve gövde kaslarında zayıflık vardır. Belirgin bir kalp hastalığı bulgusu yoktur. Miyopati giderek ilerler, hastalar çoğu kez erişkin yaşa erişmeden solunum yetmezliği ile kaybedilirler.

Adult formunda ise miyopati uzun süreçte gelişir. Kas gücünde belirgin azalma üçüncü, dördüncü on yılda olur, kardiyak tutulum minimal ya da hiç yoktur.

Hastalığın kesin tanısı lizozom içeren dokularda -1,4 -glukosidaz enzim aktivitesinin azaldığının gösterilmesi ile konur, genelde tercih edilen doku fibroblast veya kas dokusudur.

Hastalığın etkin bir tedavisi yoktur, otozomal kalıtılan bu hastalığın koriyonik villus veya kültüre edilmiş amniyositlerde enzim çalışması ile prenatal tanısı mümkündür.

"Debranching" enzim eksikliği (GDH III, amilo-1,6 glukosidaz enzim eksikliği)

Bu hastalıkta amilo-1,6- glukosidaz enzimi aktivitesi karaciğer ve kas dokusunda azalmıştır. Hastalığın hepatik formunda karaciğer çok büyüktür, belirgin abdomen, trunkal obezite, bebek yüzü, kas hipotonisitesi, büyüme geriliği, motor gelişimde gerilik vardır. Bu klinik tablo ile GDH I den ayrılamayan hastalığın bulguları puberte veya adolesans dönemde hemen tamamen kaybolur. Hepatik-miyopatik formu sadece karaciğer bulgularının olduğu formdan daha sık izlenir. Kas tutulumu olan vakalar yürümede gecikme, müsküler hipotoni, yürüme güçlüğü, mediven çıkmada güçlük ile farkedilir. Değişik serilerde GDH III vakalarının % 40-90 kadarında kalp kası tutulumu olduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda kalp kası yanında iskelet kası tutulumu da vardır, iskelet kası tutulumunun şiddeti ile kardiyak tutulumun şiddeti arasında ilişki yoktur. Kardiyomiyopati ikinci, üçüncü onyılda gelişir. Vakaların çoğunda sağ veya sol ventrikülde ve /veya septumda hipertrofi vardır.

Kesin tanı eritrositlerde, fibroblastlarda, kas dokusunda enzim aktivitesinin azaldığının gösterilmesi ile konur.

"Branching" enzim eksikliği (GDH IV)

"Branching" enzim eksikliğinde ilerleyici hepatosplenomegali, siroz ve portal hipertansiyona kadar ilerler. Kas hipotonisi, kas zayıflığı, hipo-veya arefleksi, motor gelişimde gerilik, büyüme geriliği kas tutulumu nedeniyledir. Açlık hipoglisemisi tipiktir. Hastalıkta kardiyak glikojen depolanması olduğu halde semptomatik kalp hastalığı az sayıda hastada bildirilmiştir. Ancak fatal kardiyomiyopati vakaları da bildirilmiştir. Kesin tanı enzim aktivitesinin karaciğer veya fibroblastlarda azaldığının gösterilmesi ile konur. Otozomal resesif kalıtılan hastalık kültüre edilmiş amniyotik sıvı hücrelerinde enzim aktivitesine bakılarak prenatal tanımlanabilir.

Fosforilaz-b-kinaz eksikliği (GDH IX)

Fosforilaz-b-kinaz eksikliği karaciğer ve iskelet kasının birlikte tutulduğu bir klinik tablo yaratır. Belirgin hepatomegali, açlıkta hipoglisemiye eğilim erken çocuklukta farkedilir. Karaciğerin büyüklüğü giderek azalır, pubertede çoğu kez kaybolur. Kas tutulumu bulguları da zamanla azalır. Motor gelişimdeki gerilik, büyüme geriliği bulguları da yaşla birlikte kaybolabilir. Az sayıda da olsa izole olarak kalp kasında enzim eksikliği olan, miyokartta glikojen birikimi olan vakalar bildirilmiştir. Patolojik olarak biventriküler fibroelastosis gösterilen bu hastalarda iskelet kası tutulumu yoktur. Enzimin miyokardiyal izoenziminin eksikliği söz konusudur. Enzim aktivitesine eksikliğin olduğu düşünülen, klinikte tutulumun olduğu dokularda bakılmalıdır. GDH IX vakaların çoğunda X'e bağlı kalıtılırken bazı vakalarda kalıtım otozomal resesiftir.

TRIOZFOSFAT İZOMERAZ (TFI) EKSİKLİĞİ

Triozfosfat izomeraz enzimi enerji sağlayan glikolitik yolda dihidroksi aseton fosfatı ve gliserolaldehit-3-fosfatın birbirine izomerizasyonunu sağlayan bir enzimdir. Enzim eksikliğinin yarattığı klinik otozomal resesif kalıtım gösteren, tüm dokularda enzim eksikliği nedeni ile glikolizin aksadığı nadir bir hastalık tablosudur. Hücrelerde dihidroksiaseton birikir. Oluşan multisistemik hastalıkta kronik hemolitik anemi, ilerleyici nörolojik disfonksiyon, enfeksiyonlara eğilim, kardiyomyopati vardır, ölüm çoğu kez erken çocukluk yaşında izlenir. İlk bulgu ağır hemolitik anemidir, ilerleyici bozukluklar 6 ay-2 yaş arasında başlar, kernikterus ile ilgili değildir. Bir yaşın ötesinde yaşamda kalan hastalarda distoni, tremor, piramidal bozukluklar, spinal motor nöron tutulumu vardır, zeka korunmuştur. Tanımlanmış vakaların tümü 5 yaşından önce kaybedilmiştir. Tanı eritrositlerde enzim aktivitesinin ölçülmesi ile konur. Etkin bir tedavisi yoktur.

KONJENİTAL GLİKOLİZASYON BOZUKLUKLARI (CDG)

Glikoproteinler şeker molekülü içeren yapılardır. Glikolizasyon endoplazmik retikulumda ve Golgi organında olur. Transport proteinleri, bazı hormonlar, kompleman faktörleri, enzimler ve enzim inhibitörleri glikoprotein yapısındadırlar, glikolizasyon bozukluklarında bu yapıların tümünün etkilenmesi söz konusudur. Konjenital glikolizasyon bozuklukları (CDG) oldukça yeni tanımlanmış bir grup hastalıktır. Glikoproteinlere eklenen şeker gruplarının anormal sentezi söz konusudur. Şimdiye kadar temel bozukluğun farklı olduğu sekiz tipi tanımlanmıştır;

CDC Ia, CDG Ib, CDG Ic, CDG Id, CDG Ie, CDG IIa, CDG IIb, CDG X. CGD tüm organları özellikle de beyni etkiler, ancak CDG Ib hepatik-intestinal bir hastalıktır. Hastalığa ait ilk belirti ve bulgular en azından tip I'de oldukça erkendir, doğumu izleyen dönemde hastalık farkedilir. Sıklıkla izlenen nörolojik bulgular internal strabismus, anormal göz hareketleri, aksiyal hipotoni, psikomotor retardasyon, ataksi, hiporefleksi, süt çocukluğu çağından sonra retinitis pigmentoza, "stroke" benzeri ataklar, bazende epilepsidir. Kural olarak regresyon yoktur. İlk yılda anoreksi, kusma, diyare nedeni ile gelişen beslenme güçlükleri büyüme geriliği yaratır. Büyük kulaklar, adipoz dokunun dağılımında bozukluklar, içe dönük meme başları gibi dismorfik bulgular yanında hafif-orta büyüklükte hepatomegali, iskelet anomalileri, hipogonadizm, proteinüri izlenen bulgulardır. Bazı hastalarda süt çocukluğu döneminde perikardiyal effüzyon ve/veya kardiyomyopati gelişir. Bu hastalar genellikle dışa dönük, mutlu çocuklardır. Vakaların % 20 kadarı ilk yaş içinde enfeksiyon, karaciğer yetmezliği veya kalp yetmezliği ile kaybedilirler.

AMİNOASİDOPATİLER

Sistinozis

Sistinozis çeşitli organlarda sistinin aşırı şekilde birikimi ile karakterize bir hastalıktır. Biyokimyasal bozukluk tam olarak bilinmemektedir, sistinin lizozomlardan taşınmasında bozukluk nedeni ile intralizozomal protein yıkımı sonucu açığa çıkan sistin lizozomlarda birikir. Böbrek, karaciğer, dalak, lenf bezi sistinin sıklıkla biriktiği doku ve organlardır. Tiroid bezi, kornea, iris, retina, santral ve periferik sinirlerde, kemik iliğinde de birikim olur. Bu birikim sonucunda çoklu organ yetmezlikleri gelişir, özellikle böbrek tutulumu belirgindir, hastayı ölüme götüren nedendir. Bazı sistinozis vakalarında açık renkli ten, saç rengi ile karakterize bir fenotip tanımlanmıştır. Hastalığın üç klinik tipi vardır; Infantil ya da nefropatik tip en sık rastlanan formdur, dokularda çok fazla sistin birikimi vardır. Intermediate veya adölesan tip diye adlandırılan şekilde hastalık ikinci dekatta bulgu verir, sistin birikimi orta derecededir. "Benign" ya da yetişkin tip sistinozis ileri yaşlarda bulgu verir, sadece kornea ve kemik iliğini ilgilendirir. Renal tutulum nefropatik formda çok şiddetlidir, adölesan tipte de gelişir. Böbreklerdeki olay sistinin interstisyum, glomerüller ve tübüler epitelde birikimi nedeniyledir. Sistin biriktikçe tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis artar. Glomerüller skleroza gider. Tübüler etkilenme Fankoni sendromu yaratır, ikinci dekatta ise böbrek yetmezliği gelişir. Hastalıkta işitme güçlüğü, adenoid

TABLO 5. Mukopolisakkaridozların bazı özellikleri

Tip	Enzim	Mental Retardasyon	Dismorfik bulgular	Korneal bulanıklık	Somatik değişiklikler	Kardiyak tutulum
MPS-IH	α -iduronidaz	+++	+++	++	+++	HT, KH, KAH, KMP
MPS-IS	α -iduronidaz	—	++	++	++	KH
MPS-II (A, B)	Iduronat-2-sülfataz	değişken	+, +++	—	+++	HT, KH, KAH, KMP
MPS-III A, B, C, D	sülfamidaz (A) N-asetilglukozaminidaz (B) -glukozamid-N-A- transferaz (C)	+++	+	—	+	KH, VSD
MPS-IV A, B	Glukozamin-6-sülfataz (A) β -Galaktozidaz	—	iskelete ait	++	değişken	KH
MPS VI	N-asetilgalaktozamin-4- sülfataz	—	+++	++	değişken	KMP
MPS VII	β -glukuronidaz	++	+, ++	++	++	KH

KH: Kapak hastalığı, **HT:** Hipertansiyon, **KAH:** Koroner arter hastalığı, **KMP:** Kardiyomiyopati

hipertrofi, hiperkolestrolemi, artmış ürik asit atılımına bağlı ürolitiazis, yutma güçlüğü gibi komplikasyonlar bildirilmiştir. Uzun süre yaşamda kalan vakalarda iskelet kasında sistin birikimine bağlı miyopati, miyokartta sistin birikimine bağlı kardiyomiyopati bildirilmiştir.

Tirozinemi Tip I

Fumarilasetoasetaz enziminin eksikliği sonucu gelişen klinik tablo oldukça heterojendir ve hastalık erken süt çocukluğu döneminden yetişkin çağa kadar olan dönemde klinik bulgu verebilir. Hastalığın akut formunda doğumu izleyen haftalarda kusma, diyare, sarılık, hipoglisemi, ödem, asit ve kanama diyatezi yaratan ağır karaciğer yetmezliği gelişir. Sıklıkla sepsis ile komplike olan klinik tabloda renal tübüler fonksiyon bozukluğuna ikincil hipofosfatemik kemik hastalığı erken dönemde oluşur. Geç süt çocukluğu ve çocukluk döneminde hasta karaciğer yetmezliği, rikets veya kanamaya eğilim, yetersiz kilo alımı, hepatosplenomegali gibi daha az spesifik bulgularla farkedilebilir. Nadiren hastalık nörolojik kriz, riketse ikincil hipotoni, veya tekrarlayan polinöropatiler ile kendini gösterir. Nörolojik kriz hastalığın seyri sırasında gelişebilen, karın ağrısı, periferik nöropati, kas güçsüzlüğü ve hipertansiyonla

karakterize ataklardır.

Hastalığın kronik formunda belirti ve bulgular sinsidir, karaciğerde orta derecede büyüklük, hafif büyüme geriliği, subklinik rikets vardır. Vakaların çoğunda gelişen rikets çok az sayıda hastada izlenmez. Bu hastalarda sadece karaciğer hastalığı vardır.

Hepatorenal tirozinemide nadiren başka organ tutulumları da bildirilmiştir, pankreas "islet" hücre hiperplazisi ve beyinde patolojik değişiklikler sadece birkaç vakada tanımlanmıştır. Çok az sayıda da olsa kardiyomiyopatinin geliştiği tirozinemi vakaları vardır. Hastalıkta biriken metabolitlerin miyokardiyal mitokondrilerde enerji üreten metabolik olayları etkileyerek kardiyomiyopati oluşturduğu sanılmaktadır.

Alkaptonüri

Homogentisik asit oksidaz enziminin eksikliği sonucu oluşan alkaptonüride homogentisik asit birikimi nedeni ile kalp kapakçıklarında ve arterlerde anormallikler bildirilmiştir. Jeneralize ateroskleroz, mitral ve aort kapağı anomalileri yanısıra miyokardın etkilendiği vakalar da vardır.

Homosistinüri

Sülfür içeren aminoasit metiyonini sisteine çeviren metabolik yolda yer alan değişik enzimlerin eksiklikleri tanımlanmıştır. Bunlardan sistatyonin β sentaz 'ın eksikliği en ağır klinik tabloyu yaratan eksikliktir. Bu enzim eksikliğinin yol açtığı homosistinüri tablosunda göz, iskelet sistemi, santral sinir sistemi ve vasküler sistem en çok etkilenen sistem ve organlardır. Hasta doğduğunda normaldir, klinik tablo zamanla gelişir. Gözde tipik olan lensin dislokasyonudur. Retina dekolmanı ve retina dejenerasyonu, optik atrofi, katarak gelişebilir. İskelet sisteminde osteoporoz, patolojik kırıklar, vertebral kollaps, Marfan sendromuna benzer görünüm, araknodaktili, genu valgum, pes kavus, pektus karinatus gibi kemik deformiteleri hemen her vakada olan bulgulardır. Gelişme geriliği ve/veya mental retardasyon vakaların yaklaşık yarısında gelişir. Arter ya da venlerde gelişen tromboembolik komplikasyonlar hastalığıdaki en önemli mortalite ve morbidite nedenleridir. Kalp damarlarının ve koroner damarların etkilenmesi miyokardın etkilenmesine, kardiyomiyopati gelişmesine yol açar.

ORGANİK ASİDEMİLER

Bazı organik asidemilerde de kardiyak belirti ve bulgular bildirilmiştir. **Propiyonik asidemide**, **metilmalonik asidemide**, **β ketotiyolaz eksikliğinde** tanımlanan kardiyomiyopatinin metabolik dekompanzasyon ya da sekonder karnitin eksikliğine bağlı olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir.

GLİKOSFİNGOLİPİDOZLAR, MUKOPOLİSAKKARİDOZLAR VE GLİKOPROTEİNOZLARDA KARDİYOMİYOPATI

FABRY HASTALIĞI

Glikosfingolipidozlar grubundan Fabry hastalığı X'e bağlı kalıtılan metabolik bir hastalıktır, nötral bir glikolipid olan seramid trihekzozidin birikimi ile karakterizedir, eksik olan enzim galaktozidazdır. Klinik bulgular seramid trihekzozidin vasküler epitelde depolanması ile oluşur. Ciltte birikim hastalık için karakteristik olan angiokeratomu yaratır. Periferik sinirde birikim çoğu kez başlangıç bulgusu olan çocukluk çağında epizodik akroparaseziler ya da rahatsız edici sürekli ağrıya yol açabilir. Beyinde birikim geçici iskemik ataklara ve "stroke" a, böbreklerdeki birikim üçüncü-dördüncü on yılda böbrek yetmezliğine yol açabilir. Göz tutulumu vasküler fundus lezyonları, korneal opasitelerin gelişmesine yol açabilir. Kardiyak tutulum hastalığın değişmeyen bulgusudur. Hemizigot erkeklerde yaşla birlikte belirgin hale gelen kalp tutulumu heterozigot

kadınlarda genellikle asemptomatiktir ya da hastalığa ait hafif semptomlar gelişir. Sistemik hipertansiyon, kardiyak iskemi, serebrovasküler olaylar yanı sıra kalpte glikosfingolipid birikimi sonucu mitral kapak tutulumu ve miyokardın etkilendiği vakalar bildirilmiştir.

MUKOPOLİSAKKARİDOZLAR

Mukopolisakkaridozlar (MPS) glikozaminoglikanların intralizozomal yetersiz yıkımı sonucu gelişen bir grup kalıtsal hastalıklardır. Glikozaminoglikanlar yüksek moleküler ağırlıklı karbohidrat zincirleridir ve değişik organ sistemlerinde özellikle de bağ dokusunda önemli işlevleri vardır. Mukopolisakkaridozlarda klinik semptomlar glikozaminoglikanların değişik organ sistemlerinde depolanması ile gelişir. Klinik ve biyokimyasal bulgulara göre altı farklı tipi, her tipin alt grupları vardır (Tablo 5). MPS vakalarında koroner arter hastalıkları, kalp kapak hastalıkları, iletim bozuklukları yanı sıra miyokardiyal değişiklikler de bildirilmiştir. Miyokardiyal interstisyumda tipik depolanma koroner arter ve kapaklarda depolanma kadar sık değildir. Histopatolojik olarak miyositlerde vaküol oluşumu ve küçük alanlarda fibrozis gelişebilir, miyositler hafif hipertrofikdir. Elastik ve kollajen benzeri fibrillerin proliferasyonu ve hücre içinde birikim mural endotel kalınlaşmasına yol açar. Endokard miyokardan daha sıklıkla etkilenir. Sıklıkla izlenen septumda asimetrik kalınlaşma kalp çıkışında darlık yaratır. Dilate kardiyomiyopati ve endokardiyal fibroelastozis az sayıda da olsa hastalığın ilk bulgusu olabilir. Azalmış miyokardiyal performans **MPS III (Hurler)**, **MPS IS (Scheie)**, **MPS II (Hunter)** ve **MPS VI (Maroteaux-Lamy)** vakalarında bildirilmiştir.

GLİKOPROTEİNOZLAR VE GANGLİOLİPİDOZLAR

Bu hastalıklar glikoprotein ve/veya glikolipidlerden terminal şeker rezidülerinin ayrılmasını sağlayan lizozomal enzimlerin eksikliği ile oluşan bir grup hastalıktır. Bu hastalıklardan bazılarında, **GM₁ gangliyosidozis** (β galaktosidaz eksikliği), **GM₂ Gangliyosidozis I** (Tay Sachs hastalığı, heksosaminidaz B eksikliği), **GM₂ Gangliyosidozis II** (Sandhoff hastalığı, heksosaminidaz A ve B eksikliği), **Galaktosialidoz** (kombine galaktosidaz ve nörominidaz eksikliği) ve **Fukosidozis** (α fukosidoz eksikliği), **I-Cell hastalığı** (Mukolipidoz tip II, UDP-N-asetilglukozamin: N-asetilglukozamin-1-fosfortransferaz eksikliği) vakalarında tek hastada da olsa kalp tutulumu bildirilmiştir.

Bazı nörovisseral depo hastalıklarında da ağır kardiyomiyopati nadir de olsa bildirilmiştir. **Nieman**

- aspects. *Baillière's Clinical Haematology* 2000;13:119-40.
23. Stanley CA. Disorders of fatty acid oxidation. (In) *Inborn Metabolic Diseases*. Fernandes J, Saudubray J-M, van den Berghe G (Eds.) (2nd edition) Berlin:Springer 1996, pp:133-43.
24. Thompson GN, Danks DM, Edis DB. Cardiomyopathy as a complication of methylmalonic acidemia (abstract). 28th SSIEM Annual Symposium, Birmingham, 1990:43.

Pick Hastalığı (Sfingomyelinaz eksikliği), **Gaucher Hastalığı** (-glukozidaz eksikliği), **Juvenil Nöronal Seroid Lipofusinozis** gibi hastalıklarda nörolojik ve somatik bozuklukların birlikte izlendiği bu hastalıklarda hastaların ani bozulmaları kardiyomyopati nedeni ile olabilir.

KAYNAKLAR

1. Antozzi C, Zeviani M. Cardiomyopathies in disorders of oxidative metabolism . Cardiovascular Research 1997; 35:184-99.
2. Bonnet D, de Lonlay P, Gautier I, Rustin P, Rötig A, Kachaner J, Acar P, LeBidois J, Munnich A, Sidi D. Efficiency of metabolic screening in childhood cardiomyopathies. Eur Heart J 1998;19:790-3.
3. Böhles H, Hofstetter R, Sewell AC. (Eds.) Metabolic Cardiomyopathy. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 1995.
4. Clarke JTR. Cardiac Syndromes. (In) A clinical guide to inherited metabolic diseases. Cambridge: University Press, 1996, pp. 128-42.
5. Clayton PT, Winchester BG, Kier G. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy in a neonate with the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. J Inher Metab Dis 1992;15:857-61.
6. Coşkun T. Bazı kalıtsal metabolizma hastalıklarında kardiyovasküler tutulum. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1997;40;137-65.
7. Dangel JH. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide storage diseases and related disorders-clinical and echocardiographic findings in 64 patients. Eur J Pediatr 1998; 157:534-8.
8. Edelman M, Silverstein D, Strom J, Factor SM. Cardiomyopathy in a male with cystinosis. Cardiovasc Pathol 1997;6:43-7.
9. Edwards MA, Green A, Colli A, Rylance G. Tyrosinaemia type I and hypertrophic obstructive cardiomyopathy.. Lancet 1987 ; 20:1:1437-8.
10. Gibson KM, Cassidy SB, Seaver LH, Wanders RJA, Kennaway NG, Mitchell GA, Spark Rp. Fatal cardiomyopathy associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency. J Inher Metab Dis 1994;17:291-2.
11. Gilbert EF. The effects of metabolic diseases on the cardiovascular system. Am J Cardiovasc Pathol 1987;1:189-213
12. Hayflick S, Rowe S, Kovonaugh Mc Hugh A, Olson JL, Valle D. Acute infantil cardiomyopathy as a presenting feature of mucopolysaccharidos VI. J Pediatr 1992;120:269-72.
13. Henry CG, Strauss AW, Keating JP, Hilman RE. Congestive cardiomyopathy associated with ketothiolase deficiency. J Pediatr 1981;99:754.
14. Kelly DR, Strauss AW. Inherited cardiomyopathies. NEJM 1994;330:913-9.
15. Lindblad B, Flström SP, Höyer S, Nordborg C, Solymar L, velander H. Cardiomyopathy in fumarylacetoacetase deficiency (hereditary Tyrosinaemia): a new feature of the disease. J Inher metab Dis 1987;10 (Supp 2) 319-22.
16. Marin-Garcia J, Goldenthal MJ. Cardiomyopathy amd abnormal mitochondrial function. Cardiovascular Research 1994;28:456-65.
17. Massoud AF, Leonard JV. Cardiomyopathy in propionic acidemia. Eur J Pediat 1993;152:441-5.
18. Munnich A. The respiratory chain. (In) Inborn Metabolic Diseases. Fernandes J, Saudubray J-M, van den Berghe G (Eds.) (2nd edition) Berlin: Springer 1996, pp:121-31.
19. Nelson J, Shields MD, Mulholland HC. Cardiovascular studies in the mucopolysaccharidoses. J Med Genet 1990;27:94-100.
20. Santorelli FM, Tessa A, d'Amati G, Casali C. The emerging concept of mitochondrial cardiomyopathies. Am Heart J 2001;141:e1.
21. Servidei S, Bertini E, DiMauro S. Hereditary metabolic cardiomyopathies. Advances in Pediatrics 1994;41:1-32.
22. Schneider AS. Triosephosphate isomerase deficiency: historical perspectives and molecular

Tıpta meta - analizi

Dr. Mehtap Akçil Temel¹, Dr. Ergun Karaağaoğlu²

Başkent Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi İstatistik ve Bilgisayar Bilimleri Bölümü Yardımcı Doçenti¹,
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı Profesörü²

Tıbbi bir araştırmanın planlanması ve uygulamasındaki tüm aşamaları izleyen ve bu uygulamalardan hiçbir farkı olmayan meta-analizi yöntemi, aynı konuda farklı yer, zaman ve merkezlerde yapılmış olan araştırma sonuçlarını niteliksel ve niceliksel olarak birleştirmeye yardımcı olan istatistiksel bir yöntemdir. Bazı araştırmacılar tarafından uygulanması kolay ve basit bir yöntem olarak algılanılan meta-analizi yöntemi, bilimsel bir hipotezle başlar ve pek çok aşamadan geçtikten sonra çalışma sonuçları birleştirilir. Bu çalışmada, meta-analizin tarihsel gelişimi, amaçları ve yöntemleri anlatılmıştır. Bundan sonraki bölümde meta-analitik yöntemlerin uygulamaları verilecektir.

Giriş

Pek çok bilim dalında tüm karar vericiler için mevcut bilgilerin olası en iyi sentezini yapmak zorunluluğu vardır. Özellikle bu durum klinik tıpta bir hastaya ya da hasta grubuna ortak bir tedavi stratejisi uygulamak ; sağlık planlaması ve yönetiminde etkin programlar geliştirmek, epidemiyolojik alanda bir hastalığın en iyi etiyolojik çalışmasını yapmak ve hasta-sağlam bireylerin doğru ayırımını yapmak için gereklidir (1-4).

Tıbbi araştırmalarda toplumu temsil yeteneği yüksek olan -verilen kararı topluma genellemeye izin verebilecek- örneklem grubu üzerinde çalışmak; para, zaman, eleman ve uzman hekim yetersizlikleri nedeniyle her zaman mümkün olamamaktadır. Bu nedenle çoğu zaman klinik ve epidemiyolojik araştırmalar sınırlı sayıda birimler üzerinde yapılmaktadır. Ayrıca uzman yetersizliği nedeniyle araştırmaları çok merkezli olarak yürütmek, bazı durumlarda farklı zaman dilimlerine yaymak gereği doğmaktadır. Bu sınırlamaların dışında, bir karar verici kendi yaptığı orjinal araştırma ile o konuda daha önceden yapılmış çalışmaları inceleyip sonuçları

karşılaştırdığında çoğu zaman ilginç bir durumla karşı karşıya kalmaktadır. Aynı konuda yapılmış pek çok araştırmanın sonuçları arasında ortaya çıkan uyumsuzluk ve tutarsızlık en sık rastlanılan durumdur. Doğal olarak bu sonuç, karar vericinin belirlediği amaç doğrultusunda ilerlemesini engellemektedir. Birbirleriyle tamamen tutarsız olan bu sonuçlardan neye göre ve nasıl karar verecektir? (1 - 6)

Çalışmalar arası ortaya çıkan bu tutarsızlıkların eleştirel değerlendirilmesi, farklılıkların nereden kaynaklandığının incelenmesi tıbbi bir bilginin kazanılmasında vazgeçilmez bir unsurdur.

Böyle bir soruna çözüm getirmek için yıllardır geleneksel yeniden inceleme (Traditional Review) çalışmaları yapılmaktadır. Herhangi bir konuda yeniden inceleme çalışması yapan bir araştırmacı önce ilgili konuya ait tüm literatürü araştırır ve sahip olduğu bilgiler ışığında araştırma sonuçlarındaki benzerlikleri ve farklılıkları yorumlamaya çalışır. Ancak bu tür çalışmaların sonuçları, sadece çalışmaların niteliksel olarak özetlenmesine dayanmakta ve yapılan yorumlar hiçbir istatistiksel analizle desteklenmemektedir. Ancak daha sonraki yıllarda böyle bir soruna hem tıbbi hem de istatistiksel yöntemlerle yaklaşılması gereği duyulmuş ve meta-analizi yöntemi geliştirilmiştir (1,3,4).

Meta-analizi, aynı konuda farklı yer, zaman ve merkezlerde yapılmış olan araştırma sonuçlarını niteliksel ve niceliksel olarak birleştirmeye yardımcı olan istatistiksel bir yöntemdir (1 - 9).

Bu yöntem, literatürde pek çok farklı isimde yer almakla beraber hemen hemen hepsi aynı soruna çözüm bulmaya çalışmaktadır; meta-analizi, birleştirilmiş yeniden inceleme çalışması , niceliksel veri sentezi, araştırmaların sentezi , çalışmaların birleştirilmesi , sonuçların birleştirilmesi v.b.(7,8).

Meta-Analizinin Tarihsel Gelişimi

Meta-analizi yöntemi son yıllarda çok popüler bir yöntem olmasına karşın, aslında ilk ortaya çıkışı Sosyal Bilimlerde ve 1900'ü yıllara dayanmaktadır. İlk olarak Pearson 1904 yılında aynı konuya ilişkin korelasyonları inceleyen araştırma sonuçlarının ortalamasıyla ilgilenmiştir. 1930'lu yıllardan itibaren de üzerinde ciddi olarak çalışılan bir yöntem olmuştur. 1952'de R.A.Fisher, farklı denemelerden bulunan olasılık sonuçlarını birleştirme yöntemi geliştirmiştir. 1954'de Cochran, farklı yer, zaman ve birimlerde uygulanmış araştırmaları uygun biçimde bir araya getirerek parametre değerlerini kestirmek için ortak bir karşılaştırma yöntemi geliştirmiştir. G.V.Glass 1970 ve daha sonraki yıllarda Davranış ve Sosyal Bilim alanlarında, deney ve kontrol gruplarındaki çalışmalardan tahmin edilen etki genişliklerinin (d -effect sizes-) niceliksel olarak birleştirilmesine yardımcı olan bir yöntem geliştirmiş ve ilk olarak araştırma sonuçlarını birleştirme yöntemine "Meta-Analizi" adını vermiştir. G.V.Glass 1981 ; J.E.Hunter , F.L.Schmidt ve G.B. Jackson 1982 yılında Meta-analizi yöntemlerini içeren kitaplarını yayınlamışlardır. R.Peto 1980 yılında meta-analizi yöntemini ilk kez epidemiyolojik ve klinik tıp alanında uygulamıştır. Meta-analizi, 1989 yılından itibaren MEDLINE'da "Konu Başlığı (Subject Heading)" ve 1992'den bu yana da "Yayın Türü (Publication Type)" olarak yer almaktadır (1 - 3, 9 - 11, 15, 16).

Tıp alanında meta-analizi yönteminin uygulaması son yıllarda oldukça hızlı bir gelişim göstermiştir.

Bu büyük ve hızlı gelişim pek çok nedene dayanabilmektedir. Bunlardan birincisi, 1900-2000 yılları arasında yaşanan "bilgi patlaması" dır. Birçok bilim dalında çıkarılan dergilerin sayısında eskiye göre yaklaşık olarak 10 ile 12 kat artış gözlenmiştir. Örneğin, biyomedikal alana yönelik dergilerin sayısında 2300'den 25.000'e kadar büyük bir artış saptanmıştır. Dergilerin sayısındaki bu artış, yapılan çalışma ve yayınlanan makale sayısındaki artışı da beraberinde getirmiştir. Tıpta meta-analizi uygulamasına yönelmenin bir diğer nedeni de hem sağlık politikalarının hem de yönetiminin oluşturulmasında araştırma sonuçlarının sentezini yapmak gerekliliğidir (12, 13).

İ. Otkin, tıpta meta-analitik çalışmaların büyüme ve gelişimini göstermek için MEDLINE aracılığı ile sadece 1996 yılına ait tüm meta-analizi çalışmalarını özetlemiştir (Tablo 1). Yaklaşık olarak 3000'den fazla makalenin sonuçlarını kapsayan 306 meta-analizi çalışması bulunmuşlardır (13).

Meta-Analizinin Ortaya Çıkış Nedenleri ve Amaçları

Literatürde aynı konuya ilişkin pek çok araştırma bulunmaktadır. Belirli kriterler ölçüsünde bu araştırmalar toplanıp incelendiğinde, aynı konuda yapılmış bu çalışmaların birbirinden tutarsız sonuçlar verebildiği gözlenmektedir. Örneğin, Stampfer ve arkadaşları (6), akut miyokard enfarktüsünde intravenöz streptokinazın etkin bir tedavi yöntemi olup olmadığını incelediklerinde; sekiz çalışmadan üçünde bu tedavinin istatistiksel olarak önemli etkisi

TABLO 1. 1996 yılına ilişkin meta-analizi çalışmaları

Hastalık Türleri	Sayı
Kardiyovasküler Hastalıklar	26
Gastro İntestinal Hastalıklar	12
Hipertansiyon	11
İnfeksiyon Hastalıkları	19
Eklemler ve Kemik Hastalıkları	13
Nörolojik Bozukluklar	13
Onkoloji	32
Gebelik	16
Psikolojik Teknikler (Farmakolojik olmayan)	28
Diğer	59
Toplam	229
Edipemiyolojik Meta-Analitik Çalışmalar	42
Tanı Testleri	22
Maliyet - Etkinlik	13

sahip olduğunu, iki çalışmada tedavinin istatistiksel olarak önemsiz bir etkiye sahip olduğunu, geriye kalan üç çalışmanın sonucunda ise tedavinin kontrol grubuyla önemli bir değişim göstermediğini görmüşlerdir. Dolayısıyla bir araştırmacı birbirleriyle tutarsız olan bu araştırma sonuçlarına göre, intravenöz streptokinaz tedavisinin akut miyokard enfarktüsünde etkin bir tedavi yöntemi olduğuna nasıl karar verecektir? Niceliksel olarak genel bir sonuca ulaşabilmek olanağı var mıdır? Bu tür sorulara ve sorunlara çözüm getirmek için bir yöntem gereksinim duyulmuş ve meta-analizi adı verilen istatistiksel bir yöntem geliştirilmiştir. Stampfer ve arkadaşları, bu birbirleriyle tutarsız olan çalışma sonuçlarına meta-analizi uyguladıklarında, intravenöz tedavisinin akut miyokard enfarktüsünden ölüm hızını %20 oranında azalttığını ve bu oranın istatistiksel açıdan önemli olduğu sonucuna varmışlardır (6).

Rasgele kontrollü denemeler, deneysel olmayan çalışmalar, vaka-kontrol çalışmaları, tanı testlerini değerlendiren çalışmalar ve epidemiyolojik çalışmalar gibi tıp biliminde yaygın olarak kullanılan tüm araştırma türlerinde bu yöntem gereksinim duyulmaktadır. Bu gereksinimlere yanıt verebilmek için meta-analizi yönteminin amaçları aşağıdaki gibi verilebilir (1-10) :

- Bilimsel literatürde ortaya çıkan tutarsızlıkları değerlendirmek ve nedenlerini incelemek,
- Küçük örneklerle yürütülmüş çalışmaları birleştirip toplam örneklem genişliğini artırarak parametre kestirimlerinin kesinliğini ve gücünü artırmak,
- Gerçekte tek tek (bireysel) çalışmaların amaçları olmayan konuları da analiz etmek,
- Çalışmalar arasında ortaya çıkan heterojenliğin doğru kaynaklarını bulmak,
- Birincil çalışmalarda düşünülmeyen ancak etkisi olduğu varsayılan farklı alt gruplarda tedavi etkinliğini ve değişimini incelemek,
- Sonuçları maliyet-yarar dengesini bozmadan kestirmek,
- İleride yapılacak olan araştırmalara ve alınacak kararlara yardımcı olabilmek,
- Elde edilen bulgulara göre ileride incelenmesi gereken yeni araştırma konuları ortaya çıkarmaktır.

Pek çok soruna yönelik çözüm getirmeyi amaçlayan meta-analizi yönteminin bazı araştırmacılar tarafından yanlış anlaşıldığı saptanmıştır. Tüm çalışmaların bir havuzda biriktirilerek hepsinden genel bir sonuca gidilmesi şeklindeki algılamaya en sık rastlanılan hatadır. Aslında meta-analizine, tüm bilimsel araştırmalarda olduğu gibi, incelenen konuya yönelik bir hipotez kurularak

başlanır ve aşağıda gösterilen adımların sırasıyla uygulanması sağlanır (1 -10,) :

1. Amaç ve Hedefler : Bir meta-analizi çalışması, iyi formüle edilmiş bir sorun ve iyi bir planlama ile başlar. Araştırmanın amacı (ları) ne(ler)dir? Sonuçta araştırılmak istenen parametreler nelerdir? v.b. Örneğin, belirli bir hastalığa sahip kişilerde bir tedavi yönteminin yararlı bir etkiye sahip olup olmadığı veya ölüm oranını azaltıp azaltmadığı araştırmacının ilgilendiği bir sorun ise bu konuya ilişkin kendi hipotezini belirleyerek çalışmasına başlar.

2. Literatür Araştırması : Bir araştırmacı uygulamayı planladığı bir meta-analizi çalışmasının amacını/larını birkez belirledikten sonra izleyeceği diğer adım, ilgilendiği konuya yönelik literatür araştırması yapmaktır. Yayınlanmış/ yayınlanmamış literatür ve tamamlanmamış araştırma raporlarının hepsi literatür çalışmasını oluşturmaktadır. Tüm internet arama motorları (Medline, Eric, v.b.) aracılığıyla, kütüphanelerde elle tarama yaparak veya araştırmacılarla yazışarak yayınlara ulaşılması ve bulunan her yayının kesinlikle detaylı olarak okunması gereklidir.

3. Kabul ve Red Kriterlerinin Belirlenmesi: Konuyla ilgili tüm yayınların (bireysel çalışmaların) meta-analizine dahil edileceği düşüncesi yapılan en büyük hatadır. Literatür araştırmasıyla bulunan tüm çalışmaların meta-analizine alınması hatalı ve yanlış sonuçların bulunmasına neden olacaktır. Çalışmalar, araştırmacının belirlediği kabul ve red kriterleri temel alınarak seçilmek zorundadır. Deneme planı, hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalığın şiddeti, ilacın dozu, ilgilenilen parametre sonucu, örneklem genişliği, seçim kriterlerinden sadece birkaçıdır. Örneğin, kuşkulu akut miyokard enfarktüsünde profilaktik dozda lidocine'in ölüm oranındaki etkisini araştırmak istediğimizde, çalışmaların rasgele kontrollü deney planı kullanılarak yürütülmüş olması, kuşkulu akut miyokard enfarktüsülü hastaları içermesi, profilaktik olarak lidocine verilmesi, sonuç değişkeni olarak ölüm oranının kullanılmış olması gibi kriterlere uyması gerekmektedir. Seçim kriterlerine karar verildikten sonra konuyla ilgili en az iki uzmanın çalışmaları okuyup özetlerini çıkarması, sonuçlar hakkında fikirbirliğine varıldıktan sonra ilgili çalışmaların meta-analizine dahil edilmesi gerekmektedir. Bu aşama meta-analizi sonuçlarının geçerliliği ve güvenilirliği açısından büyük önem taşımaktadır.

4. Verinin Toplanması : Çalışmalar, kabul ve red kriterlerin temel alınarak seçilir, toplanır, yeniden incelenir ve istenilen bilgiler özetlenir. Bir araştırmanın sonuçlarının birden fazla yerde yayınlanabileceği olasılığı düşünülerek meta-analizi yapan araştırmacının çok dikkatli olması gerekmektedir.

Araştırmacı veri toplama aşamasında, tüm çalışmalardan ilgilendiği bilgilere yönelik parametre ve değişkenleri özet bir tablo şeklinde çıkarmalı ve yayınlarında bu tabloyu kesinlikle vermelidir. Örneğin, her bir çalışmadaki hastaların yaşı, cinsiyeti, tedavinin süresi ve dozu, çalışmanın yayınlanma yılı, deneme planı ve elde edilen bulgular bir tablo şeklinde çıkarılmalı ve yayında yer almalıdır. Verilerin özetlenmesinde karşılaşılabilecek temel iki sorun vardır. Bunlardan birincisi, ilgilenilen sonuç (tedavinin etkinliği, ölüm hızı v.b.) meta-analizi çalışması için yeterli olmayabilir. Bu sorunu çözebilmek için istatistikçiler tarafından geliştirilmiş dönüştürme formülasyonları kullanılabilir ya da makalenin yazarı/yazarları ile diyalog kurularak bilgi istenebilir. İkincisi ise verinin niteliğine ilişkindir. Bunun için konunun uzmanları bir araya gelerek kolektif bir çalışma yapar ve ortak bir fikirbirliğine varmaya çalışırlar.

5. İstatistiksel Sonuçlar : Literatürde çok fazla meta-analizi yöntemi vardır. İstenilen amaca yönelik olarak bu yöntemlerden birisi uygulanmalı ve sonuçlar yorumlanmalıdır.

Meta-Analizi Yöntemleri

Epidemiyolojik ve/veya klinik tıpta herhangi bir soruna yönelik meta-analizi çalışması yapmaya karar verildikten sonra o konuya ilişkin literatür araştırması yapılır, kabul ve red kriterleri belirlenir ve uzmanlar tarafından fikirbirliğine varılarak veri toplanır. Bu aşamalardan sonra ilgilenilen soruna yönelik niceliksel bir meta-analizi yöntemine geçmeden önceki ara adım, bulunan çalışmaları niteliksel olarak incelemektir (Şekil 1). Ancak bu incelemeden sonra uygun çalışmalara niceliksel meta-analizi yöntemlerinden biri uygulanabilir (1 - 24).

Niteliksel Meta-Analizi

Tıp biliminde diğer araştırma sahalarından farklı olarak, metodoloji, sağlık sorunları, hedef kitleler ve etiyolojik faktörler gibi ilgilenilen değişkenler oldukça farklı ve heterojendir. Dolayısıyla literatür araştırması tamamlandıktan sonra ve niceliksel meta-analizine geçmeden önceki adım bireysel çalışmaların nitelik değerlendirmesinin yapılmasıdır. Nitelsiz çalışmalar geçerli ve güvenilir olmayan sonuçlar verebileceği için, bu çalışmaların meta-analizine dahil edilmesi geçersiz sonuçların elde edilmesine neden olacaktır. Örneğin, bir kanser vaka-kontrol çalışmasında kanserli olduğu tam olarak onaylanmayan kuşku hastaların çalışmaya alınması da hastalık ile etken ilişkisinin yanlış tahminin yapılmasına neden olacaktır. Bu tip hatalı örneklem seçimi yapan çalışma sonuçlarının meta-analizini doğrudan etkilediği açıktır (7, 8, 21 - 24).

Bir niteliksel sınıflama sisteminin geliştirilmesi,

çalışmanın iyi veya zayıf yönlerini belirleyebilecek kriterlerin oluşturulmasıyla başlar. Bu kriterler bir grup uzmanın birlikte çalışması sonucu ortaya çıkarılmaktadır. Örneğin, Chalmers ve arkadaşları, randomize klinik denemelerin niteliğini değerlendirmek için geliştirdikleri skorlama yönteminde her bir kritere farklı ağırlık atamışlardır. Bu yöntemde, mükemmel bir denemenin toplam skoruna 100 vermişlerdir. Deneme planını ölçen kriterlere %60, istatistiksel analizi değerlendiren kriterlere %30 ve verinin sunumuna ilişkin kriterlere ise %10 ağırlık vermişlerdir (24).

Lichtenstein ve arkadaşları da vaka-kontrol çalışmalarının niteliğini değerlendirmek için 34 kriter saptamışlardır. Verinin toplanması, vaka-kontrollerin seçimi, görüşmecilerin körlenmesi, örneklemin ve analitik yöntemlerin açıklanması v.b. belirledikleri kriterlerden sadece birkaçıdır (24).

Niceliksel Meta-Analizi

Farklı yerlerde ve zamanlarda aynı konuda yapılmış araştırma sonuçlarını birleştirerek parametre kestirimi yapmak için araştırmaların sunuluş biçimlerine, bulgu tiplerine ve istatistiksel model seçimine bağlı olarak farklı istatistiksel birleştirme yöntemleri geliştirilmiştir. Meta-analizinde kullanılan farklı istatistiksel yöntemleri aşağıdaki gibi sıralayacak olursak (1 - 24) :

1. Olasılık (p) değerlerinin birleştirilmesi (1932)

- Fisher Testi
- Winer Testi
- Stouffer Testi

2. Test istatistiklerinin birleştirilmesi (1932)

- t ve Z istatistiklerinin birleştirilmesi yöntemi

3. A. İkili (Binary) değişkenlerin sonuçlarının birleştirilmesi (iki grupta gözlenen olasılıkların karşılaştırılmasına dayalı parametreler; Odds oranı, risk oranı, görel risk, oran farkı v.b.)

- Mantel - Haenszel Yöntemi (1959)
- Peto Yöntemi (1977)

B. Sürekli değişkenlerin sonuçlarının birleştirilmesi (deneysel çalışmaların etki genişliklerinin - effect sizes- birleştirilmesi)

- Glass & Hedges Yöntemi (1981)
- Hunter & Schmidt Yöntemi (1982)
- DerSimonian & Laird Yöntemi (1986)

4. Korelasyon katsayılarının birleştirilmesi

- Fisher Yöntemi (1904)
- Hedges & Olkin Yöntemi (1981)
- Hunter & Schmidt Yöntemi (1982)

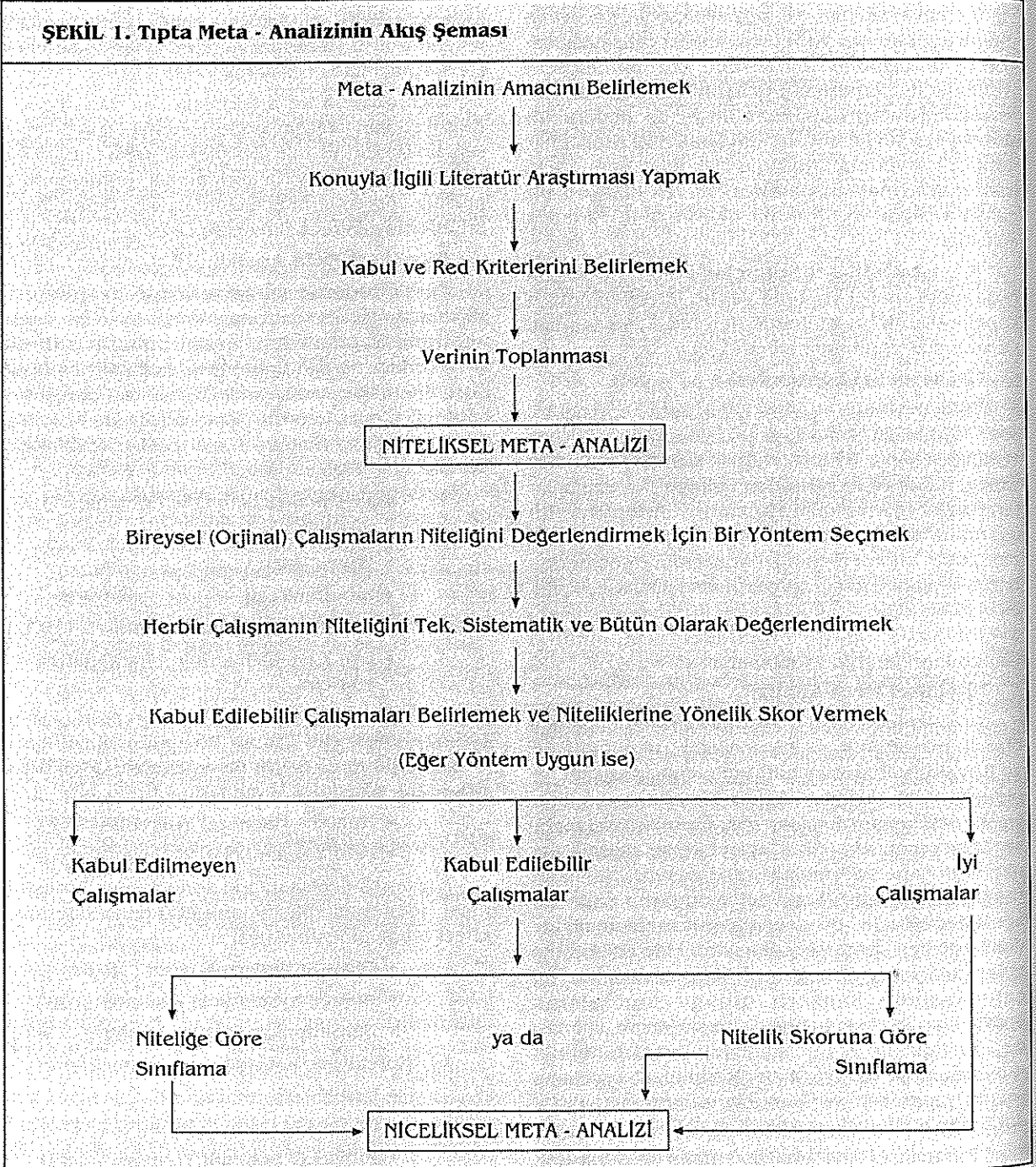
5. Tanı testi doğruluklarının birleştirilmesi
- Özet Nokta Kestirimi (Duyarlılık ve Seçicilik kestirimlerinin ayrı ayrı birleştirilmesi) (1993)
 - Özet İşlem Karakteristiği Eğrisi – ROC Curve - (Özet İKE) (1993)
 - Düzeltilmiş Özet İşlem Karakteristiği Eğrisi (1999)

- Etki İndekslerinin Birleştirilmesi (Etki İndekslerinin Meta-Analizi) (1995)

İstatistiksel Model Seçimi

Niteliksel analizi yapılarak meta-analize dahil edilecek araştırmalar belirlendikten sonra sonuçların istatistiksel olarak birleştirme aşamasına geçilir. Ancak yukarıda da belirttiğimiz gibi araştırmanın

ŞEKİL 1. Tıpta Meta - Analizinin Akış Şeması



sonuçlarına bağlı olarak yöntemin seçilmesi farklılık göstermektedir. Bununla birlikte çalışmaların sonuçlarının birleştirilmesinde istatistiksel model seçimi de etkili olmaktadır. Sabit etki modeli (Fixed effect model) ve Rasgele etki modeli (Random effects model) olmak üzere iki istatistiksel modele dayanarak çıkarımlar yapılmaktadır (1, 3, 5, 10, 24).

Sabit Etki Modeli (Fixed Effect Model)

Bu modeldeki temel varsayım, herbir çalışmanın tamamen aynı etkiyi tahmin etmesidir. Başka bir deyişle, bir girişimin eğer bir etkisi varsa, bu etki çalışma kriterleri ile etkileşim göstermez, çalışmadan, çalışmaya sabit kalır. Farklı kitleler ve tedaviler düşünüldüğünde, ölçümler çok doğru olsa bile herbir çalışmanın tamamen aynı sonucu verdiği inancın çok zordur. Bununla birlikte eğer varsayım doğruysa, bireysel (individual) çalışma sonucunun varyansının tersiyale elde edilen ağırlıklar kullanılarak en küçük varyanslı ağırlıklı ortalama bulunacaktır. Varsayım sağlanmadığı durumda iki alternatif çözüm bulunmaktadır. Birincisi, veriyi alt gruplara ayırarak (örneğin, hastaları genç-yaşlı, erkek-kadın veya çalışmaları vaka-kontrol – kohort v.b.) tekrar meta-analizi uygulaması yapmaktır. İkinci alternatif ise , hem çalışmalar arası hem de çalışma içi varyansı içeren "Rasgele Etki Modeli"ni tercih etmektir .

Rasgele Etki Modeli (Random Effects Model)

Sabit etki varsayımı uygun olmadığı durumda, daha yaygın olarak kullanılan rasgele etki modeli yöntemlerdir. Bu modele ilişkin meta-analizi yöntemlerinde hem çalışmalar arası değişim (varyans) hem de çalışmaların kendi içerisindeki değişim analize dahil edilmektedir. Çalışmalar arası varyans beklenen varyanstaki büyüklük ya da küçük olabilmektedir. Varyans beklenenden küçük ise sabit ya da rasgele etki modeline dayanan yöntemler hemen hemen aynı sonucu verecektir. Ters durumda, çalışmalar arası varyansın çalışmaların ağırlıklandırılmasında kullanılması gereklidir .

Tartışma ve Sonuç

Tıbbi bir araştırmanın planlanması ve uygulamasındaki tüm aşamaları izleyen ve bu uygulamalardan hiçbir farkı olmayan meta-analizi yöntemi, daha önceden yapılmış araştırma sonuçlarını birleştirerek genel bir sonuca ulaşmayı sağlayan istatistiksel bir yöntemdir (1-24). Ancak pek çok araştırmacı tarafından uygulanması kolay ve basit bir yöntem olarak algılanmaktadır. Oysa ki daha önce belirttiğimiz gibi meta-analizi bilimsel bir hipotezle başlar ve pek çok aşamadan geçtikten sonra çalışma sonuçları birleştirilir. Öncelikle herhangi bir konuda meta-analizi çalışması yapmayı hedefleyen

bir araştırmacı multidisipliner çalışmayı kabul etmek zorundadır. Çalışmaların seçimi aşamasında konunun uzmanı olan en az iki kişi ve bir istatistikçi olmalıdır. Bir meta-analizi çalışmasından geçerli ve güvenilir sonuçlar elde edilmesi isteniyorsa, çalışmanın başlangıcından sonuna kadar aynı ekibin çok büyük bir dikkatle amaçlarını kesin olarak belirtmeleri, uygun çalışmaları seçmeleri ve doğru istatistiksel analizi uygulamaları gereklidir. Çalışmalar önyargısız olarak seçilmeli ve ilgili kaynaklardan tüm literatüre ulaşılmaya çalışılmalıdır.

L'abbe, K.A. ve arkadaşları (6), literatürde yayınlanmış olan meta-analitik çalışmaların niteliğini değerlendirmek için aşağıdaki kriterleri geliştirmişlerdir ;

1. Çalışma protokolü oluşturulmuş mudur?
2. Literatür araştırması ayrıntılı olarak verilmiş midir?
3. Belirledikleri kabul ve red kriterleri verilmiş midir? Bu kriterleri neye dayanarak belirledikleri belirtilmiş midir?
4. Çalışma sonuçlarına homojenlik testi uygulanmış mıdır?
5. Çalışma sonuçlarını birleştirmek için uygun istatistiksel yöntem kullanılmış mıdır?
6. Gelecek araştırmalarda tedaviye yönelik öneriler (yararlı, zararlı, etkisi yok gibi) için sonuçlar ve yorumlar verilmiş midir?

Bu kriterlere uyan bir meta-analizi çalışmasının geçerli ve güvenilir sonuçlar verebileceği varsayılmaktadır.

Çalışmamızın bundan sonraki bölümlerinde tıpta yaygın olarak kullanılan meta-analitik yöntemler uygulamalarıyla birlikte verilecektir.

KAYNAKLAR

1. Normand SLT. Tutorial in Biostatistics Meta-Analysis: Formulating, Evaluating, Combining and Reporting. Stat Med, 18:321-59, 1999.
2. Blettner M ve ark. Traditional Reviews, Meta-Analyses and Pooled Analyses in Epidemiology. Int J Epidemiol. , 28: 1- 9, 1999.
3. Mosteller F ve Colditz GA. Understanding Research Synthesis (Meta-Analysis). Annu Rev Public Health, 17:1-23., 1996.
4. Lau J ve ark. Quantitative Synthesis in Systematic Reviews. Annual Inter Med., 127:820-6, 1997.
5. Egger M ve ark. Meta-Analysis : Principles and Procedures. BMJ, 315: 1533-7, 1997.
6. L'abbe K ve ark. Meta-Analysis in Clinical Research. Annual Inter Med., 107: 224-33, 1987.

7. Jenicek M. Meta-Analysis in Medicine : Where we are and where we want to go. *J Clin Epidemiol*, 42(1): 35-44, 1989.
8. Yach D. Meta-Analysis in Epidemiology. *S Afr Med J.*, 78: 94-7, 1990.
9. Boissel JP ve ark. Considerations for the Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Contr Clin Trials*, 10: 254-81, 1989.
10. Akçıl M. Ortalamalar Arası Etki Genişliklerinin Meta-Analizi, H.Ü.Sağlık Bilimleri Enstitüsü Bilim Uzmanlığı tezi, Ankara, 1995.
11. Hasselblad V. Meta-Analysis in Environmental Statistics, G.P.Patil and C.R. Rao Editors, *Handbook of Statistics*. 12: 691-716, North-Holland, Amsterdam, London, Newyork, Tokyo, 1994.
12. Walter SD ve Janad AR. Meta-Analysis of Screening Data: A Survey of the Literature. *Stat Med.*, 18: 3409-24, 1999.
13. Olkin I. Diagnostic Statistical Procedures in Medical Meta-Analyses *Stat Med*, 18: 2331-41, 1999.
14. Dickersin K ve Berlin JA. Meta-Analysis : State of the Science *Epidemiologic Reviews* 14: 154-76, 1992.
15. Hunter JE ve Schmidt FL. *Methods of Meta-Analysis Correcting Error and Bias in Research Findings* The Publisher of Professional Social Science Newbury Park, London, New Delhi, 1990.
16. Wolf FM. *Meta-Analysis : Quantitative Methods for Research Synthesis Vol 3: 7-59*, Sage Publication, Beverly Hills, New Delhi, London, 1986.
17. Greenland S. Quantitative Methods in the Review of Epidemiologic Literature. *Epidemiol/Reviews*, 9: 1-30, 1987.
18. Fleiss JL ve Gross AJ. Meta-Analysis in Epidemiology, with Special Reference to Studies of the Association Between Exposure to Environmental Tobacco Smoke and Lung Cancer: A Critique. *J Clin Epidemiol*, 44(2): 127-39, 1991.
19. DerSimonian R ve Laird N. Meta-Analysis in Clinical Trials. *Controlled Clin Trials*, 7: 177-88, 1986.
20. Egger M ve Smith GD. Meta-Analysis Bias in Location and Selection of Studies *BMJ*, 316: 61-6, 1998.
21. Brown S. Measurement of Quality of Primary Studies for Meta-Analysis. *Nursing Research*, 40(6): 352-5, 1991.
22. Smith GD ve Egger M. Meta-Analysis : Unresolved Issues and Future Developments, *BMJ*, 316 : 221-5, 1998.
23. Egger M ve ark. Bias in Meta-Analysis Detected by a Simple , Graphical Test *BMJ*, 315: 629-34, 1997.
24. Petitti DB. *Meta-Analysis, Decision Analysis and Cost-Effectiveness Analysis : Methods for Quantitative Synthesis in Medicine*, Oxford University Press, 1994.

OKUYUCU ANKETİ

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

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

Katkılarınız için teşekkür ederiz. Saygı ve sevgilerimizle

Yayın Kurulu

1. Dergi elinize nasıl ulaşıyor?

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

2. Dergide en çok ilginizi çeken bölümler hangileridir?

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

3. Dergide yer almasını istediğiniz konular nelerdir?

4. Dergi hakkında iletmek istediğiniz düşünce ve görüşleriniz nelerdir?

ADI SOYADI:

ÜNVANI:

MEZUNİYET YILI:

MEZUN OLDUĞU OKUL:

VARSA UZMANLIK ALANI:

UZMANLIK ALDIĞI YER:

ÇALIŞTIĞI KURUM:

.....

.....

İŞ TEL:

EV TEL:

FAKS:

E-MAIL:

POSTA ADRESİ:

.....

.....

.....

Adres:

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekanlığı

Hacettepe Tıp Dergisi Editörlüğü

06100 Ankara

Faks: 0(312) 310 0580

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

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Mezun ve Uzmanlarına

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

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

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ MEZUNLAR DERNEĞİ ÜYELİK FORMU

ADI, SOYADI :

OKULDAKİ SOYADI :

MEZUNİYET YILI :

İŞ ADRESİ :

İŞ TELEFONU :FAX :

EV ADRESİ :

EV TELEFONU :FAX :

E-MAIL ADRESİ :

UZMANLIK DALI :

UZMANLIK EĞİTİMİ ALDIĞI YER VE TARİH :

Baba Adı :

Ana Adı :

Doğum Yeri :

Doğum Tarihi :

Nüfusa Kayıtlı Olduğu İl :

İlçesi :

Mahalle / Köy :

Cilt No : Sayfa No : SıraNo :

Nüfus Cüzdanı No :

Verildiği Nüfus İdaresi :

Veriliş Tarihi :

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

β-laktamaz enzimlerine dayanıklıdır.

Günde tek doz uygulama kolaylığıyla hastaların tedaviye uyumunu artırır.

Herhangi bir ilaç etkileşimi bildirilmemiştir.

Diğer ilaçlerden etkilenmez.

Çocuk tadındaki süspansiyon formu çocuklar tarafından tercih edilmektedir.³

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



Shionogi Pharmaceutical Co., Ltd.

Osaka, Japan
Türkiye'de ürettiği ilaçları
Türkiye'de ürettiği ilaçları

İlaç sahibi ve üretim yeri

İlaç

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

Büyükdere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

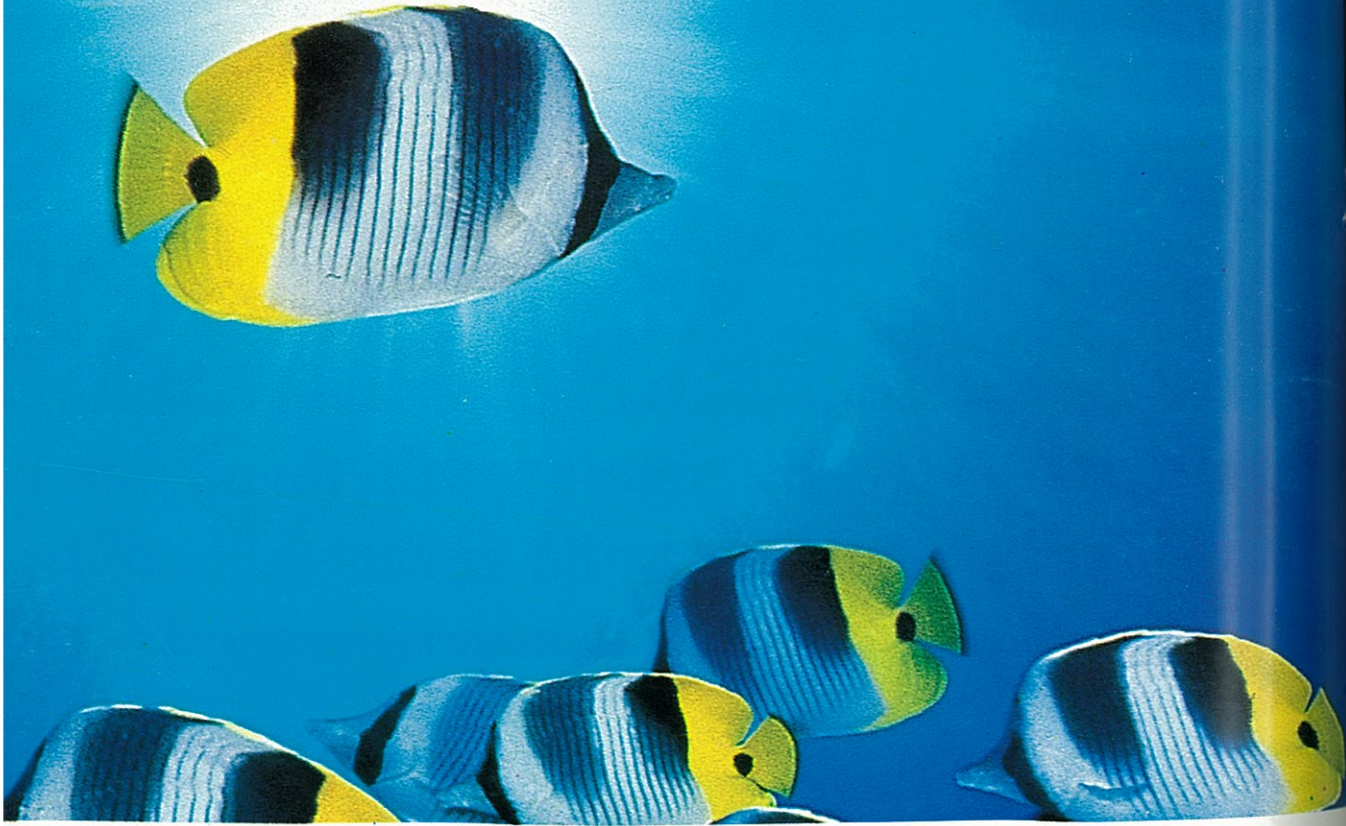
Eczacıbaşı

Enfeksiyon tedavisinde orijinal bir çözüm...



Cefamezin

IM/IV-IM sefazolin sodyum



KISA 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'i 5.0-7.0'ye ayarlayacak miktarda) bulunur. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER:** Yan-sentetik bir sefalosporin C türevidir. **ENDİKASYONLARI:** Septisemi ve subakut bakteriyel endokardit, solunum yolu enfeksiyonları, safra yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, kemik ve eklem enfeksiyonları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, kulak burun boğaz enfeksiyonları, ameliyat sonrası enfeksiyonlardan korunulması. **KONTRENDİKASYONLARI:** Sefalosporin C türevlerine ve amid grubu lokal anestetiklere aşırı duyarlı olan hastalarda kullanılmamalıdır. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Cefamezin, ilaçlara karşı alerjisi olan hastalarda diğer sefalosporin türeveli ilaçlar gibi dikkatle kullanılmalıdır. Cefamezin uygulandıktan sonra hastanın penisilin ve sefalosporin türeveli ilaçlara aşırı duyarlılığı olup olmadığı araştırılmalıdır. Alerji durumlarında antibiyotik uygulaması durdurulmalı ve uygun tedavi başlanmalıdır. Sefazolin kullanımı sırasında ya da sonrasında diyare gelişen hastalarda psödömembranöz enterokolit olasılığı gözönünde bulundurulmalıdır. Sefazolin, başta kolit olmak üzere mide-barsak hastalığı öyküsü olan hastalarda diğer sefalosporin türeveli ilaçlar gibi dikkatle kullanılmalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalara sefazolin çok yüksek dozlarda uygulanması konvülsiyonlara sebep olabilir. Sefazolinin etkinliği ve güvenilirliği prematürlere ve 1 aylıktan küçük bebeklerde saptanmamıştır. Cefamezin, gebelikte uygulanmalıdır. Zorunlu olmadıkça 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: Nadiren, AST, ALT ve alkalen 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, kızamık, kızamıksık, alerjik reaksiyonlar. Diğer: Genital ve anal kaşıntı, genital moniliaz, vajinit. **ILAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER:** Probenesid, sefalosporin kan konsantrasyonunun daha yüksek olmasına ve daha uzun zaman devam etmesine yol açar. Glukoz testlerinde, Fehling ve Benedict reaksiyonları ile yalnızca pozitif reaksiyon verir. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Cefamezin 500 ve 1 g IM, sadece intramüsküler yoldan kullanılmalıdır. Cefamezin, erişkinlere genellikle günde 1 g veya 2 g, orta şiddetli enfeksiyonlarda toplam günlük doz 100 mg/kg'a artırılabılır. Kreatinin klirensi 55 mL/dakika ya da daha yüksek olan erişkin hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Böbrek yetmezliği olan enfeksiyonlu 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, buzdolabında 10 gün süreyle stabildir. **TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI:** 500 mg veya 1 g sefazolin aktivitesine eşdeğer sefazolin sodyum içeren 1 flakon ile enjeksiyonluk suda %0.5 lidokain HCl içeren 2 veya 3 mL'lik ampul içeren 4 mL'lik 1 adet çözücü ampul bulunan ambalajlarda. **PIYASADA MEVCUT DİĞER FARMASÖTİK DOZAJ ŞEKİLLERİ:** Cefamezin 500 Flakon: 500 mg sefazolin aktivitesine eşdeğer miktarda sefazolin sodyum içeren 1 flakon ile enjeksiyonluk suda %0.5 lidokain HCl içeren 2 veya 3 mL'lik ampul 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. **REVİZE EDİLMİŞ KDV 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.

Fujiwara 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

ISSN 1300-8404

cilt 32 • sayı 3 • 2001

Hacettepe

Tıp Dergisi

Biyoterörizm ve biyolojik silahlar

Yenidoğan bebeğin resüsitasyonu

Çocuklarda gastroösofageal reflü

Çocuklarda dilate
kardiyomyopatiler

Artritli hastaya yaklaşım

Brusellozis

Reçete yazma

Akut bakteriyel menenjit

Erişkinde akut bronşit tedavisi

Plevral fissürlerin radyolojisi

Beta laktam antibiyotikler

Konfokal mikroskop

Hacettepe
Üniversitesi
Tıp
Fakültesi

