

ISSN 1300-8404

cilt 32 • sayı 3 • 2001

Hacettepe

Tıp Dergisi

Biyoterörizm ve biyolojik silahlar

Yenidoğan bebeğin resüsitasyonu

Çocuklarda gastroösofageal reflü

Çocuklarda dilate
kardiyomiyopatiler

Artritli hastaya yaklaşım

Brusellozis

Reçete yazma

Akut bakteriyel menenjit

Erişkinde akut bronşit tedavisi

Plevral fissürlerin radyolojisi

Beta laktam antibiyotikler

Konfokal mikroskop

Hacettepe
Üniversitesi
Tıp
Fakültesi



PEN-OS® 1000 Tablet

(benzatin fenoksimetil penisilin) 400 Süspansiyon 750 Süspansiyon

Bakteriyel Tonsillofarenjit tedavisinde ve akut romatizmal ateş profilaksisinde endikedir,



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

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

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

İlçEczacıbaşı

HACETTEPE TIP DERGİSİ
2001; 32(3)

Editör

İskender Sayek

Editör Yardımcısı

Reyhan Çeliker

Yayın Kurulu

Osman Abbasoğlu (2003)

Murat Akova (2004)

Macit Anyürek (2004)

Ali Ergen (2003)

M. Oğuz Güç (2002)

İbrahim Güllü (2003)

Sedat Kiraz (2003)

Tezer Kutluk (2004)

Haluk Özen (2003)

Asuman Özkara (2004)

Selçuk Palaoğlu (2002)

Ayşegül Tokatlı (2003)

Mürvet Tuncel (2003)

Ergül Tunçbilek (2003)

Serhat Ünal (2002)

Murat Yurdakök (2002)

Hakan Yaralı (2003)

Hacettepe Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı

tarafından yayınlanmaktadır.

Yazışma Adresi

Hacettepe Tıp Dergisi

Hacettepe Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı

06100 Ankara

Tel : (0.312) 324 3286

Fax : (0.312) 310 0580

Hazırlık ve Baskı

Alp Ofset Matbaacılık

Ltd. Şti. Ankara

Tel : (0.312) 230 0997

Fax : (0.312) 230 7629

ISSN: 1300-8404

İÇİNDEKİLER

- **Editör'den**..... 195
İskender Sayek
- **Biyoterörizm ve biyolojik silahlar**..... 197
Murat Akova
- **Yenidoğan bebeğin resüsitasyonu**..... 202
Murat Yurdakök
- **Çocuklarda gastroösofageal reflü**..... 208
Hasan Özen
- **Çocuklarda dilate kardiyomiyopatiler**..... 215
Sema Özer
- **Artritli hastaya yaklaşım**..... 228
Erhan Ağca, İhsan Ertenli
- PANEL**
- **Brusellozis**..... 237
Murat Akova, Sesin Kocagöz,
Mustafa Aydın Çevik, Reyhan Çeliker
- BİRİNCİ BASAMAK**
- **Reçete yazma**..... 251
Oğuz Güç
- NASIL TEDAVİ EDELİM**
- **Akut bakteriyel menenjit**..... 260
Ömrüm Uzun
- **Erişkinde akut bronşit tedavisinde akılcı antibiyotik kullanımının ilkeleri**..... 273
Pınar Zarakolu
- RADYOLOJİ**
- **Plevral fissürlerin radyolojisi**..... 276
Meltem Gülsün, Macit Anyürek
- TEMEL TIPTAN KLİNİĞE**
- **Beta laktam antibiyotiklerin klinik kullanımı ve beta laktamazlara bağlı direnç gelişimi**..... 281
Murat Akova
- **Konfokal mikroskop**..... 284
Mürvet Tuncel
- **OKUYUCU ANKETİ**..... 287
- **MEZUNLAR DERNEĞİ ÜYE FORMU**..... 288

Hacettepe Tıp Dergisi

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama Şirketi tarafından desteklenmektedir.

**HACETTEPE TIP DERGİSİNE
AŞAĞIDAKİ ADRESTEN
ULAŞABİLİRSİNİZ.**

hacettepe.edu.tr

www.tip.hacettepe.edu.tr

hacettepe.edu.tr

y e n i a d r e s i m i z

www.tip.hacettepe.edu.tr

www.tip.hacettepe.edu.tr / www.tip.hacettepe.edu.tr / www.tip.hacettepe.edu.tr / www.tip.hacettepe.edu.tr

Biyoterörizm ve biyolojik silahlar

Dr. Murat Akova

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

Çok sayıda mikroroganizma biyolojik silah amacıyla kullanılabilir. 1925 yılında Cenevre Protokolü ile biyolojik ve kimyasal silah kullanımı tüm dünyada yasaklanmışsa da, günümüzde en az 17 ülkenin elinde bu tür silahların olduğu ve zaman zaman kullanıldığı da bilinmektedir (1,2). Şarbon (antraks) sporları son günlerde başta Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde olmak üzere çeşitli ülkelerde biyoterörizm amacıyla kullanılmaktadır. Bu yazıda güncel önemi nedeniyle şarbon ayrıntılı olarak incelenmiş, diğer potansiyel biyolojik ajanlara ise kısaca değinilmiştir.

Biyolojik savaşın tarihçesi:

Biyolojik savaşın bilinen en eski örneklerini, düşmanların içme suyu elde etmek için kullandıkları kuyu ve rezervuarların insan ve hayvan ölümleri ile "kirlenmesi" teşkil eder. 14. yüzyılda şimdiki Ukrayna sınırları içinde kalan Kaffa'yı kuşatan Tatarlar, vebadan ölmüş insan cesetlerini mancınıkla şehrin surlarından içeri atarak salgın oluşturmaya çalışmışlardı (1). 18. yüzyılda Kuzey Amerika'daki İngiliz kuvvetlerinin komutanı olan Sir Jeffrey Amherst, çiçek virüsü ile kontamine olmuş battaniyeleri kızılderililere vererek çiçek salgınına neden olmuştu (3).

2. Dünya Savaşı sırasında 1939-1942 yılları arasında Japon kuvvetleri Maçurya'da şarbon, veba, çiçek, tularemi, ruam, kolera, kızıl, menenjit, tüberküloz, salmonellozis, tetanus, hemorajik ateş ve difteri gibi çeşitli enfeksiyon hastalıklarını esirler üzerinde deneyip, çok sayıda ölüme neden olmuşlardı (4). Aynı yıllarda İngilizler İskoçya açıklarındaki Orulnard adasında şarbonla çok sayıda deneme yapmışlar ve ada topraklarının takibeden 36 yıl boyunca şarbon sporları ile kontamine kalmasına neden olmuşlardı. Adanın dekontamine edilmesine 1979 yılında başlanmış ve 280 ton formaldehit

kullanıldıktan sonra ancak 1987 yılında tam anlamıyla temizlenebilmişti (5).

1950'li yılların başında Amerikan ordusu biyolojik bir silahı taklit amacıyla San Fransisco kentine *Serratia marcescens* isimli bir bakteriyi yaydı. Normalde bu bakterinin solunum yoluyla bulaşarak hastalık yapması söz konusu değildi. Bu denemenin amacı gerçek bir biyolojik silahın kullanılması halinde meteorolojik koşulların etkisini araştırmaktı. Bu deneme 1970 yılında The Washington Post gazetesi tarafından yayımlanmaya kadar halktan gizlendi. Ordunun yaptığı denemeden hemen sonra şehirdeki Stanfor Üniversitesi hastanesinde *S. marcescens*'e bağlı bir nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonu salgını oldu ve bir hasta endokardit nedeniyle yaşamını yitirdi. Salgının ordunun yaptığı denemeye olan ilgisi hala bilinmemektedir (1,2).

1972 yılında 100'den fazla ülkenin katılımı ile imzalanan "Bakteriyolojik ve Toksin Silahlarının Geliştirilmesi, Üretimi ve Depolanması ve İmhası"na dair anlaşma yürürlüğe girdi. Buna karşın başta eski Sovyetler Birliği olmak üzere bu silahların üretimi günümüze kadar süregeldi. Sovyet Savunma Bakanlığına bağlı bir kuruluş olan "Biopreparat"ın biyolojik silah üretimi amacıyla 1980-1990 yılları arasında 55.000 bilim adamı ve teknisyeni istihdam ettiği bilinmekteydi. Bu kişilerin bugünkü Rusya sınırları içinde yaşadıkları bilinmektedir (1,2). 1979 yılında, şimdiye dek bilinen en büyük akciğer (inhalasyon) şarbonu salgını eski Sovyetler Birliği sınırları içindeki Sverdlovsk şehrinde saptandı (6). Devlete ait bir biyolojik silah fabrikasının filtresindeki bir bozukluk nedeniyle havaya karışan şarbon sporları 79 kişide hastalığın ortaya çıkmasına ve bunların en az 68'inin ölümüne neden oldu. Gerçek hasta ve ölüm sayısının resmi olarak açıklanan bu sayıdan çok daha yüksek olduğu da iddia edildi.

Tokyo'da 1995 yılında bir metro istasyonuna sarin gazı ile saldırı düzenleyerek çok sayıda kişinin ölümüne neden olan terörist örgüt Aum Shinrikyo'nun, aynı şehirde en az 8 defa şarbon ve botullismus ile saldırı düzenlediği ancak bilinmeyen nedenlerle başarılı olamadığı saptandı (7).

1970 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün bir uzmanlar kurulunun yaptığı tahmine göre, 5 milyon nüfusa sahip bir şehir üzerine uçakla 50 kg şarbon basilli aerosol halinde atıldığı takdirde 250.000 kişide şarbon görüleceği ve bunlardan 100.000 kişinin tedavisiz bırakıldığı takdirde öleceği hesaplandı. ABD'deki Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'nin (CDC) tahminine göre hastalıkla temas eden 100.000 kişi için toplam maliyet 26.2 milyar USD olacaktır (8).

11 Eylül 2001 tarihinde ABD'nin çeşitli şehirlerindeki terörist saldırılar sonrası değişik kuruluşlara gönderilen mektuplar içinde toz halinde şarbon sporları saptanmış ve 24 Ekim itibarıyla yedisi inhalasyon, kalanı deri şarbonu olmak üzere toplam 15 kişide hastalık tespit edilmiştir. Bu tarih itibarıyla ABD dışından şimdiye kadar şarbona yaklanan kişi bildirilmemiştir.

Şarbon (Antraks):

Şarbon, gram-pozitif, spor oluşturan bir bakteri olan *Bacillus anthracis*'in neden olduğu akut infeksiyonun adıdır. Hastalık doğal olarak ot yiyen hayvanlarda (koyun, keçi, sığır gibi) görülür. Hayvanlar şarbon sporlarının bulaştığı toprakta otlanırken hastalıkla temas ederler. İnsanda hastalık sporlarla derinin teması veya solunum yoluyla sporların alınması sonucu oluşur. Kaynak çoğunlukla infekte hayvanlar veya hayvan ürünleridir. İnsanda vakaların %95'i deriden çizik ve yaralardan şarbon sporlarının girmesiyle oluşan deri şarbonu biçimindedir. Günümüzde ülkemizde yılda yaklaşık 100 civarında deri şarbonu olgusuna rastlanmaktadır.

Biyolojik silah amacıyla şarbon kullanımı:

Şarbon sporlarının büyük miktarlarda aerosol olarak kullanımı sonucu ölümcül akciğer şarbonu tablosu ortaya çıkar. Ancak şarbonu bu şekilde silah olarak hazırlamak için belli ölçüde teknolojiye gerek vardır. Hazırlanacak aerosol içinde partikül büyüklüğünün 1-5 mikron boyutunda olması gereklidir (8).

Bulaşma: Şarbon sporları dış ortama çok dayanıklıdır. İnsandan insana şarbon bulaşması söz konusu değildir. İnsanlarda şarbon, bakteri veya sporların alınma yoluna göre deri, inhalasyon ve mide-barsak (gastrointestinal) şarbonu biçiminde kendini gösterir.

infekte edici doz: ID50 (sporları soluyan kişilerin %50'sinin hastalanması için gereken doz) yaklaşık olarak 10.000 spor olarak belirlenmiştir.

Kuluçka dönemi: Deri yoluyla bulaşma halinde 3-7 gün, solunum yoluyla bulaşma halinde 1-6 gün, ağız yoluyla bulaşma halinde 1-7 gün olarak saptanmıştır. Muhtemelen alınan spor sayısı ile ilişkili olarak solunum yolu şarbonunun, bulaşmadan yaklaşık 1,5 ay sonra bile ortaya çıkabileceği bilinmektedir (6,8).

Klinik belirtiler:

Inhalasyon (akciğer) şarbonu: Hastalık grip benzeri bir tabloyla başlar. Ateş, baş ağrısı, adale ağrısı ve kuru öksürük görülür. Takiben 1-2 günlük kısa süreli bir iyilik hali sonrası şiddetli solunum yetmezliği gelişir. Akciğer filminde mediastinal genişleme görülmesi karakteristiktir. Bu görüntü mediastinal lenfadenopati ve hemorajik mediastinite işaret eder. Hastalığın başlangıcından 2-3 gün sonra kan kültürlerinde bakteri saptanabilir. Erken dönemde antibiyotik tedavisi başarısı yüksektir. Ancak belirtiler başgösterdikten sonra tedavi hastanın ölümünü engellemez. Hasaların yaklaşık yarısında menenjit tablosu gelişir.

Deri şarbonu: En sık el, önkol ve başta rastlanır. Temas sonrası deriden kabark, kaşıntılı ve kızamık lezyonlar gelişir. Takiben papül ve vezikül gelişimi gözlenir. 2-6 gün sonra siyah renkli kabuklu karakteristik lezyon ortaya çıkar. Lezyon etrafında ödem görülmesi karakteristiktir. Kabuklu lezyon 1-2 haftada kendiliğinden iz bırakmadan iyileşir. Ağız yoluyla alınan antibiyotiklere iyi yanıt verir. Nadiren bakteremi ve menenjit gelişir.

Gastrointestinal şarbon: Hastalığın en nadir formudur. Ciddi karın ağrısı, kanlı ishal ve bulantı-kusma ile karakterlidir. Sıklıkla bakteremiye yol açar ve ölümlü sonuçlanır.

Dayanıklılık: Şarbon sporları kuruluğa, ısıya, UV ışığına, gama ışınlamasına ve çoğu dezenfektana dirençlidir. Toprakta çok uzun yıllar canlılığını koruyabilir. 1/10 oranında sulandırılmış (evde kullanılan) çamaşır suyu sporların çevreden temizlenmesi için etkili ajandır.

Antibiyotik duyarlılığı: Çoğu şarbon suşu pensiline ve doksisisikline duyarlıdır. Buna karşın bakteri geniş spektrumlu (3. kuşak) sefalosporinlere ve trimetoprim-sulfametoksazole dirençlidir. Biyoterörizm amacıyla üretilen bakterinin bu iki antibiyotığe dirençli olma kuşkusu nedeniyle siprofloksasin kullanımı önerilmektedir. Şu ana kadar ABD'de biyoterörizm amaçlı kullanılan *B. anthracis* izolatlarının penisilin, doksisisiklin ve siprofloksasine duyarlı oldukları saptanmıştır (9). Her ne kadar penisilin şarbon için kullanılan standart ilaçlardan biriyse de, ABD'de izole edilen suşlarda konstitütif ve indüklenebilir beta-laktamazların olma

olasılığı nedeniyle penisilin ve ampisilin tek başına tedavide kullanımı önerilmemektedir. Diğer sefalosporinler de in vitro koşullarda şarbon basiline etkili bulunmuştur. Siprofloksasin biyolojik terör amacıyla kullanılabilir diğer bakteriyel ajanlardan veba ve tularemi etkenlerine karşı da etkilidir.

Tedavi: Biyoterörizm atak sonucu ortaya çıkan şarbon tedavisine ilişkin öneriler 26 Ekim 2001 tarihinde CDC tarafından yeniden gözden geçirilerek yayınlanmıştır (9). Etkin tedavi için hastalığın erken dönemde tedavisine başlamak son derecede önemlidir. CDC'nin biyoterörizme bağlı inhalasyon ve gastrointestinal şarbon için tedavi önerileri Tablo 1'de verilmiştir.

Klasik deri şarbonunda tedavi 7 gün süreyle 2 X 500 mg oral siprofloksasin ile yapılır. Tedavi süresi biyoterörizm sonucu ortaya çıkan deri şarbonunda, hastanın aerosol halinde şarbon sporuna maruz kalma riskini de gözönünde bulundurarak iki ay olarak önerilmektedir (8-10). Antibiyotik tedavisi deri şarbonunda lezyonun ilk 24 saatte steril hale gelmesini sağlar, ancak eskar gelişimini engellemez. Tedavide siprofloksasin veya doksisiklin Tablo 1'de verilen oral dozlarda 60 gün süreyle yapılır (9). Erişkinlerde 3 X 500 mg,

çocuklarda 80 mg/kg/gün (3 doza bölünerek) amoksisilin klinik iyileşme sağlandıktan sonra tedavinin idamesi amacıyla kullanılabilir.

Inhalasyon şarbonunda mortalitenin çok yüksek olması nedeniyle, insanlarda yapılmış kontrollü çalışmalar olmamasına karşın, siprofloksasin veya doksisikline ek olarak bir veya iki ilacın tedaviye eklenmesi önerilmektedir. Halen ABD'de inhalasyon şarbonu nedeniyle tedavi altında olan hastalarda kullanılan kombinasyonlar siprofloksasin, rifampin ve vankomisin ile siprofloksasin, rifampin ve klindamisin'dir. Sefalosporinler ve trimetoprim-sulfametoksazol şarbon tedavisinde kullanılmamalıdır.

Yaygın ödem, menenjit ve ciddi solunum sıkıntısı olan hastalarda kortikosteroid uygulanabilir (11).

Korunma: Temas sonrası profilaksi de tedavi amacıyla kullanılan antibiyotiklerle yapılır. Ancak bu durumda antibiyotiklerin ağız yoluyla alınması yeterlidir. Erişkinlerde siprofloksasin 2 X 500 mg, alternatif olarak amoksisilin 3 X 500 mg veya doksisiklin 2 X 100 mg kullanılabilir. Profilaksi süresi 2 aydır. Çocuklarda ve hamilelerde doksisiklin önerilmemektedir. İmmünsüpresif hastalarda

Tablo 1: Biyoterörizmle ilişkili gastrointestinal ve inhalasyon şarbonu için tedavi protokolü (9)

Hasta Grubu	Başlangıç tedavisi (iv)*	Tedavi süresi
Erişkin	Siprofloksasin 2X400 mg veya Doksisiklin 2 X 100 mg** ve Bir veya iki ilave antibiyotik***	Klinik durum düzelince oral tedaviye geçilir. Siprofloksasin 2 X 500 mg po veya doksisiklin 2 X 100 mg po toplam 60 gün.
Çocuk	Siprofloksasin 10-15 mg/kg her 12 saatte bir**** veya Doksisiklin** >8 yaş ve > 45 kg: 2 X 100 mg >8 yaş ve ≤45 kg: 2X2.2 mg/kg ≤8 yaş: 2 X 2.2 mg/kg ve Bir veya iki ilave antibiyotik**	Oral tedavi parenteral dozlarla yapılır. Toplam tedavi süresi 60 gün.
Hamile kadın	Tedavi hamile olmayan erişkinlerde olduğu gibidir.	
İmmun sistemi baskılanmış hasta	Tedavi normal immün sisteme sahip erişkin ve çocuklarda olduğu gibidir.	

* Ciddi ödemi ve menenjitli olan hastalarda başlangıçta steroid tedaviye eklenebilir.

** Doksisiklinin intravenöz formu Türkiye'de yoktur. Ayrıca bu antibiyotik şarbon menenjitinden kuşku edilen hastalarda, BOS'a geçişi iyi olmadığı için kullanılmamalıdır.

*** Rifampin, vankomisin, penisilin, ampisilin, kloramfenikol, imipenem, klindamisin ve klaritromisin. Bacillus anthracis'te konstitütif ve indüklenebilir beta-laktamazlar olabileceği gerekçesiyle penisilin ve ampisilin tek başına kullanılmamalıdır.

**** Çocuklarda siprofloksasinin günlük dozu 1 gramı geçmemelidir.

uygulanacak tedavi biçimi diğer hastalarda olduğu gibidir (8,10,12) .

Şarbon aşısı: ABD'de insanlar için üretilen şarbon aşısı (anthrax vaccine adsorbed, AVA) 1970 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Bu aşı 1999 yılından itibaren Amerikan askerlerine rutin olarak uygulanmaktadır. Aşı 0,2, 4. haftalarda takiben 6, 12 ve 18. aylarda toplam 6 doz uygulanır. Takiben her yıl yeni bir doz rapel gerekir. Aşı 18-65 yaş arasındaki erişkinlerde kullanmak üzere ruhsatlanmıştır. Aşının yaygın olarak toplumun tüm kesimlerine uygulanması henüz önerilmemektedir (8,13).

Şarbonla kontamine olduğundan şüphelenilen bir paket veya zarfla karşılaşan bir kişi nasıl davranmalıdır? Bu konuda CDC tarafından aşağıdaki önlemlere uyulması önerilmektedir (14):

- Zarfları sallamayın ve açmayın
- Zarfları plastik bir torbanın veya akma ya da sızıntıyı engelleyecek bir kabın içine koyun
- Eğer torba veya kap bulamazsanız, zarfları her hangi bir şeyle (kağıt, örtü vb) örtün
- Bulduğunuz odadan çıkın, kapıyı sıkıca kapatın ve başkalarının girmesini engelleyin
- Ellerinizi su ve sabunla iyice yıkayın
- Güvenlik birimlerini olaydan haberdar edin
- Eğer zarf içindeki toz yere dökülür veya üstünüze bulaşırsa:
 - Derhal dökülen tozun üstünü örtün ve odadan çıkın
 - Toza bulaşmış giysilerinizi çıkartın ve bir torbaya koyup ağzını sıkıca kapatın.
 - Su ve sabunla tüm vücudunuzu yıkayın.

Biyoterörizm amacıyla kullanılabilir diğer ajanlar:

Veba: Yersinia pestis adı verilen bir bakteri enfeksiyonudur. İnsanlarda ve kemiricilerde hastalık oluşturur. İnsanlarda veba, hastalığı taşıyan sineklerin ısırması sonucu ortaya çıkar. Salgınlar öncesinde farelerde çok sayıda ölüm görülmesi karakteristiktir. Biyolojik silah olarak kullanılan Y. pestis akciğerlerde enfeksiyona neden olur. İnkübasyon süresi ortalama 2-4 gün arasında olup, 1-6 gün arasında değişebilir. Hastalığın ilk belirtileri ateş, baş ağrısı, halsizlik ve sulu, kanlı balgamla karakterize öksürüktür. Akciğer filminde iki taraflı infiltrasyonlar görülür. Hastalık solunum sekresyonları ile bulaşır. Hasta kişiyle yüz yüze temas edenlere veba bulaşabilir. Erken tedavi hastayı ölümden korumak için mutlak gereklidir.

Streptomisin, tetrasiklin, kloramfenikol ve siprofloksasin etkili antibiyotiklerdir. Vebaya karşı bulunmuş bir aşı yoktur. Koruyucu amaçla 7 gün süreyle antibiyotik alınması hastalığa karşı etkin koruma sağlar (15).

Botulinum toksini: Bu toksin bilinen zehirler içinde en güçlü olanıdır. Bir gram kristalize hale getirilmiş toksin uygun şekilde etrafa saçılır ve solunum yoluyla alınırsa bir milyondan fazla insanın ölümüne neden olabilir. Ancak teknik nedenler bu şekilde bir yayılımı hemen hemen imkansız kılmaktadır. Toksin botulizm adı verilen adale felci yapan bir hastalığa yol açar. Toksin Clostridium botulinum adı verilen bir bakteri tarafından üretilir. İnsanlarda üç tipte botulizm görülür: Yiyeceklerle bulaşan (ülkemizde özellikle ev yapımı konserve zehirlenmelerinde görülür), infant botulizmi (barsaklarında bakteriyi taşıyan duyarlı bebeklerde görülen formu) ve yara botulizmi. Biyolojik terör amacıyla kullanılan botulizm toksini solunum yoluyla alındığında da benzer semptomlara yol açar. Ancak şimdiye kadar bu yolla hastalığa yakalanmış sadece 3 kişi tanımlanmış olup, bu kişiler toksini soluduktan sonraki 72 saatte hastalık belirtilerini ortaya çıkarmışlardır (16).

Hastalığın bulguları arasında çift görme, gözkapaklarında düşme, yutma güçlüğü, peltek konuşma, ağız kuruluğu, vücudun üst kısmındaki kaslardan aşağıya doğru yayılan kas güçsüzlüğü (omuzlardan bacaklara doğru) sayılabilir. Solunum kaslarının felci ölüme neden olabilir. Bu nedenle hastaların yapay solunum cihazlarına bağlanması gerekebilir.

Botulizm insandan insana yayılmaz. Hastalığın tedavisi erken dönemde uygulanan antitoksin iledir. Çoğu hasta hastalık belirtileri başladıktan haftalar ve aylar sonrası normale dönerler (16).

Variola (çiçek): Çiçek hastalığı tüm dünyada 1977 yılından itibaren ortadan kaldırılmış viral bir hastalıktır (14). Hastalığın kuluçka dönemi kişinin virüsle temasından sonra 7-17 gün arasındadır. Hastalığın ilk belirtileri yüksek ateş, yorgunluk, baş ve sırt ağrıları biçimindedir. Takiben 2-3 gün içinde hastalık için karakteristik bir döküntü gözlenir. Bu döküntü en belirgin biçimde yüz, kollar ve bacaklarda ortaya çıkar. Döküntü başlangıçta kırmızı, deriden hafifçe kabarık biçimde olup, takiben içi cerahat dolu kabarcıklara dönüşür. Hastalığın ikinci haftasında bu lezyonlar kabuklanmaya başlar, 3-4. haftada kabuklar düşer. Çiçek hastalığına yakalananların %70'i hastalıktan tam olarak kurtulur, ancak kabukların iyileştiği yerlerde deride iz kalır. Hastaların %30'u ötür.

Çiçek hastalığı hasta kişilerden sağlıklı bireylere tükürük damlacıkları aracılığıyla bulaşır. Bu nedenle

çiçekli bir kişiyle yüz yüze temas sonrası hastalık bulaşabilir. Çiçek, hastalığın ilk bir haftasında yüksek oranda bulaştırıcıdır. Ancak bulaştırıcılık kabuklar düşünceye kadar azalmakla birlikte devam eder.

Çiçek hastalığına karşı henüz etkinliği kanıtlanmış bir antibiyotik yoktur. Çiçek virusu ile temas eden bir kişiye temastan sonraki ilk 4 gün içinde aşının yapılması hastalığın ciddiyetini azaltır, hafta kişiyi hastalıktan tamamen koruyabilir. Çiçek aşısı içinde çiçek benzeri bir başka virusun (vaccinia virusu) attenüe edilmiş hali mevcuttur.

Dünyada insanlara çiçek hastalığına karşı aşı 1972 yılından beri uygulanmamaktadır. 1972 yılından önce aşılanmış kişilerde de aşının etkisi kalmadığı ve bu kişilerin de çiçek hastalığına karşı duyarlı oldukları kabul edilmektedir.

Diğer ajanlar: Biyolojik silah olarak kullanılabilir ve bu yazıda ayrıntıları anlatılmayan pek çok mikroorganizma da mevcuttur. Bu hastalıklar arasında tularemi, brusellozis, Q humması, hemorajik ateş yapan virüsler, ve çeşitli ensefalit virüsleri sayılabilir (2,17).

KAYNAKLAR

- 1) Christopher GW, et al. Biological warfare: a historical perspective. JAMA 1997;278:412-7.
- 2) Ruoff KL. Biological warfare. Clin Microbiol Newsletter 1998;20:173-6.
- 3) Poupard JA, Miller LA. History of biological warfare: catapults to capsomeres. Ann NY Acad Sci 1992;666:9-20.
- 4) Harris S. Japanese biological warfare research on humans: a case study of microbiology and ethics. Ann NY Acad Sci 1992;666:21-52.
- 5) Manchee RJ, Steward WD. The decontamination of Gruinard Island. Chem Br 1998; 690-1.
- 6) Meselson M, et al. The Sverdlovsk anthrax outbreak of 1979. Science 1994;266:1202-8.
- 7) WuDunn S, Miller J, Broad W. How Japan germ terror alerted world. New York Times May 26, 1998:1-6.
- 8) Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, et al. Anthrax as a biological weapon. Medical and public health management. JAMA 1999;281:1735-45.
- 9) CDC. Update: Investigation of bioterrorism-related anthrax and interim guidelines for exposure management and antimicrobial therapy. October 2001. MMWR 2001;50:909-19.
- 10) PHLS-CDSC. Deliberate releases document update. Anthrax. Provisional PHLS guidelines for action in the event of a deliberate release. 12.10.2001.
- 11) Dixon TC, Meselson M, Guillemin J, Hanna PC. Anthrax. N Engl J Med 1999;341:815-26.
- 12) CDC. Update: Investigation of anthrax associated with intentional exposure and interim public health guidelines, October 2001. MMWR 2001;50:889-97.
- 13) Freidlander AM, Pittman PR, Parker GW. Anthrax vaccine. Evidence for safety and efficacy against inhalational anthrax. JAMA 1999;282:2104-6.
- 14) CDC. Public health emergency preparedness and response. 22.10.2001.
- 15) Inglesby TV, Dennis DT, Henderson DA, et al. Plague as a biological weapon. Medical and public health management. JAMA 2000;283:2281-90.
- 16) Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, et al. Botulinum toxin as a biological weapon. Medical and public health management. JAMA 2001;285:1059-70.
- 17) Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, et al. Tularemia as a biological weapon. Medical and public health management. JAMA 2001; 285: 2763-73.

Yenidoğan bebeğin resüsitasyonu

Dr. Murat Yurdakök

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

Her yıl dünyada beş milyon bebeğin yenidoğan döneminde öldüğü ve bunların bir milyonunun perinatal asfiksiye bağlı olduğu, doğumların %5-10'unda yenidoğan bebeklere resüsitasyon uygulanması gerektiği sanılmaktadır. Hangi bebeğe resüsitasyon gerekeceğinin doğumdan önce tahmin edilmesi sanıldığı kadar kolay olmadığından, doğuma giren herkes tarafından yenidoğan bebeğin resüsitasyonun iyi bilinmesi gerekir (1,2).

Apgar Skoru'nun suistimali

Yenidoğan bebeklerin resüsitasyonlarına karar verilmesinde Apgar Skorlaması'nın kullanılması uygun değildir. Çünkü düşük Apgar Skorlaması her zaman asfiksiye bağlı olmayabilir. Örneğin anneye verilen ilaçlar bebeğin deprese doğmasına yol açabilir ya da küçük prematürelere yedinin üzerinde Apgar Skoru vermek pek mümkün değildir. Bundan da önemlisi bazı eski kitaplarda yer aldığı gibi resüsitasyona başlamada yol göstermesi için yaşamın birinci dakikasının sonuna kadar beklenmesi bebekte hem hipoksik-iskemik zedelenme olasılığını artırır, hem de resüsitasyona cevabı azaltır.

Buna karşılık daha ileri dakikalarda yapılan Apgar Skorlaması prognoz tahmininde yararlı olabilir. Birinci dakikadaki Apgar Skoru prognozu "göstermez", beşinci dakikadaki skor "iyi göstermez", onuncu dakikadaki "yeterli göstermez". Onuncu dakikadaki Apgar Skoru dördün altında olan bebeklerin üçte ikisi ilk yıl içinde ölürken, yaşayanların sekizde birinde nörolojik sekel görülür. Buna karşılık yirminci dakikadaki Apgar Skoru dördün altında olan bebeklerin onda dokuzu ölürken, yaşayanların üçte birinde sekel görülür. Apgar Skoru ile serebral palsi arasında da her zaman bir ilişki bulunamaz. Birinci dakika Apgar Skoru dördün altında, ancak onuncu dakika Apgar Skoru 10 olan bebeklerin %90'unda serebral palsi görülmez. Ayrıca serebral palsili çocukların %75'inde Apgar Skorlaması normaldir.

Hazırlık

Her doğuma neonatal resüsitasyon konusunda eğitilmiş en az bir kişi girmelidir. Ancak bir kişinin daha yardımına ihtiyaç duyulacağı unutulmamalıdır. Resüsitasyonda deneyimli kişi olayı başından sonuna kadar yönetir, yapılacak girişimlerine karar verir; "Hava Kesesi ve Maske"yi kullanmak ve entübasyon yapmak gibi işlemleri yapar.

Resüsitasyon çantasında "Hava Kesesi-Ambu" (240 ml), "Maske", düz "blade"li laringoskop, değişik boyutlarda endotrakeal tüpler (Tablo I), aspirasyon kateterleri, uygun boyutlarda iğneler, sıvı setleri ve enjektörlerle, gerekli ilaçlar (adrenalin, sodyum bikarbonat, steril su) bulunmalıdır. Doğumdan önce ilaçların uygun şekilde sulandırılarak kullanıma hazır bekletilmesi yerinde olur. Yenidoğan bebeklerin resüsitasyonlarında bazı özel durumlar (bilateral koanal atrezi, belirgin küçük çene - Pierre-Robin sendromu) dışında "airway" kullanılmasına gerek yoktur.

Bebeğin hipotermiden mortalite ve morbidite açısından korunması önemlidir. Bu nedenle doğum odasının 25°C kadar ısıtılmış olmasına dikkat edilmelidir. Alttan ve yukarıdan ısınma sağlayan "açık yataklar" doğum yapılan yerlerin büyük bir çoğunluğunda yoktur.

Bebek doğar doğmaz

İlk yapılacak işler bebeğin kurulanması, üst solunum yollarındaki sıvıların temizlenmesi, gerekirse taktik uyarım verilmesidir. Önceden ısıtılmış havlularla kurulanmalı ve ıslak havlu bir daha bebeğe değmemesi için hemen atılmalıdır. Bebeğin kurulanması aynı zamanda solunumun başlaması için taktik uyarım verilmesi açısından önemlidir.

Aspirasyon

Bebek sırt üstü yatırılmalı, baş nötral pozisyonda veya hafif ekstansiyonda tutulmalıdır. Bu amaçla

omuzların altına 2 cm yükseklik yapan katlanmış bir havlu konabilir. Sağlıklı gözükken ve hemen ağlayan bebeklerin çoğunda ağız ve burun etrafındaki sekresyonların silinmesi yeterlidir, üst solunum yollarının aspirasyonla temizlenmeye çalışılması gerekmez. Böyle bir girişim farengial aspirasyon laringospazma, vagal bradikardiye, spontan solunumda gecikmeye ve özellikle burun mukozasında zedelenmeye neden olabilir.

Üst solunum yollarının aspirasyonla temizlenmesi gerekirse bir kateterle (8F-10F) önce ağız, sonra burun temizlenmelidir. Başın hafifçe bir yana çevrilmesi, ağızdaki sekresyonların daha kolay temizlenmesini sağlar. Sekresyonlarda mekonyum veya kan yoksa aspirasyon süresi mümkün olduğu kadar kısa olmalıdır. Ayrıca mukozal zedelenmeye yol açmamak için aspiratörle uygulanan negatif basıncın 100 mmHg'dan (13.3 kPa veya 136 cmH₂O) fazla olmamasına dikkat edilmelidir.

Taktil uyarım

Bebeğin kurulması ve üst solunum yollarının aspire edilmesi solunumun başlaması için kuvvetli uyarılardır. Ancak bunun yetersiz olduğu görülen durumlarda (bebeğin spontan solunumu yoksa), hemen bebeğin sırtının birkaç kez ovuşturulması veya ayak tabanına birkaç fiske vurulması şeklinde solunum uyarımı yapılabilir. Bunların dışında taktil uyarı verilmeye çalışılması yarardan çok zarar verir. Bebeğin ayaklarından sallandırılıp, kalçalarına tokat atılması, bebeğin üzerine su veya alkol dökülmesi gibi anlamız, hatta zararlı girişimlerde bulunulmamalıdır.

Solunumun uyarımı için bebeğin sırtının bir veya iki kez ovulması ya da ayak tabanlarına birkaç fiske atılması yeterlidir. Daha fazla ve kuvvetli uyarı vermeye çalışmak bebeğin hırpalanmasına yol açabilir. Bebeğin hâlâ spontan solunumu yoksa taktil uyarı vermekten vazgeçilip, "Hava Kesesi ve Maske" uygulamasına geçilmelidir.

Değerlendirme

Kurulama, aspire etme ve taktil uyarı verme işlemleri doğumdan sonraki ilk 30 saniye içinde tamamlanmalıdır. Sonra bebeğin solunumu, kalp hızı ve deri rengi değerlendirilir. Bebeğin spontan solunumu yoksa "Hava Kesesi ve Maske" uygulamasına devam edilir. Ancak spontan solunumu olsun olmasın kalp hızı değerlendirilir.

Resüsitasyon sırasında bebeğin kalp atımları steteskopla göğüs üzerinden veya umbilikal kordun kökündeki nabızdan değerlendirilir. En pratiği göbek kordunda nabız alınmazsa oskültasyon yapılmasıdır. On saniyedeki kalp atımları belirlenip, altı ile çarpılarak dakikadaki yaklaşık kalp hızı bulunur.

Kalp hızı dakikada 100'ün altında ise, bebeğin spontan solunumu olsa bile "Hava Kesesi ve Maske" uygulaması yapılır. Spontan solunumu olan ve kalp hızı dakikada 100'ün üzerinde olan bebeklere "Hava Kesesi ve Maske" uygulaması yapılmaz. Böyle bebeklerde siyanoz değerlendirilir. Periferik siyanozda oksijen verilmesine gerek yoktur. Buna karşılık santral siyanozda "serbest akım" oksijen verilmesi gerekir.

"Serbest-akım" oksijen verilmesi

Spontan solunumu olan ve kalp hızı dakikada 100'ün üzerindeki bebeklerde periferik siyanoz varsa "serbest-akım" oksijen verilir. Dakikada en az 5 litre %100 oksijen sağlayan kaynak kullanılır. Oksijen borusu bebeğin burun deliklerine 1-1.5 cm uzaklıkta tutulursa, bebeğe verilen oksijen konsantrasyonu %80'e iner.

"Hava Kesesi ve Maske" ile ventilasyon

Bebeğin spontan solunumunun yeterli olmadığı veya kalp hızının dakikada 100'ün altında olduğu ya da %100 oksijen uygulanmasına rağmen santral siyanozu düzelmeyen bebeklerde "Hava Kesesi ve Maske" ile pozitif basınçlı ventilasyon (PBV) uygulanması gerekir.

"Hava Kesesi"nin dört özelliğinin olması istenir. Bunlar kesenin "kendiliğinden şişme" (self-inflating) özelliğinin olması, hacminin uygun olması (240 ml) ve "oksijen rezervuarı" takılabilmesi ve "emniyet valvi"nin (pop-off valve; 30-35 cmH₂O) olmasıdır.

Bebeğe %100 oksijen verebilmek için "hava kesesi"nin arkasına özel "oksijen kesesi" veya "oksijen borusu" bağlanması gerekir. Aksi takdirde "hava kesesi"ne %100 oksijen bağlansa bile bebeğe verilebilen oksijen konsantrasyonu %40'a düşer. Bu arada arkasına özel kese veya boru bağlanmış Ambu sıkılmadan, bebeğe oksijen verilmeye çalışılırsa, oksijen konsantrasyonunun düşeceği unutulmamalıdır.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda neonatal resüsitasyonda oda havasının yeterli olabileceğini gösteren çalışmalar varsa da bugün genel olarak kabul edilen görüş %100'lük oksijen kullanılmasıdır. Ancak elde oksijen bulunmadığı durumlarda oda havası ile resüsitasyon yapılmalıdır.

"Hava Kesesi" parmak uçları ile sıkılmalıdır, "avuçlanması" gereksiz, hatta bazen zararlıdır.

Hava Kesesi ile uygulanacak basınç, bebeğin göğsünde gözle görülebilir şişme yapacak kadar olmalıdır.

"Hava Kesesi ve Maske" ile pozitif basınçlı ventilasyon yaptırılırken göğsün şişmesi yetersiz ise şu durumlar söz konusu olabilir: (1) "Maske"nin etrafından kaçak vardır, (2) Hava yolları tıkalıdır:

Bebeğin başının pozisyonu kontrol edilir, üst solunum yollarındaki sekresyonlar değerlendirilir, (3) Uygulanan basınç (hava kesesini sıkılması) yetersizdir.

"Hava Kesesi ve Maske" ile yaptırılacak solunumun hızı dakikada 40-60 kadardır. Ancak göğüs basısı uygulanan bebeklerde bu hızın dakikada 30 olması yeterlidir. Bu uygulamayı yapan kişinin içinden "sık, ki, üç" diyerek "hava kesesi"ni sıkması ile dakikada yaklaşık olarak 40 kez pozitif basınçlı ventilasyon uygulanmış olur.

Değerlendirme

"Hava Kesesi ve Maske" ile 30 sn ventilasyon yaptırıldıktan sonra bebeğin spontan solunumu varsa ve kalp hızı dakikada 100 veya üzerinde ise, pozitif basınçlı ventilasyon uygulaması kesilir. Bu bebeklerde serbest oksijen verilirken hafif taktik uyarıların verilmesi yeterli olur.

Ancak spontan solunumları olmayan ve kalp hızları dakikada 100'ün altında olan bebeklerde "Hava Kesesi ve Maske" uygulamasına devam edilmelidir. Kalp hızı dakikada 60'ın altına inerse bebek entübe edilerek göğüs basısı uygulanmalıdır.

"Hava Kesesi ve Maske" ile uygulanan ventilasyonun süresi iki dakikayı geçerse bebeğe bir orogastrik tüp takarak mide ve barsakların distansiyonu önlenmeli, ayrıca mide içeriği aspire edilerek temizlenmelidir.

Göğüs basısı

Bebeğin kalp atımı yoksa veya %100 oksijen ile 30 sn yeterli PBV uygulanmasına rağmen kalp hızı dakikada 60'ın altında ise göğüs basısı uygulanır. Bu uygulama sternumun üçte bir alt kısmına yapılır. Teknik olarak yan yana iki baş parmak tekniği daha iyidir. Bu teknikte baş parmaklar bebeğin sternumuna gelecek şekilde sağ ve sol elle göğüs tamamen kavranarak tutulur. Göğüs basısı sadece baş parmaklarla uygulanmalı, bebeğin göğsü sıkılmamalıdır. Göğüs basısı uygulaması sırasında parmaklar yerinden ayrılmamalıdır. Göğüste içeri doğru uygulanacak bası da nisbi çökmenin esas alınması daha uygun olur. Bu nedenle göğüs ön-arka çapının üçte biri kadar çökme sağlanması gereklidir. Nabız alınması göğüs basısının yeterli

olduğunu gösterir. PPV ile göğüs basısı eşgüdümü olarak yapılmalıdır. Üç göğüs basısı, bir PPV şeklinde uygulama yerinde olur (dakikada 90 göğüs basısı ve 30 solunum).

Değerlendirme

Göğüs basısı uygulanırken her 30 saniyede bir bebeğin solunumu ve kalp hızı değerlendirilmelidir. Bebeğin kalp hızı dakikada 60'ın üzerine çıkınca göğüs basısına son verilir. Ancak "Hava Kesesi ve Maske" uygulamasına kalp hızı dakikada 100'ün üzerine çıkana kadar devam edilir.

Endotrakeal entübasyon

Yenidoğan bebeğin resüsitasyonunda endotrakeal entübasyonun başlıca endikasyonları şunlardır:

- Trakeal aspirasyon gerekmesi (örneğin asfiktik bebekte amnion sıvısının mekonyumla boyalı olması),
- "Ambu ve maske" ile uygulanan pozitif basınçlı ventilasyonun yetersiz kalması,
- Göğüs basısı uygulanması gerekmesi,
- Endotrakeal ilaç verilmesi gerekmesi,
- Bazı özel durumların olması (diyafram hernisi, bebeğin çok düşük doğum ağırlıklı - < 1500 gr olması).

Küçük prematüre bebeklere doğumhaneden servise nakil sırasında rutin endotrakeal entübasyon yapılmasının etkinliği kesin olarak kanıtlanamamıştır. Ancak bu bebeklerde erken CPAP ve surfaktan tedavisinin önemi unutulmamalıdır.

Endotrakeal entübasyonda kullanılacak laringoskop düz "blade"li, prematürelere için No. 0, matürler için No. 1 olmalıdır. Kullanılacak endotrakeal tüplerin "uniform" çaplı ve uç kısmında "vokal kord çizgisi" bulunmasına dikkat edilmelidir. Laringoskopi entübasyon yapılırken, tüpün bu çizgisinin bebeğin vokal kordları ile aynı düzeyde olacak şekilde içeri sokulması, tüpün ucunun ideal yer olan vokal kordlarla karina arasındaki uzaklığın üçte birlik orta kısmında durmasını sağlar (Tablo I).

Tablo 1: Doğum ağırlığı ve gebelik yaşına göre endotrakeal entübasyonda tüpün boyutu ve insersiyon uzunluğu.

Doğum Ağırlığı (gr)	Gebelik yaşı (hafta)	Tüp boyutu (ID, mm)	Üst dudaktan itibaren insersiyon uzunluğu (cm)*
<1000	<28	2.5	6.5 - 7
1000 - 2000	28 - 34	3.0	7 - 8
2000 - 3000	34 - 38	3.5	8 - 9
>3000	>38	3.5 - 4.0	>9

* İnsersiyon uzunluğu (cm) = ağırlık (kg) + 6 (cm).

Endotrakeal entübasyonun başlıca komplikasyonları işlemin uzamasına bağılı hipoksi (bu nedenle entübasyonun 20 saniye içinde yapılması gereklidir), bradikardi, pnömotoraks, mukozada laserasyon, trakeada perforasyon ve enfeksiyondur.

İlaçlar

%100 oksijenle PBV uygulanmasına rağmen kalp hızı dakikada 60'ın altında ise adrenalın uygulanır. Adrenalin'in 1 ml'lik ampülünde 0.25 mg adrenalin bulunur. 1 ml adrenalin'in üzerine 1.5 ml steril su eklenirse (toplam 2.5 ml'lik solüsyon olur) 1/10.000'lik adrenalin solüsyonu elde edilmiş olur. Resüsitasyonda bu solüsyondan 0.1-0.3 ml/kg dozunda verilir.

Daha yüksek dozlarda verilmesi, özellikle küçük prematüre bebeklerde hipotansiyondan sonra aniden hipertansiyona, o da intrakranial kanamalara neden olabilir. Adrenalin verilmesi için ilk tercih edilecek yol endotrakeal yoldur. Ancak umbilikal venden de verilebilir. Gerekirse 3-5 dakika aralıklarla tekrarlanır.

Intravenöz olarak adrenalin veya sodyum bikarbonat verilmesi için 3.5F-5F kateter göbek veninden kan gelene kadar içeri itilmesi yeterlidir. Hipertonik veya vazoaaktif solüsyonların verilmesi karaciğerde zedelenmeye neden olabileceğinden derin insersiyon yapılmamalıdır.

Hastaya ilaç veya sıvı vermek için intravenöz yol açılmasında başarılı olunamazsa intraosseöz yol kullanılabilir. Bu amaçla tibia tüberositinin 1-2 cm distal ve medialinden kemik iliği veya lomber ponksiyon iğnesi (F14-F20) ile girişim yapılabilir.

Sodyum bikarbonat, adrenaline cevap vermeyen vakalarda, hastada yeterli ventilasyon ve dolaşım sağlandıktan sonra verilebilir. Sodyum bikarbonat ampüllerindeki konsantrasyon 1 mEq/L'dir. Bu solüsyon 1:1 oranında steril su ile sulandırılarak, 1-2 mEq/kg dozunda yavaş (en az iki dakikada) infüzyonla intravenöz yoldan verilir. Sulandırılmadan veya hızlı verildiğinde küçük prematürelere hiperosmolariteye bağılı intrakranial kanamalar olabilir.

Hacim genişleticiler özellikle prematüre ve asfiktik bebeklerde mortaliteyi artırabileceğinden zararlı olur.

Yenidoğan bebeklerin resüsitasyonlarında yaklaşım ilkeleri Tablo II'de özetlenmiştir.

Özel konular

Resüsite edilecekler : Doğumda kalp atımları ve solunumu olmayan, resüsitasyona cevap vermeyen, gebelik haftası 22 hafta veya daha büyük ya da doğum ağırlığı 500 gr veya üzerinde, boyu 25 cm veya daha büyük olan bebekler ölü doğum; bu ölçümlerin altındakiler abortus kabul edilir. Canlı doğan bütün bebekler gebelik haftasına ve doğum ağırlığına bakılmaksızın gerektiğinde resüsite edilmelidir.

Doğumdan 10 dakika öncesine kadar fetal kalp sesleri alınan veya kardiyak aktivite saptanan bebekler, doğduklarında kalp atımları ve solunumları olmasa bile resüsite edilir. Masere doğan veya intrauterin eksitus olduğu saptanan bebekler resüsite edilmez.

ABD'de gebelik yaşının 23 haftanın altında veya vücut ağırlığının 400 gr'ın altında olması, anensefali

Tablo 2: Doğumda neonatal resüsitasyon - özet yaklaşım.

İlk 30 sn	Kurulama, aspirasyon, taktil uyarım		
	Spontan solunum	Kalp hızı (dk)*	
Sonraki 30 sn	Yok	>100	PBV uygula
	Yok	<100	PBV uygula
	Var	<100	PBV uygula
	Var	>100	Periferik siyanoz varsa serbest oksijen ver
	Var	>100	Siyanoz yoksa hiçbir şey yapma
Sonraki 30 sn	Var	>100	PBV'yi kes, serbest oksijen ver
	Yok	>100	PBV'ye devam
		60 - 100	PBV'ye devam
		<60	Göğüs basısı uygula, PBV'ye devam
30 sn göğüs basısı uyguladıktan sonra		>100	PBV'yi kes
		60 - 100	Göğüs basısını kes, PBV'ye devam
		<60	Göğüs basısına devam, adrenalin ver

* Kalp hızı 10 sn sayılıp, 6 ile çarpılarak dakikadaki hız bulunur.
PBV pozitif basınçlı ventilasyon: "Hava kesesi" + maske.

ve prenatal olarak tanı konmuş trisomi 13 veya 18 vakalarında resüsitasyon yapılması önerilmemektedir.

Resüsitasyona cevap vermeyen bebeklerde teknik hatalar, anatomik sorunların varlığı (pnömotoraks, trakeal atrezi, diyafram hernisi), ağır asidoz ve hipoksi veya ağır santral sinir sistemi zedelenmesi düşünülmelidir.

Resüsitasyon süresi: Kardiorespiratuar arrest olan bir bebekte 15 dakika süresince yeterli resüsitasyon (endotrakeal entübasyon ile PBV, göğüs basısı, ilaç) uygulanmasına rağmen spontan dolaşım başlamamışsa resüsitasyon uygulamasına son verilir.

Mekonyum aspirasyonu sendromu

"Mekonyum salınması" ile "mekonyum aspirasyonu sendromu" (MAS) birbirleriyle ilişkili, ancak aralarında önemli farklı durumlardır. Canlı doğan bebeklerin %10-15'inde doğumda "mekonyum salımı" olur (diğer bir deyişle amnion sıvısı mekonyumla boyalıdır). "Mekonyum salımı" olan bebeklerin yaklaşık olarak %10'unda MAS görülür. MAS olan bebeklerin %25-60'ında mekanik ventilasyon gerekirken, %5-12'si ölür. Mekonyum (a) Solunum yollarında mekanik tıkanıklık yaparak (atelektazi, tansiyon pnömotoraks), (b) Sürfaktanın yapısını, yapısını ve işlevlerini bozarak, (c) Solunum yolları üzerinde doğrudan etkili olarak (pnömonitis ve bakteriyel enfeksiyonlara eğilim) respiratuar distrese neden olabilmektedir.

Bugüne kadar olan bilgilerimiz amnion sıvısının mekonyumla boyalı olmasının fetal distresin bir göstergesi olduğu ve MAS'nin mekonyumun aspire edilmesine bağlı olduğu şeklinde idi. 1970'lerin ortalarında yapılan yayınlarda mekonyumla boyalı bebeklerin rutin endotrakeal entübasyon ve aspirasyonlarının MAS'yi önlediği ileri sürülüyordu. Bu gözlemler her ne kadar iyi düzenlenmiş ve kolay kabul edilebilir çalışmalara dayanıyorsa da, amnion sıvıları mekonyumla boyalı bebeklerin rutin olarak entübe edilip trakeal aspirasyon yapılmasına yol açtı. Bununla birlikte 15 yıl boyunca MAS sıklığında ve şiddetinde azalma görüldü. Bu azalmada doğumda bebeğin başı dışarı çıkar çıkmaz ağız, burun ve fareksin temizlenmesinin önemli etkisi olduğu kabul edilmektedir. Ancak 1980'lerin sonuna gelindiğinde yapılan bu rutin işlem sorgulanmaya başlandı. Geniş kapsamlı çalışmalarda profilaktik (yani bebeğin başı doğar doğmaz; omuzu doğmadan önce) orofarengeal aspirasyon yapıp yapılmamasının (3, 4), orofarengeal aspirasyonun erken veya geç yapılmasının (4), orofarengeal aspirasyondan sonra trakeal aspirasyon yapılmasının (5-7) MAS sıklığını etkilemediği görüldü. Hatta beklenenin tersine trakeal aspirasyon yapılanlarda hem MAS (8), hem de işlem ile ilgili morbidite fazla görülüyordu (9, 10). Bu

şaşırtıcı bulgular MAS'nin genellikle doğum öncesi bir olay olmasına bağlanmaktadır.

Son yıllara kadar MAS geliştirmeyen, ancak amnion sıvıları mekonyumla boyalı olan bebeklerin bile fetal distrese karşılaştıkları kabul ediliyordu. Ancak amnion sıvısının mekonyumla boyalı olması, her zaman fetal distresin bir bulgusu değildir. Örneğin prematürelde mekonyum salımına ve MAS'ye oldukça az rastlanmaktadır. Ayrıca mekonyumun intrauterin inhalasyonu da her zaman fetal distrese bağlı olmayabilir. Mekonyum amniotik sıvıda varsa bunun akciğerlere geçmesi beklenen bir bulgudur. Fetal distres nedeniyle ortaya çıkan derin soluk alıp verme hareketlerinin MAS'ye neden olduğu kabul edilmesine rağmen, daha sonra yapılan çalışmalar fetusun derin solunum episodlarının normalde görülebildiği anlaşılmıştır. Geçici kord kompresyonun yol açtığı fetal taşikardi de derin solunum hareketlerine neden olabilmektedir. Ancak bu cevabın da fetal distrese bağlı olması gerekli değildir.

Mekonyum aspirasyonu sendromunun esas nedeni fetal asfiksidir. Fetal asfiksinin hemen bütün dokularda yol açtığı hipoksik-iskemik zedelenme akciğerleri de etkilemekte, mekonyumun intrauterin aspirasyonu olayı ağırlaştırmaktadır. Ancak olaya her zaman mekonyumun katılması şart görülmemektedir. Çünkü fetal asfiksi bazı bebeklerde yalnız persitan pulmoner hipertansiyona neden olurken, bazı bebeklerde MAS görülmemektedir. Asfiktilik bebeklerde MAS sıklığının fazla olduğunu gösteren pek çok yayın vardır. Örneğin doğumdan önce fetal kalp seslerinde anormallik saptananlarda MAS üç kat, beşinci dakikada Apgar skoru yedinin altında olanlarda beş kat fazla görülmektedir (4, 11). Mekonyum yeni salındığında koyu yeşil renkte ve partiküllü ("kalın") iken, uzun süre amniotik sıvıda kaldığında çözünmekte ve "bezelye çorbası" görünümünde ("ince") olmaktadır. "İnce" mekonyumun kronik perinatal hipoksiye bağlı olduğu kabul edilmektedir. "İnce" mekonyumlularda MAS daha siktir (6). Mekonyum salımı olan bebeklerde trakeal aspirasyon "kalın" mekonyumlularda MAS sıklığını etkilememekte (6), ancak "ince" mekonyumlularda MAS sıklığını azaltmaktadır (3).

Bu nedenle MAS'nin önlenmesinde fetal monitörizasyon ile perinatal hipoksi-iskeminin önlenmesi daha önemlidir.

Bugünkü bilgilerin ışığında doğumda amnion sıvısının ister ince ister kalın mekonyumla boyalı olduğu görüldüğünde, bütün bebeklerde yapılması önerilen girişim bebeğin başı doğar doğmaz (omuzları doğmadan önce) ağız, fareks ve burunları aspire edilmelidir (intrapartum aspirasyon). Bu amaçla kalın delikli kateter (12F-14F) kullanılmalıdır. Bebek tamamen doğduktan sonra mekonyum salımı olan

bütün bebeklerde laringoskopi ile deri trakeal aspirasyon yapılması gerekmez. Genel durumları iyi, kuvvetli ağlayan bebeklerde bu uygulama prognoz üzerinde etkili olmaz, hatta komplikasyonlara (aspire etmemiş bebeklerin aspire etmeleri gibi) neden olabilir. Ancak bebek doğduktan sonra solunumu deprese ise veya spontan solunumu yoksa ya da kalp hızı dakikada 100'ün altında veya hipotonik ise direkt laringoskopi ile hipofarenks ve trakea temizlenmelidir. Böyle bebeklerde kurulama ve taktik uyarım verilmesi geciktirilebilir. Endotrakeal tüple entübasyon yapılması, tüpün arkasının aspiratöre bağlanması (endotrakeal tüpün aspirasyon kateteri olarak kullanılması) ve entübe edilen tüp çıkarılırken aspirasyona devam edilmesi uygun olur. Çok deprese bebeklerde aspirasyonla fazla zaman harcanmamalı, bir miktar mekonyumlu sıvı kalsa bile (gerekli durumlarda) endotrakeal entübasyonla pozitif basınçlı ventilasyona geçilmesinde gecikilmemelidir. Bu durumlarda endotrakeal tüpün içinden geçirilen bir kateterle aspirasyona devam edilebilir (2, 11). Trakeal aspirasyon uygulanan bebekler servise nakledilirken mide lavajı yapılarak, kusma sonucu gelişebilecek aspirasyonlar önlenmelidir (12).

Trakeal aspirasyon yapılan bebeklere profilaktik antibiyotik başlanması da tartışmalı bir konudur. Asepsi kurallarına uygun olarak yapılan, genel durumu iyi olup MAS düşünülmemeyen matür bebeklerde profilaktik antibiyotik verilmesi önerilmemektedir. Ancak prematüre bebeklerde profilaktik antibiyotik verilmesi yararlı olabilir (13).

Şiddetli MAS olan bebeklerde, özellikle "koyu" mekonyum varlığında serum fizyolojikle "lavaj" şeklinde yapılan trakeal aspirasyonun yararlı olduğu ve bu işlemin bebeğin akciğer mekaniğini fazla etkilemediği ileri sürülmüşse de (14), yaygın olarak kullanılan bir yaklaşım değildir. Mekonyumun surfaktanın yapımı, yapısı ve işlevlerini bozması (15), MAS'de surfaktan kullanımını gündeme getirmiştir (16). Son yıllarda bu vakalarda akciğerlerin surfaktan içeren solüsyonlarla lavajının yararlı olduğunu bildiren yayınlar vardır (17).

KAYNAKLAR

1. Erdem G. Neonatal resüsitasyon. Oran O, Erdem G, Tekinalp G, Yurdakök M. Yenidoğanın Akciğer Hastalıkları. Ankara: Güneş Yayınları, 1992: 18-79.
2. International Guidelines for Neonatal Resuscitation: An excerpt from the Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care: international consensus on science. *Pediatrics* 106(3): e29.
3. Suresh GK, Sarkar S. Delivery room management of infants born through thin meconium stained liquor. *Indian Pediatr* 1994; 31: 1177-81.
4. Falciglia HS, Henderschott C, Potter P, Helmchen R. Does DeLee suction at the perineum prevent meconium aspiration syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1243-9.
5. Daga SR, Dave K, Mehta V, Pai V. Tracheal suction in meconium stained infants: a randomized controlled study. *J Trop Pediatr* 1994; 40: 198-200.
6. Yoder BA. Meconium-stained amniotic fluid and respiratory complications: impact of selective tracheal suction. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 77-84.
7. Wiswell TE, Gannon CM, Jacob J, et al. Delivery room management of the apparently vigorous meconium-stained neonate: results of the multicenter, international collaborative trial. *Pediatrics* 2000 Jan; 105(1 Pt 1):1-7.
8. Peng TC, Gutcher GR, Van Dorsten JP. A selective aggressive approach to the neonate exposed to meconium-stained amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 296-301.
9. Linder N, Aranda JV, Tsur M, et al. Need for endotracheal intubation and suction in meconium-stained neonates. *J Pediatr* 1988; 112: 613-5.
10. Adhikari M, Gouws E, Velaphi SC, Gwamanda P. Meconium aspiration syndrome: importance of the monitoring of labor. *J Perinatol* 1998; 18: 55-60.
11. Katz VL, Bowes WA Jr. Meconium aspiration syndrome: reflections on a murky subject. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166(1 Pt 1): 171-83.
12. Katzman GH, Wiswell TE. Gastric suctioning to prevent iatrogenic meconium aspiration. *Pediatrics* 1997; 99: 501.
13. Krishnan L, Nasruddin, Prabhakar P, Bhaskaranand N. Routine antibiotic cover for newborns intubated for aspirating meconium: is it necessary? *Indian Pediatr* 1995; 32: 529-31.
14. Beeram MR, Dhanireddy R. Effects of saline instillation during tracheal suction on lung mechanics in newborn infants. *J Perinatol* 1992; 12: 120-3.
15. Bae CW, Takahashi A, Chida S, Sasaki M. Morphology and function of pulmonary surfactant inhibited by meconium. *Pediatr Res* 1998; 44: 187-91.
16. Greenough A. Expanded use of surfactant replacement therapy. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 635-40.
17. Lam BC, Yeung CY. Surfactant lavage for meconium aspiration syndrome: a pilot study. *Pediatrics* 1999; 103(5 Pt 1): 1014-8.

Çocuklarda gastro-ösofageal reflü

Dr. Hasan Özen

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Ünitesi Doçenti

Gastro-ösofageal reflü (GÖR), mide içeriğinin ösofagusa kaçmasıdır (1,2). Sağlıklı bebeklerde tekrarlayan kusma ve rejürjitasyonun en sık nedenidir, genellikle ilk 18 ay içinde kendiliğinden geçer (1). Dört aydan büyük bebeklerin 2/3'ünden çoğu günde en az bir kere kusar ve 1/4'ünün ebeveynleri bunu bir sorun olarak değerlendirir (3). Gelişmiş ülkelerde bebeklik çağındaki prevalansı %10-18 arasında belirtilmektedir. GÖR fizyolojik bir olay olmasına rağmen, komplikasyonlara yol açtığına ya da kişinin yaşam kalitesini düşürdüğünde patolojiktir ve bu durumda gastroösofageal reflü hastalığı (GÖRH) söz konusudur. Çocuklarda GÖRH prevalansı ise 1/300 olarak bildirilmektedir. Bu yazıda GÖR'nün çocukluk çağındaki kliniğine öncelik verilecektir.

Patofizyoloji

Mide içeriğinin ösofagusa reflüsünü önleyen çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür. Ösofagusu

diyafragmaya bağlayan freno-ösofageal ligamentle ösofagus duvarının sirküler kası arasındaki ilişki ve gastro-ösofageal birleşim yerinin (His açısı) özelliği bunlardan biridir (4). Önceleri alt ösofagus sfinkteri (AÖS) basıncının düşük olması reflüden sorumlu tutulmuşsa da, prematüre bebekler de dahil, reflüsü olanlarla olmayanlar arasında AÖS basıncı açısından bir fark bulunmamıştır.

Alt ösofagus sfinkteri normalde yutma hareketinden bir saniye sonra gevşer ve yutma hareketinin bitmesinden sonra tekrar normal basıncına ulaşır. Reflü patofizyolojisinde alt ösofagus sfinkterinin yutma hareketinden bağımsız, geçici olarak gevşemesi (geçici alt ösofagus sfinkter relaksasyonu) en önemli etkidir (5). Bu gevşemelerin nedeni tam olarak bilinmese de fundus bölgesindeki distansiyon buna yol açabilmektedir. GÖR/GÖRH patofizyolojisinde rol oynayan faktörler Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu faktörler reflü sonrası ösofagus mukozası

Tablo 1: Gastro-ösofageal reflü patofizyolojisinde rol oynayan mekanizmalar

Reflü sıklığının artması

- Geçici AÖS relaksasyonları
- Artmış karın içi basınç
- AÖS basıncı düşüklüğü
- İnek sütü proteini intoleransı
- Diğer: pozisyon, mide içi hacmi (artmış gastrik sekresyon, fazla yeme), mide boşalmasının gecikmesi

Reflü ataklarının sürelerinin uzaması (azalmış ösofageal klirens)

- Pozisyonun etkisi
- Anormal ösofageal peristalsis (primer veya sekonder)
- Yetersiz salivasyon

Reflü materyalinin yapısı

- Asit
- Pepsin
- Safra asitleri (duodenogastrik reflü)
- Tripsin (duodenogastrik reflü)

zedelenmesi riskini artırmaktadır. Beslenme sıklığı, yiyecek maddesinin asiditesi, volümü ve kompozisyonu postprandiyal reflüyü etkilemektedir (6,7). Reflü sıklığı yanında reflü ataklarının ne kadar sürdüğü (ne kadar uzun sürerse ösofagus zedelenmesi o kadar fazla) ve reflü materyalinin yapısı (asiditesi ne kadar fazlaysa zedelenme o kadar çok) da GÖRH gelişmesi açısından çok önemlidir. Hiatal herni varlığı asit klirensini azaltmakta ve ösofajit gelişme riskini artırmaktadır(8). Ayrıca erişkinlerden farklı olarak bebeklerde inek sütü protein intoleransı da son yıllarda GÖR nedenleri ya da katkıda bulunan nedenlerden biri olarak sayılmaktadır (9). *Helicobacter pylori* ile GÖR arasındaki ilişki ise hala tartışmalıdır (10). Son yıllarda yapılan çalışmalar, ca9A + suşların Barrett ösofagusu ya da malignansi açısından koruyucu olduğunu destekler yöndedir (11)

Klinik Bulgular

Çocukları erişkinlerden ayıran en önemli özellik GÖR semptomlarının çokluğu ve farklılığıdır. Erişkinler ve adölesanlarda en önemli yakınma retrosternal ağrı ve karın üst kısmından/ksifoid

altından boyna doğru yayılan yanma hissi olmasına rağmen çocuklarda semptomlar bir çok sistemi ilgilendirir (Tablo 2). En sık belirtiler sindirim sistemi ile ilgilidir. Regürjitasyon ve kusma reflülü çocukların %90'ında bulunur (12). Çocuğun ağırlık kaybetmesi ya da ağırlığında artma olmaması, yemek gördüğünde/sunulduğunda yemek istememesi/ ağlaması ösofageal bir zedelenmenin göstergesi olabilir. Unutulmamalıdır ki, bebeklik, hatta ilk 2-3 yaşında çocuklar yakınmalarını erişkinler gibi belirtemezler.

Daha nadir görülen fakat daha ciddi sorunlara yol açabilen belirtiler solunum sistemine aittir. GÖRH şüphesi ile refere edilenlerin yaklaşık %10'unda sadece solunum sistemi belirti ve bulguları bulunmaktadır (13). Bu semptomlar da çocuğun yaşına göre değişiklik göstermektedir. Hayatın ilk iki-üç ayında şiddetli siyanoz atakları ve bazen konvülsiyon (14), apne ve hayatı tehdit edici olay (apparent life threatening event, ALTE) (15) ve hatta ölüm (16) görülebilir. Daha büyük çocuklarda GÖRH, tekrarlayan wheezing atakları, kronik öksürük veya astmaya neden olabilir. Tekrarlayan veya kronik solunum sistemi hastalıklarında GÖRH her zaman akılda tutulmalıdır. Vaka seçimi, reflü tanı metodları

Tablo 2: Gastroösofageal reflü semptomları

Sindirim Sistemi ile İlgili Olanlar

- Kusma - rejürjitasyon
- Hematemez - melena
- Disfaji/odinofaji (ösofajit veya striktüre bağlı)
- Boğazda yanma hissi
- Geğirme
- Ağırlık kaybı veya büyüme geriliği
- Yemek sonrası dolgunluk, erken doyma hissi
- Yemeyi reddetme (disfaji, odinofaji)
- Epigastrik veya retrosternal ağrı (non-kardiyak göğüs ağrısı)
- Protein kaybettirici enteropati (çok seyrek)

Solunum Sistemiyle İlgili Olanlar

- Siyanoz atakları
- Apne atakları (obstrüktif)
- Açık olarak yaşamı tehdit edici olay (apparent life threatening event)
- Bronkopulmoner displaziye taklit eden tablo
- Aspirasyon pnömonisi (özellikle rekürrent veya kronik)
- Bronkospazm veya wheezing (özellikle tedaviye dirençli astım)
- Diğerleri: öksürük, stridor, hıçkırık, ses kısıklığı, otit, sinüzit, larenjit

Reflü materyalinin yapısı

- Bebeklerde genel huzursuzluk
- Demir eksikliği anemisi
- Ağlama nöbetleri
- Uyku bozuklukları
- Parmaklarda çomaklaşma
- Sandifer sendromu
- Konvülsiyonu taklit eden davranış

ve kriterlerdeki farklılıklara bağlı olarak literatürde %16 ile %80 arasında değişen oranlar bildirilmiştir (16-22). Bazı semptomların varlığı akciğer hastalığı olan çocuklarda reflüyü akla getirmelidir. Bunlar; yatar durumdayken belirtilerin artması, geceleri olan öksürük, (tipik olarak yatmaya gittikten bir ile üç saat sonra ortaya çıkan) (17) ve mevsime bağlı olmayarak tekrarlayan bronkopnömonidir. Tekrarlayan solunum sistemi hastalığı ve reflüsü olan çocuklarda nörolojik anormallik ve faringoösofageal anomalilerin var olabileceği de akılda tutulmalıdır.

Solunum sistemi semptomlarından sorumlu tutulan iki mekanizma vardır; 1) (mikro)aspirasyon; tekrarlayan pnömonisi olanların %25'inde, ani bebek ölümü olgularının %20'sinde saptanmıştır. Bronko-alveolar lavaj sıvısında yağ yüklü makrofajların gösterilmesi, radyo-opak çalışmalar, sintigrafi ya da intratrakeal pH monitorizasyonu ile tanı konulabilir. 2) vagal uyarı: Bronkospazm gibi semptomların çıkması için aspirasyon şart değildir. Ösofageal vagal liflerin asit ile uyarılması refleks brokospazma yol açabilir.

Reflü solunum sistemi semptomlarına yol açtığı gibi, solunum sistemi hastalıkları da reflüyü kolaylaştırır; zorlu ekspirasyon-öksürük ve wheezing karın içi basıncı artırır, zorlu inspirasyon-stridor ve çıkırık intratorasik negatif basıncı artırır, strese bağlı asit salınımı artmıştır, tedavide kullanılan ilaçlar AÖS basıncını azaltır ve asit sekresyonunu artırır, göğüs fizyoterapisi reflüyü kolaylaştırır

GÖRH ve bronş astımı birlikteliği beklenenden daha siktir ve GÖRH varlığı astımın şiddetini artırır. Toplumda GÖRH insidansını %10, astım insidansını da %10 olarak kabul edersek, iki hastalığın rastgele birlikte görülme olasılığı %1'dir. Halbuki yapılan çalışmalarda iki hastalığın birlikte görülme sıklığı %27 ile 75 arasında bildirilmektedir(23). Kistik fibrosis hastalarında da GÖRH normal popülasyona göre daha sık görülmektedir (24).

Yaş büyüdükçe kulak-burun-boğaz ile ilgili semptomlar belirginleşmeye başlar. Kronik sinüzit, otit, ses kısıklığı, larenjit yakınmaları olan çocuklarda GÖRH mutlaka akla gelmeli ve araştırılmalıdır (25).

GÖRH bazen ajitasyon atakları, ağlama nöbetleri, uyku bozuklukları, psikomotor retardasyon, konvülsiyon ve aşırı irritabilite gibi çok daha atipik belirtilerle kendini gösterir (26). Baş ve boyunun anormal duruşu, bazen fasiyal asimetri ve kafatası anomalileri ile giden bir tablo olan Sandifer sendromu da GÖRH ile birlikte bulunabilir(27).

GÖRH'nin ayırıcı tanısında rejürjitasyon ve kusmaya neden olabilen, santral sinir sistemi hastalıkları ve çeşitli enfeksiyonlar başta olmak üzere, ösofajite benzer ağrıya neden olabilen hastalıklar, solunum sistemi semptomlarına neden olabilen hastalıklar ve nörolojik-davranış bozukluklarına neden olabilen hastalıkların olmadığı gösterilmelidir (28).

Tanı yöntemleri

GÖR tanısında kullanılacak ideal yöntem reflüyü uzun süreli değerlendirebilmeli, pH değişikliklerini ölçebilmeli, pH>4 olan reflüleri ve materyalin ösofagusta eriştiği düzeyi saptayabilmeli, volüm ve asit kilrensini ölçebilmeli, poliklinik şartlarında ve fizyolojik koşullarda yapılabilmesi ve analizi kolay (örneğin, bilgisayar ile analiz) olmalıdır. Bu şartların tamamını yerine getirebilen bir yöntem henüz yoktur. Şimdilik tanı yöntemlerinin hiçbirinin duyarlılığı ve özgüllüğü %100 değildir.

Radyoloji: GÖR tanısında klasik yöntemdir ve hala bir çok merkezde ilk test olarak kullanılmaktadır (29). Ösofagus, mide ve duodenumdaki anatomik değişiklikleri, mukozal lezyonları ve süresi kısa olmasına rağmen ösofagus dinamiğini göstermesi avantajları, duyarlılığının ve özgüllüğünün düşük olması ise dezavantajlarıdır.

Endoskopi: ösofajit, erken ösofageal darlık ve fundal malpozisyonun tespitinde değerli bir yöntemdir fakat, özel aletlerin ve eğitilmiş personelin gerekliliği yaygın kullanılmasını engellemektedir. Ayrıca, ösofagusun makroskopik olarak normal görünmesi ya da histolojisinin normal olması reflü olmadığını göstermez.

Ösofageal manometri: Tanı amacından çok ösofagusta motilite bozukluğu düşünüldüğünde veya ösofageal pH monitorizasyonu öncesi AÖS'nin yerinin tespiti amacıyla kullanılmaktadır (30). Pahalı bir sistemi ve tecrübeli personeli gerektirmesi yanında zaman alıcıdır. Cerrahi tedavi uygulanacak olgularda ösofagus dinamiğini değerlendirmede kullanılabilir.

Sintigrafi: Çocuğu çok az bir radyasyona maruz bırakması ve fizyolojik koşullarda uygulanıyor olması nedeniyle tercih edilen bir yöntemdir. Yemek sonrasında nötral olan mide içeriğinin reflüsünü saptayabilmesi, reflünün miktarı hakkında bilgi vermesi, reflü epizodu devam ederken olabilecek bir diğer reflü atağını saptayabilmesi ve volüm klirensi zamanını gösterebilme avantajı olmasına rağmen duyarlılığı pH monitorizasyonuna göre daha azdır ve postprandiyal dönemdeki reflü hakkında da bilgi vermemektedir (31).

Ösofageal pH monitorizasyonu: Son yıllarda, 24 saatlik (uzun süreli) ösofageal pH monitorizasyonu GÖRH tanısında güvenilir ve reflü-semptom ilişkisi hakkında en sağlıklı bilgiyi veren bir yöntem olarak yerini almıştır (32). Asidik reflülerin sıklığı, süresi, ösofagusun maruz kaldığı pH'nın derecesi ve ösofagusun asidik materyalle temas oranını vermesi önemli avantajlar sağlar. Reflüyü tespit edebilmesi için reflü materyalinin asit olması gerektiğinden, nötral materyallerin reflüsünü saptayamaz. Reflü tanısının konulması için kullanılan birçok parametreden en güvenilir olanları pH'nın 4'den az olduğu sürenin total kayıt zamanına oranı (reflü

indeksi) ve 5 dakikadan daha uzun süren reflülerin günlük sayısıdır (33). Prematürelde ve zamanında doğan bebeklerde de çocuklarda kullanılan normal referans değerleri kullanılabilir (34). Semptomları tipik olan hastalara yapılmasına gerek olmamakla birlikte Tablo 3'de belirtilen durumlarda tedaviyi etkileyeceğinden yapılmasında yarar vardır.

Bunlardan başka ultrasonografi (35) ve elektriksel impedans tomografisi de (36) reflü tanısında kullanılmaya başlanmıştır. Her iki yöntem de non-invaziv olup, duyarlılıkları oldukça yüksektir.

Hangi tanı yönteminin uygulanacağı hekimin olanaklarına, hastanın yaşına ve hastalığın şiddeti ve beklenen komplikasyonlarına göre değişir. Örneğin, kusmanın belirgin olduğu 2-3 aylık bir bebekte mide boşalmasını engelleyen bir patolojiyi (malrotasyon, duodenal stenoz gibi) ekarte etmek için radyo-opak çalışma tercih edilebilirken, ösofajit-malign değişiklik gibi bir komplikasyon düşünüldüğünde endoskopi, ya da gastrointestinal sistem dışı belirtiler ön planda olduğunda ösofageal

pH monitorizasyonu tercih edilebilir. Kullanılan yöntemi değerlendirirken de dikkat edilmesi gereken noktalar vardır. GÖRH tanısı konulması için mutlaka makroskopik/mikroskopik ösofajit olması gerekmediği gibi, pH'nın <4 olduğu sürenin toplam kayıt süresine oranının da reflü denilecek sınırlarda olmasına gerek yoktur. Bazı kişilerde klasik anlamda reflü olmasa da, her reflü atağında semptomları olmaktadır (artmış asit duyarlılığı). Bazı kişilerde ise, ösofageal pH monitorizasyonu anormal olmasına rağmen (artmış asit teması) ösofajit bulgusu yoktur. Bu her iki durumu da GÖRH olarak kabul etmek gerekir.

Tedavi

Tedavinin temelini fizyopatolojik sorunun tedavisi, yani GAÖSG'lerinin önlenmesinin oluşturulması gerekirse de, böyle bir ilaç henüz yoktur. Tablo 4'de tedavi basamakları gösterilmiştir. Nasıl bir tedavi uygulanacağı çocuğun semptomlarının şiddetine bağlıdır. Sadece basit kusması/rejürjitasyonu dışında sağlıklı olan bir bebekte ilaç tedavisi

Tablo 3: 24 saatlik ösofageal pH monitorizasyonu endikasyonları

1- Reflüye bağlı olabileceği düşünülen

Solunum sistemi semptomları

Stridor

Tekrarlayan pnömoni

Kronik öksürük, vb.

Gastrointestinal sistem dışı semptomlar

Laringeal semptomlar (ses kısıklığı gibi)

Atipik göğüs ağrısı

İleri derecede iritabilite

2- Şiddetli gastroösofageal reflüsü olanlarda tedaviye yanıtın değerlendirilmesi

Tablo 4: Gastro-ösofageal reflü hastalığı tedavisi

Evre 1

Aile ile konuşulması ve ikna edilmesi

Pozisyon (yüzüstü, baş yukarıda; sol yana yatırma)

Yiyeceklerin kıvamının koyulaştırılması

Diyet düzenlenmesi; az ve sık beslenme

Alginic asit (antasitlerle birlikte veya yalnız)

Evre 2

Prokinetik ajanlar: Sisaprid, metoklopramid, domperidon, betanechol, alizapride, eritromisin)

Evre 3

H2 reseptör antagonistleri; Ranitidin, famotidin, nizatidine

Proton pompası inhibitörleri; omeprazol, lansoprazol, pantoprazol

Evre 4

Cerrahi; Fundoplikasyon

gereksizken, ağır ve hayatı tehdit edici semptomları olan hastada hemen cerrahi tedavi gerekebilir. Tedavi yöntemleri başlıca anti-reflü bariyerini yani AÖS çalışmasını güçlendirmek, asit sekresyonunu azaltarak ösofagusun asite maruz kalmasını engellemek ve ösofagus mukozasının defans mekanizmalarını güçlendirmek şeklinde özetlenebilir.

Kusma dışında sağlıklı olan bebeklerde aileyi olayın selim karakteri konusunda inandırmak önemlidir. Her 100 ml'ye 2-3 gram nişasta konulması gibi yöntemlerle gerektiğinde yiyeceklerinin kıvamı koyulaştırılabilir. Sık ve az beslenme, hem aile için uygulamasının zor olması, hem de yemek isteyen bir bebeğin beslenmesinin yarıda kesilmesinin bebekte yaratacağı psikolojik sorunlar göz önüne alındığında, sadece obezite sorunu olan bebeklerde önerilmelidir. Yüzüstü yatırmanın son yıllarda ani bebek ölümüne yol açtığı gösterilmesi nedeniyle aynı derecede etkin olduğu düşünülen sol yanına yatıma önerilebilir. Antasitleri çocuklarda uygulamak zordur ve içerdikleri sodyum, alüminyum ve benzeri içerikleri nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. Çocuğun yaşına göre günlük yaşam şeklinin düzenlenmesi de tedavide önem taşır. Tablo 5'de GÖRH olan kişilerde günlük yaşamda dikkat edilecek noktalar özetlenmiştir.

Prokinetikler AÖS basıncını artırmak, mide boşalmasını hızlandırmak amacıyla kullanılan ajanlardır. En yaygın olarak kullanılan prokinetik ajanlar metoklopramide ve sispriid'dir (37,38). Prokinetik ajanlardan, sispriid dışında, GÖRH tedavisinde etkinliği kesin olarak gösterilmiş bir ilaç yoktur. Sispriid de son yıllarda giderek artan bir sıklıkta kullanılmasına rağmen, kardiyak yan etkileri nedeniyle, ülkemizde dahil, bir çok ülkede kullanımdan kaldırılmıştır.

Reflü materyalinin ösofagusta yapacağı zedelenme pH'sıyla doğrudan ilişkili olduğundan

mide asit salgısının azaltılması da önemlidir. Bu amaçla H₂ reseptör antagonistleri (ranitidin, famotidin, nizatidin) veya proton pompası inhibitörleri (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol) verilebilir (1). Çocuklarda deneyim olan ajanlar omeprazol ve lansoprazol'dür. Her iki ilaç sabah kahvaltıdan önce 1-3 mg/kg tek dozda verilebilir. Etkinlikleri H₂ reseptör antagonistlerine göre daha fazladır (39).

Tıbbi tedavinin ne kadar süre verileceği konusunda da fikir birliği yoktur. En az altı - sekiz hafta önerilmekle birlikte ideali hastanın semptomlarının ağırlığı ve klinik yanıtına göre ayarlamaktır. Tedavinin kesilmesinden sonra tekrarlama olasılığı her zaman mümkündür. Bu da idame tedavisini gündeme getirmiştir (40).

Tıbbi tedaviye yanıt vermeyenlerde, büyüme geriliği olanlarda, büyük hiatal hernisi olanlarda, nörolojik anormalliği olan ve hayatı tehdit edici semptomları olan çocuklarda tedavi cerrahidir (41,42). Mide fundusunun, ösofagusun distal 3-4 santimetresi üzerine 360° sarıldığı Nissen fundoplikasyonu en yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Fundoplikasyondan sonra semptomların kaybolduğu veya çok azaldığı, çocuğun ağırlık kazandığı ve pH skorlarının iyileştiği gösterilmiştir (43). Hastanın yaşının 18 aydan büyük olması, reflü indeksinin %27'den ve beş dakikadan uzun süren reflü sayısının 20'den fazla olması, nörolojik anormalliğin olması tıbbi tedaviye yanıtı azaltan faktörlerdir (44,45).

Prognoz açısından değerlendirildiğinde ise, GÖRH olan çocukların hemen hepsinin altı haftalık oluncaya kadar semptomatik olacakları, tedavi edilmedikleri takdirde %60'ının 18 aya kadar asemptomatik olacağı, %30'unda semptomların en azından dört yaşına kadar devam edeceği ve kalan %10'unun ise ciddi komplikasyonlara maruz kalacağı veya öleceği retrospektif bir çalışmada bildirilmiştir (46). Yaşları

Tablo 5: Gastro-ösofagenal reflü hastalığı tedavisinde günlük yaşamda dikkat edilecek noktalar

Yatak baş ucunun 10-15 cm yükseltilmesi

Yemek alışkanlıklarını düzenlemek

Düşük yağ, yüksek protein

Kaçınılması gereken irritanlar

Turuncgillerin meyve suları

Domates ürünleri

Alkol

Kola

Çikolata

Yatmadan önce yememek (en az 2 saat)

Sigara içmemek / İçilen ortamda bulunmamak

Potansiyel reflüyü kolaylaştırıcı ilaçlardan kaçınmak; antikolinergikler, sedatif/trankilizanlar, teofilin, prostaglandinler, Ca kanal blokörleri, alendronate, nitratlar.

3,5 ile 16 arasında değişen 32 çocuğun uzun süreli izlendiği bir çalışmada (%50'sinde ösofajit var), %40'ının uzun süreli tedavi görmeleri gerektiği ve 2 çocuğa (%6) fundoplikasyon yapmak gerektiği görülmüştür (47).

KAYNAKLAR

1. Özen H, Koçak N. Çocukluk çağında gastroösofageal reflü. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1995;38:441-53.
2. Sivri B. Gastro-özofageal reflü hastalığı. Hacettepe Tıp Dergisi 2000;31:100-108.
3. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalance of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. Arch Pediatr Adoles Med 1997;151:569-72
4. Gahagan T. The function of the musculature of the esophagus and stomach in the esophagogastric sphincter mechanism. Surg Gynecol Obstet 1962;114:293-303
5. Kawahara H, Dent J, Davidson G. Mechanisms responsible for gastroesophageal reflux in children. Gastroenterology 1997;113:399-408.
6. Jolley SG, Herbst JJ, Johnson DG. Patterns of postcibal gastroesophageal reflux in symptomatic infants. Am J Surg 1979;138:946-51
7. Sutphen JL, Dillard VL. Effect of feeding volume on early postcibal gastroesophageal reflux in infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1988;7:185-88
8. Stewart RJ, Johnston BT, Boston VE, Dodge J. Role of hiatal hernia in delaying acid clearance. Arch Dis Child 1993;68:662-64
9. Cavataio F, Carroccio A, Iacono G. Milk-induced reflux in infants less than one year of age. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;30:S36-S44
10. Demir H, Ercis S, Kocak N, et al. Detection of Helicobacter pylori with stool antigen test in children with gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2001;96:1944
11. Vaezi MF, Falk GW, Peek RM, et al. CagA-positive strains of Helicobacter pylori may protect against Barrett esophagus. Am J Gastroenterol 2000;95:2206-2211.
12. Herbst JJ, Minton S, Book LS. Gastroesophageal reflux causing respiratory distress and apnea in newborn infants. J Pediatr 1979;95:763-8.
13. Arasu TS, Wyllie R, Fitzgerald JF, Franken EA, Siddiqui AR, Lehman GA ve ark. Gastroesophageal reflux in infants and children-comparative accuracy of diagnostic methods. J Pediatrics 1980;96:798-803
14. Bray PF, Herbst JJ, Johnson DG et al. Childhood gastroesophageal reflux. Neurologic and psychiatric syndromes mimicked. JAMA 1977;237:1342-5
15. Herbst JJ, Minton SD, Book LS. Gastroesophageal reflux causing respiratory distress and apnea in newborn infants. J Pediatr 1979;95:763-68
16. Leape LL, Holder TM, Franklin JD, Ashcraft KW. Respiratory arrest in infants secondary to gastroesophageal reflux. Pediatrics 1977;60:924-28
17. Euler A, Byrne WJ, Ament ME, Fonkalsrud EW, Strobel CT, Siegel SC et al. Recurrent pulmonary disease in children: A complication of gastroesophageal disease. Pediatrics 1979;63:47-51
18. McNamara JJ, Paulson DL, Urschel HC. Hiatal hernia and gastroesophageal reflux in children. Pediatrics 1969;43:527
19. Vos A, Borema I. Surgical treatment of gastroesophageal reflux in infants and children. J Pediatr Surg 1971;6:101-5
20. Shapiro GG, Christie D. Gastroesophageal reflux in steroid dependent asthmatic youths. Pediatrics 1979;63:207-12
21. Berquist WE, Rachelefsky GS, Kaddon M et al. Gastroesophageal reflux associated recurrent pneumonia and chronic asthma in children. Pediatrics 1981;68:29-35
22. Baer M, Maki M, Nurmien J, Turjanmaa V, Pukander J, Vesikari T. Esophagitis and findings of long-term esophageal pH recording in children with repeated lower respiratory tract symptoms. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1986;5:187-90
23. Astarita C, Gargano D, Cutajar M, Napolitano A, Marguso F, Abbate GF. Gastroesophageal reflux disease and asthma: an intriguing dilemma. Allergy 2000;55 Suppl 61:52-5.
24. Heine RG, Button BM, Olinsky A, Phelan PD, Catto-Smith AG. Gastro-oesophageal reflux in infants under 6 months with cystic fibrosis. Arch Dis Child 1998;78:44-48.
25. Bouchard S, Lallier M, Yazbeck S, Bensoussan A. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux: when is a pH study indicated? J Pediatr Surg 1999;34:1053-6
26. Herbst JJ, Meyers WF. Gastroesophageal reflux in children. In: Advances in Pediatrics, Year Book Med Publ., Chicago, 1981, pp.159-86
27. Ramenofsky ML, Leape LL. Continuous upper esophageal pH monitoring in infants and children with gastroesophageal reflux, pneumoniae, and apnea. J Pediatr Surg 1981;16:374-78

28. Orenstein SR. Controversies in pediatric gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14:338-48
29. Arasu TS, Wyllie R, Fitzgerald JF, Franken EA, Siddiqui AR, Lehman GA et al. Gastroesophageal reflux in infants and children- comparative accuracy of diagnostic methods. *J Pediatrics* 1980;96:798-803
30. Sutphen JL. Pediatric gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1990;19:617-629
31. Shay SS, Abrev SH, Tsuchida A. Scintigraphy in gastroesophageal disease: A comparison to endoscopy, LESp, and 24-hour pH score, as well as to simultaneous pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1094-101
32. Sondheimer JM. Gastroesophageal reflux: update on pathogenesis and diagnosis. *Pediatr Clin North Am* 1988;35:103-116
33. Vandepias Y, Sacre-Smith L. Continuous 24-hour esophageal pH monitoring in 285 asymptomatic infants 0-15 months old. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987;6:220-24
34. Ng SCY, Quak SH. Gastroesophageal reflux in preterm infants: Norms for extended distal esophageal pH monitoring. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:411-4.
35. Westra SJ, Derkx HH, Taminiau JAJM. Symptomatic gastroesophageal reflux: Diagnosis with ultrasound. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19:58-64
36. Ravelli AM, Milla PJ. Detection of gastroesophageal reflux by electrical impedance tomography. *J Parenteral Gastroenterol Nutr* 1994;18:205-13.
37. Tolia V, Calhoun J, Kuhs L et al. Randomized, prospective, double-blind trial of metoclopramide and placebo for gastroesophageal reflux in infants. *J Pediatr* 1989;115:141-45
38. Tucci F, Resti M, Fontana R, Novembre E, Lami CA, Vicrucci A. Gastroesophageal reflux and bronchial asthma: Prevalence and effect of cisapride therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:265-70
39. Franco MT, Salura G, Terrin G, ve ark. Lansoprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease in childhood. *Dig Liver Dis* 2000;32:660-6.
40. Spitz L, Kirtane J. Results and complications of surgery for gastroesophageal reflux. *Arch Dis Child* 1985;60:743-47
41. Byrne WJ, Euler AR, Ashcraft E, Nash DG, Seibert JJ, Golladay ES. Gastroesophageal reflux in the severely retarded who vomit: Criteria for and results of surgical intervention in twenty-two patients. *Surgery* 1982;91:95-98
42. Leape LL, Romenofsky ML. Surgical treatment of gastroesophageal reflux in children. *Am J Dis Child* 1980;134:935-38
43. Dedinsky GK, Vane DW, Black T, Turner MK, West KW. Complications and reoperation after Nissen fundoplication in childhood. *Am J Surg* 1987;153:177-83
44. DaDalt L, Mazzoleni S, Montini G, Donzelli F, Zacchello F. Diagnostic accuracy of pH monitoring in gastroesophageal reflux. *Arc Dis Child* 1989;64:1421-26
45. Özen H. Kronik / tekrarlayan solunum sistemi semptomları olan çocuklarda gastro-özofageal reflü: uzun süreli özofageal pH monitorizasyonu ile değerlendirme. *T Klin Gastroenterohepatoloji* 1995; 6:8-15.
46. Carre J. The natural history of the partial thoracic stomach (hiatal hernia) in children. *Arch Dis Child* 1959;34:344-8
47. Treem WR, Davis PM, Hyams JS. Gastroesophageal reflux in the older child: presentation, response to treatment and long-term follow-up.

Çocuklarda dilate kardiyomiyopati

Dr. Sema Özer

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

Dilate kardiyomiyopati (DKM) kardiyak genişleme ve sistolik fonksiyon bozukluğu ile karakterize bir kalp kas hastalığıdır. İnsidansı 2-8/100.000, prevalansı 36.5 /100.000 dur ve mortalite 5 yaşın altında %20-60'tır.

Siyah ırkta ve erkeklerde daha siktir ve yaşam süresi daha kısadır.

ETYOPATOGENEZ

1. Ailevi ve genetik faktörler
2. Viral miyokardit
3. İmmunolojik anormallikler
4. Proinflamatuvar sitokinler
5. Diğer potansiyel nedenler
6. Sempatik sinir sistemi anormallikleri başlıca mekanizmalar olarak kabul edilmektedir.

1. Ailevi ve genetik faktörler

1992'den önce DKM patogenezinde kalıtsal faktörler tam olarak bilinmiyordu. Aile öyküsü DKM'li hastaların yalnızca %6-8'inde saptanmıştır. İdiyopatik (İDKM)'nin patogenezinde genetiğin önemi 1.derece akrabaların ekokardiyografik incelemeleri sonucunda ortaya çıkmıştır. Birçok ailede normal sistolik fonksiyona karşın sol ventrikül genişliği (%20) saptanmıştır. İtalya'da yapılan bir çalışmada 350 İDKM'li hastanın 281 akrabası (60 aile) incelendiğinde genç yaş ve daha yüksek ejeksiyon fraksiyonu (EF)'nin, ailevi DKM'li hastaları sporadik DKM'li hastalardan klinik olarak ayırmada önemli olduğu vurgulanmış ve genetik geçiş tipleri belirlenmiştir: 1. Otozomal dominant (%56), 2. Otozomal resessif (%16) (kötü prognozla karakterize) 3. X'e bağlı (%10) (dystrophin geninin çeşitli mutasyonları sonucu) 4. Yeni otozomal dominant

(%7.7) (subklinik iskelet kas hastalıkları ile birlikte) 5. Ailevi DKM ile birlikte iletim defektleri (%2.6) 6. Seyrek sınıflandırılmayan (%7.7). Ailevi kardiyomiyopatide genotipte heterojenite, geçişlerde değişik örnekler, kardiyak otoantikörlerin değişken sıklığı ve moleküler genetik veriler hastalığın multiple genlere ve patogenetik mekanizmalara bağlı olduğunu göstermektedir.

Çalışmalar ailevi sıklığın %20-25 olduğunu göstermiştir. Ancak ailevi DKM sıklığının %35-48 kadar yüksek olabileceği düşünülmektedir.

2. Viral miyokardit

Subklinik viral miyokarditin otoimmün reaksiyona ve DKM'ye sebep olduğu düşüncesi yaygın olmakla birlikte tam olarak kanıtlanamamıştır. Miyokarditli hastaların ancak %15'inde DKM gelişir. DKM'li hastaların %10'u veya daha azında endomiyokardiyal biyopsi ile miyokardit saptanmıştır. DKM'de viral antikör titrelerinde artış, virusa özgü RNA dizilişi ve viral partiküller görülür ancak polimeraz zincir reaksiyonu genellikle görülmez.

3. İmmunolojik anormallikler (Otoimmünite)

DKM'ye özgü immunolojik mekanizma henüz aydınlatılamamıştır. Hümorale ve hücreli immünite anormallikleri saptanmıştır. Özgül HLA Class II antijenleri, özellikle DR 4'un görülmesi immunolojik anormallığı düşündürmektedir.

Ağır zincirli miyosin, beta adrenoreseptör muskarinik reseptör, laminin ve mitokondrial protein gibi çeşitli antijenlere karşı dolaşan antimiyo-kardiyal antikörler gösterilmiştir. Saptanan antikörler miyokard hasarının nedeninden çok sonucu da olabilir. Pittsburgh'da yapılan bir çalışmada kalp transplantasyonuna giden 3 İDKM'li hastada miyokard, lenf ve timik doku örnekleri alınmış ve bir süperantijenin

tetiklediği immun cevap gösterilmiştir.

DKM'de çeşitli T hücrelerinde anormallikler (sitotoksik T hücreleri, supressor T lenfositleri ve naturel killer hücreler) saptanmakla birlikte humoral ve hücrel immunitenin patogenezdaki rolü henüz bilinmemektedir. T hücreleri aktive olmuş makrofajların birikimi ile hasar yapabilir. Antikor mediated sitoliz, miyokardit şüphelenen hastaların %30'unda bulunmuş ve 19 hastanın 18'inde viral infeksiyon (coxsacki virus B, influenza A, kabakulak) saptanmıştır. "Defektif hücre mediated immünite", miyokardit ve DKM'de gösterilmiştir.

Kardiyak fonksiyon bozukluğunda anti-adenine nükleotid translocator (Anti-ANT) antikorları saptanmış, miyokarditte ise yeni otoantikorlar (dihyrolipoamide dehydrogenase ve sarcomerespecific creatine kinase) bildirilmiştir.

Natural killer (NK) hücreleri miyokardit patogenezinde önemli rol oynar. NK hücreleri indirekt bir modülatör olan interferon ile aktive olarak miyokard hasarına sebep olmaktadır.

4. Proinflamatuvar sitokinler

Sitokinler, antikor üretiminin düzenlenmesi ve self toleransın temelinde rol oynarlar. Miyokardda sitokinlerin lokal sekresyonu inflamasyonun devam etmesine neden olabilir. Sonuçta sekonder fibrosis ve DKM gelişebilir.

DKM'de tümör nekrosis faktör-alfa (ve tümör nekrosis faktör-alfa converting enzim) saptanmış ve kontraksiyon bozukluğuna neden oldukları düşünülmüştür. Ayrıca vazokonstriktör bir peptid olan endotelinin DKM'li hastalarda artmasının konjestif kalp yetersizliğine ve vasküler tonusta artmaya sebep olabileceği düşünülmüştür.

5. Diğer potansiyel nedenler

Endokrin anormallikler (kimyasallar ve toksinler)

Mikrovasküler hiperaktivite (spazm sonucunda miyosellütler nekroz ve skarın oluştuğu ve kalp yetmezliği geliştiği düşünülmektedir)

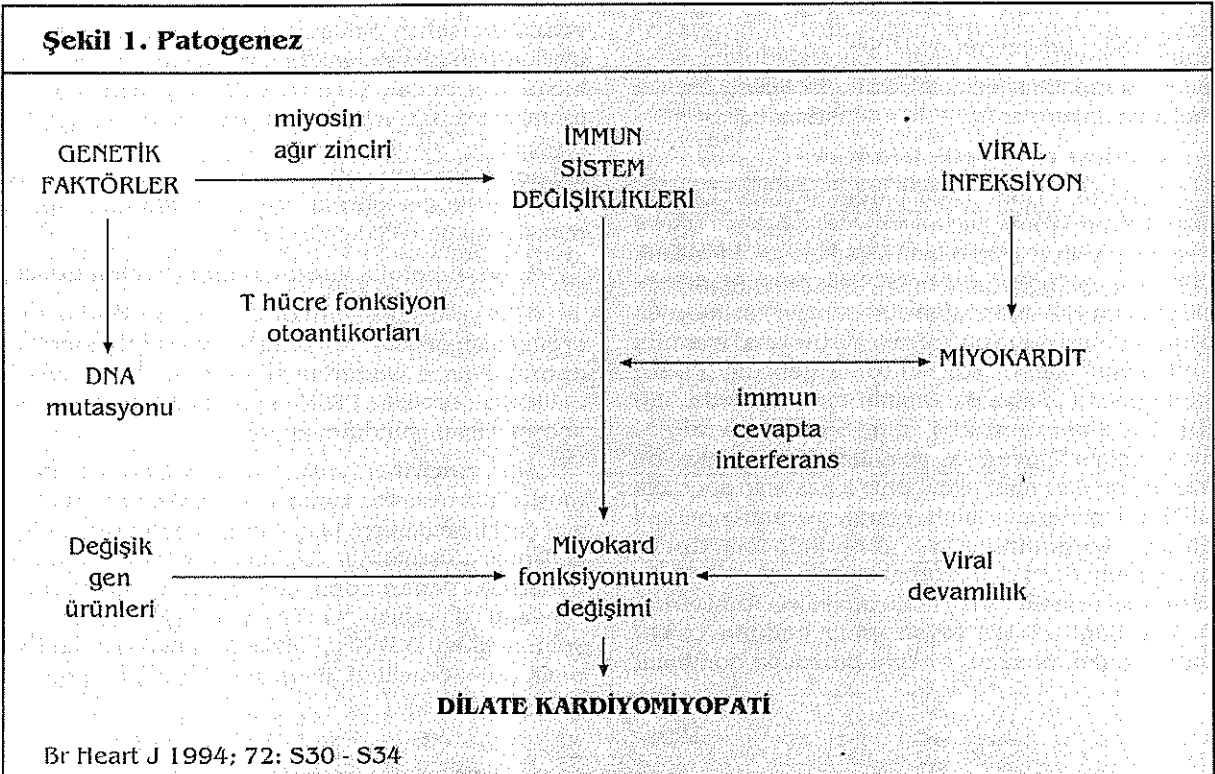
Programlı hücre ölçümü - (apoptosis) (DKM ve aritmojenik sağ ventrikül displazinde saptanmıştır.)

Alkol, kokain, HIV infeksiyonu, metabolik anormallikler, antikanser ilaçları (doxorubicin)

6. Sempatik sinir sistemi anormallikleri

DKM'de görülen çeşitli sempatik sinir sistemi anormalliklerinin sebepten çok sonuç olduğu düşünülmektedir. Beta adrenoreseptörlerin kontraktıl aparatüsü stimüle etme yetenekleri DKM'de inhibe olmakta ve kontraktilite fonksiyonu bozulmaktadır. DKM'de kontraktilite fonksiyonunun bozulmasının hücrel düzeydeki nedeni henüz bilinmemektedir. Patogenez Şekil 1'de özetlenmiştir.

Şekil 1. Patogenez



DKM nedenleri

Çeşitli yaş gruplarında hastaların %2-15'i miyokardit (biyopsili), %85-90'i idiyopatiktir. 2 yaş altında ise %45 miyokardit, %25 endokardiyal fibroelastosis (EFE) ve %30 idiyopatiktir. DKM nedenleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: DKM nedenleri**Genç**

- Miyokardit (infektif/toksik/immün)
- Carnitine eksikliği
- Selenyum eksikliği
- Anormal koroner arterler
- Arteriyovenöz malformasyonlar
- Kawasaki hastalığı
- Endokardiyal fibroelastosis
- Non-compacted miyokard
- Calcium eksikliği
- Ailevi İDKM
- Barth sendromu

Ergen / erişkin

- Ailevi İDKM
- X'e bağlı (Becker, Duchenne musküler distrofileri)
- Alkol
- Miyokardit (infektif/toksik/immün)
- Taşikardiyomyopati
- Mitokondriyal
- Aritmojenik sağ ventriküler kardiyomyopatisi
- Eosinofilik (Churg Strauss sendromu)
- İlaçlar-antrasiklinler
- Peripartum
- Endokrin
- Nutrisyonel – thiamine, carnitine eksikliği, hipofosfatemi, hipokalsemi.
(HIV, hepatit C, clozapine)

Heart 2000; 84: 106-112

Bilinen nedenler dışlandığında hastaların %50'sinde varılan tanı idiyopatik DKM'dir. %20-25'i ailevidir. Ailevi DKM 20 yaşın altında %5-10 oranında bildirilmiştir.

PATOLOJİ

Makroskopik bulgular: Dört kalp boşluğunda genişleme (ventriküller atriyumlardan daha geniş), ventrikül apekslerinde trombus ve bazı ailevi hastalarda sağ ventrikül tutulumu şeklindedir.

Histolojik bulgular: Interstisyel ve perivasküler fibrosis (özellikle sol ventrikül subendokardında), küçük nekroz alanları ve hücre infiltrasyonudur. Histolojik olarak viruslar, immunolojik, histokimyasal, morfolojik, ultrastrüktürel veya mikrobiyolojik belirleyiciler gösterilememektedir.

PATOFİZYOLOJİ

Organ, hücre ve moleküler düzeyde incelenmiştir (Tablo 2).

Tablo 2: Patofizyoloji**1. Organ Patofizyolojisi**

- Kardiyak genişleme ve duvar gerginliğinde artma
- Hücre dışı matrix'in yeniden yapılanması (remodeling)

2. Hücre Patofizyolojisi

- Miyosit hipertrofisi
- Miyosit ölümü

3. Moleküler Patofizyoloji

- Moleküler genetik
- Yetersiz güç taşınımı (Ailevi DKM)

Organ Patofizyolojisi

Kardiyak genişleme ve duvar gerginliğinde artma: Kardiyak performans; ön yük, ard yük, kasılma ve kalp hızı ile tanımlanır. Normal kalp fizyolojik gereksinimlere genişleme ve hipertrofi ile cevap verebilir. Frank-Starling yasasına göre artmış ön yük doku perfüzyonunu karşılamak için artmış kardiyak debi ile sonuçlanır.

DKM'de ise bu cevap yetersizdir ve uyumsuz bir genişleme vardır. Bu genişlemenin miyosit fonksiyon bozukluğuna verilen ilk adaptif cevap mı yoksa ventriküllerin yeniden yapılanmasının sonucu mu olduğu henüz bilinmemektedir. Her iki durumda da duvar kalınlığı artmaksızın oluşan genişleme duvar geriliminde artmaya (La Place yasası) ve miyokardın oksijen arz ve talebinde uyumsuzluğa yol açar. DKM'de arka duvar kalınlığında azalma kötü prognozu gösterir. Duvar geriliminin önemi büyüme hormonu verilmiş DKM'li hastalarda yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Sol ventrikül arka duvar kalınlığında artma, kardiyak boşluklarda azalma ve sistol sonu duvar geriliminde azalma yararlı özellikler olarak belirtilmiştir.

DKM'li hastalarda göğüs radyografisinde kardiyotorasik oranda artış mortalitenin habercisidir. Ailevi DKM çalışmalarında asemptomatik akrabalarda %9-20 oranında sol ventrikül genişlemesi saptanmış

ve bu durumun sistolik fonksiyonlar bozulmadan önce geliştiği gösterilmiştir.

Hücre dışı matriks'in yeniden yapılanması:

Kardiyak miyositler total miyokard hücrelerinin 1/3'nü oluştururlar ve kalbin normal fonksiyonunda başlıca rolü oynarlar. Miyokard hücrelerinin kalan kısmını ise fibroblastlar, vasküler düz kas ve endotelial hücreler oluşturur ve bu hücreler miyositlerin tersine çoğalma kapasitelerini korurlar.

Hücre dışı matriks kollagen, fibronektin ve laminin gibi konnektif doku proteinlerinden oluşur. Bu proteinler kardiyak yapıyı ve miyosit sıralanışını sağlayan bir iskelet görevi yaparak miyositler tarafından oluşturulan mekanik enerjinin iletilmesini sağlar. DKM'de yeniden bir yapılanma ile interstisyel fibrosise bağlı olarak miyokard kitlesi artar, ventriküller genişler ve sıralı miyositlerin dizilişinin bozulması ile duvar incelir.

Angiotensin-converting enzim (ACE) inhibitörleri ve beta reseptör blokerleri uyumsuz ventriküller yeniden yapılanmayı geciktirerek veya tersine çevirerek kalp yetmezliğini düzeltirler.

Hücre Patofizyolojisi

Miyosit hipertrofisi: İskemi veya artmış ardyüke bağlı kalp yetmezliğinde kalpte hipertrofi, miyokard performansını koruyan uyumlu bir cevaptır. DKM'de kalp yetmezliğine hipertrofik cevap yetersiz görünmektedir. Bununla birlikte interstisyel kollagen tabakalarındaki artışa bağlı olarak miyokard kitlesi artar. Yaşayan miyositlerde kompansatuvar bir hipertrofi olmakla birlikte miyosit ve miyofibrillerin birlikte yokolduğu da gösterilmiştir. Sonuç olarak miyosit yokoluşunun devamı, kalp boşluklarında genişleme ve duvar kalınlığında incelemeye neden olur.

Miyosit ölümü: Kardiyak miyositlerin global kaybindan sorumlu mekanizmalar; apoptosis (programlı hücre ölümü), otoimmünite, mikrovasküler fonksiyon bozukluğu ve yetersiz güç taşınımıdır. Apoptosis'te hücre düzenli olarak kendisini tahrib eder ve inflamatuvar bir cevap oluşturmaz. Nekrotik miyosit ölümleri ile oluşan nekroz kardiyak troponin I'nin kanda artması ile kanıtlanabilir, yüksek sensitivite ve spesifitesi gösterilmiştir. Apoptotik ve nekrotik miyosit ölümü ilerlemiş DKM'nin hem insan hem de hayvan modellerinde gösterilmiştir. Hastalığın presemptomatik döneminde hücre ölümünün rolü bilinmemektedir. Ailevi DKM'li hastaların asemptomatik akrabalarındaki çalışmalar erken hücre ölümünün olduğunu göstermiştir. İzole sol ventrikül genişlemesi olan kişilerde erken ailevi DKM görüldüğü ve apoptotik aktivitenin arttığı saptanmıştır.

DKM'nin erken tanısında kümülatif hücre ölçümü ve miyosit eksikliği önemli ise, hücre kaybını

önlemeye yönelik etkin tedavi stratejilerine gereksinim olacaktır.

Moleküler Patofizyoloji

Moleküler genetik: Aile, gen harita çalışmalarında DKM'nin çeşitli kromozom lokusları ve genetik heterogenitesi gösterilmiştir. Sıklıkla otozomal dominant kalıtım gösterir. Çeşitli çalışmalarda 6. kromozomda insan lökosit antijenlerinden HLA-DR4 ve HLA-DQB1 lokuslarının DKM için genetik belirleyici olabileceği vurgulanmıştır. Otozomal dominant ailevi DKM'li çocuklarda 1,2,9,10 ve 15. kromozomlar üzerinde 6 gen belirlenmiş ve bu genlerden yalnızca biri (actin) ayırddilebilmiş ve mutasyonları gösterilebilmiştir. Genlerdeki mutasyonlar ailevi DKM'ye neden olduğu gibi sporadik veya ailevi DKM'nin gidişini de değiştirebilir. Bu değişiklikler DNA polimorfizmi olarak adlandırılır ve DKM'li hastalardaki ölüm riskini artırır. X'e bağlı DKM'de ise 21. ve 28. kromozomlar üzerinde 2 gen lokalize edilmiştir. Birincisi 21. kromozom bandında dystrophin genidir. Dystrophin geninin anormallikleri Duchenne ve Becker müsküler distrofilerinden sorumlu tutulmuştur. İkincisi ise 28. kromozom bandında tafazzin genidir. Tafazzin geni Barth sendromu ve sol ventrikül "non compaction" ından sorumlu tutulmuştur.

Son yıllarda ailevi ve sporadik DKM'lerde Δ - sarcoglikan genine ait mutasyonlar tanımlanmıştır.

Mitokondrial DNA mutasyonları DKM'li hastaların %22'sinde saptanmıştır. Miyokard respiratuvar enzimlerinden cytochrome C oxidase'da azalma gözlenmiştir. Enzim eksikliği fazla olmayan hastalar Coenzyme Q10, thiamine, prednison ve vitaminler gibi metabolik aracı faktörlerle tedavi edilebileceğinden kalp transplantasyonu öncesinde miyokard DNA mutasyonlarının araştırılması gerekir. Çocuk ve erişkin idiyopatik DKM'lerinde spesifik heterojen mitokondriyal anormallikler sık, daha yaşlı hastalarda ise mitokondrial DNA delesyonları ve multiple enzim aktiviterinde defekt daha fazladır.

Ayrıca transfer RNA ve yapısal genlerde çok miktarda mitokondriyal DNA değişiklikleri vardır. Bu mutasyonların KM patogenezinde önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Yetersiz güç taşınımı: Actin-miyosin interaksyonu tarafından üretilen güç, miyositler ve miyositlerle hücre dışı matrix arasındaki sarkomerlere geçer. Kompleks bir protein ağı bu gücü geçirmektedir. Dystrophin ve actin DKM genleri tarafından kodlanan iki proteindir. Coxsackie virusu tarafından salınan bir proteolitik enzim dystrophini parçalar, güç geçişindeki defekt sonucu düzensiz myosit kasılması ve miyosit ölümü oluşur. Dystrophin hem iskelet

hem de kalp kasında gösterilmiştir ve dystrophin genindeki mutasyonlar iskelet miyopatisi ile birlikte DKM'ye sebep olabilir. Duchenne musküler distrofisinde, iskelet miyopatisinin patogenezi dystrophin eksikliğidir ve sonuçta kas dejenerasyonu ve miyosit ölümüne neden olur. Artmış mekanik gerilim ve hızlı hücre ölümü sonucu hastalığın erken döneminde yaz aylarında artmış creatine kinase düzeyleri, ayrıca asemptomatik kadın taşıyıcılarda egzersizden sonra daha yüksek miyogloblin düzeyleri saptanabilir. Duchenne distrofisinde iskelet ve kalp miyopatisinin moleküler ve selüler patogenezi olasılıkla aynıdır. Mekanik gerilime bağlı hızlı hücre ölümü DKM için yaygın bir patojenik mekanizma ise kalbin iş gücünü azaltmak için tedavide inotropların başarısızlığı ve ACE inhibitörlerinin ve beta reseptör blokerlerinin başarısı bu mekanizma ile açıklanabilir.

KLİNİK BULGULAR

Semptomlar

Yetersiz kardiyak debi ve pulmoner venöz konjesyona bağlı olarak büyük çocuklarda nefes darlığı, egzersiz intoleransı, fulminan akciğer ödemi, süt çocuklarında takipne, dispne, huzursuzluk, beslenme güçlüğü görülür.

Bulgular

Kalp yetmezliği bulguları (%70-80) vardır.

Takipne, taşikardi, düşük kan basıncı, hırıltılı solunum, wheesing, interkostal çekilmeler, periferik nabızlarda zayıflama, nabız basıncında daralma ve sağ ventriküler lift belgindir. PA basıncının artmasına bağlı 2. kalp sesinin pulmoner komponenti artmıştır.

Gallop ritmi (3. kalp sesi) duyulur.

Sekonder mitral yetmezliği üfürümü (mitral anulus dilatasyonuna veya papiller kas fonksiyon bozukluğuna bağlı) vardır.

Karında distasyon, hepatomegali, asit, soğuk ekstremite gözlenir.

Büyük çocuklarda sistemik konjesyona bağlı boyun venlerinde dilatasyon ve periferik ödem sıklıkla saptanır.

TANISAL ÇALIŞMALAR

Radyografi

Göğüs filminde kardiyomegali (sol atriyum ve sol ventrikülide genişleme) pulmoner venöz konjesyon - pulmoner ödem, sol akciğerde atelektazi (geniş sol atriyumun sol ana bronşa basısı sonucu), plevral efüzyon saptanır.

EKG

Sinus taşikardisi, nonspesifik ST-T dalga değişiklikleri, sol ventrikül hipertrofisi, sol ve sağ

atriyumda genişleme, sağ ventrikül hipertrofisi, DI ve aVL'de sol koroner arterin pulmoner arterden çıktığını gösteren derin Q dalgaları görülür.

Holter

%46 oranında aritmi (atriyal veya ventriküler) saptanmıştır. Taşiaritmilere bağlı DKM'lerde kardiyomegali, kronik veya çok sık aritmiler (incessant SVT, atriyal fibrilasyon veya flutter, incessant VT) görülebilir.

Kalp hızı değişkenliği (HRV)

DKM'nin klinik yönlendirilmesinde kullanışlı ve erken bir yöntemdir. Hastalığın ağırlığı ile birlikte HRV azalır.

İki normal vuru arasındaki cycle uzunluğunun standart sapması (SDNN) < 50 ms olan olgularda ilerleyici kalp yetmezliği gelişme riski artar.

Egzersiz testi

Kalp transplantasyonuna gidecek hastaların seçiminde yararlı olabilir.

Viral çalışma

Virus, periferik kan, feçes ve idrarda genellikle ayırdedilemez.

- Miyokarddan alınan virus kültürlerinde miyokardite özgü nötralizan antikordarda artma veya enteroviruslara karşı özgül Ig M antikordalarının gösterilmesi geçirilmiş infeksiyonun kanıtı olarak kabul edilebilir.
- Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) viral genomun spesifik kısımlarını ayırır ve son derece sensitif ve spesifiktir. PCR analizleri periferik kandan çok trakeal aspirasyon sıvısında viral genomu gösterebilir. PCR yöntemi endomiyokardial biyopsi gereksinimini azaltmaktadır.
- Miyokard doku örneklerinde insitu hibridizasyon çalışmaları özellikle coxsackie virusu için yapılmış fakat güçlüğü nedeniyle kullanışlı olmamıştır.

İdrar ve kan incelemeleri

- İdrarda; organik ve aminoasitler (özellikle 3. methylglutaconic aciduria-Barth sendromu) araştırılır.
- Kanda; lactate, calcium, magnesium, üre nitrojeni, creatinin, elektrolitler, carnitine düzeyleri saptanır.

Moleküler analizler

Dystrophin ve G4,5 mutasyonları spesifiktir. Carnitine membran transportunda anomalilere neden olan enzim eksiklikleri saptanabilmektedir.

Radyonüklid çalışmalar

Sol ventrikülde genişleme ve EF'de azalma saptanır. Gallium-67 citrate ile inflamatuvar değişiklikler gösterilebilir. Radyonüklid yöntemler tanı ve tedavide yeterince sensitif ve spesifik değildir.

Miyokard perfüzyon sintigrafisi iskemik-dilate KM ayırıcı tanısında yararlıdır.

Kalp kateterizasyonu

Sol koroner arter anatomisini belirlemek, endomiokardiyal biyopsi ile etyolojiyi saptamak, lizozomal depo hastalığını göstermek, kalp transplantasyonundan önce hemodinamiği değerlendirmek amacıyla yapılabilir.

Kalp kateterizasyonunda sol ventrikül diyastol sonu basıncı, sol atriyum basıncı ve pulmoner wedge basıncı artmış, kardiak debi azalmıştır. Anjiyografi ile geniş ve kasılması zayıf sol ventrikül, koroner arter çıkışları, mitral yetmezliği (MY) ve trikuspid yetmezliği (TY) gösterilir.

Sol ventrikülde trombus varsa kateter emboli nedeniyle kontendikedir. DKM'de kalp kateterizasyonu ciddi aritmilere neden olabilir.

Endomiokardiyal biyopsi (EMB)

DKM'de kesin örnekler bulunmadığı için etyolojiyi saptamada rutin biyopsinin değeri sınırlıdır, çünkü inflamatuvar kardiyomyopatilerde bile seyrek olarak yardımcıdır. Biyopside miyosit hipertrofisi ve lenfosit infiltrasyonu olmaksızın fibrosis görülür. KM'li hastaların %10'undan azında biyopsi ile spesifik etyolojik tanı elde edilmiş, tedavi edilebilen hastalık ise %2 den az bulunmuştur. Ayrıca biyopsi spesimenlerinin değişik yorumları söz konusudur. Miyokardan alınan biyopside histolojik muayene ve mitokondrial ve infiltratif hastalıklar için PCR analizi yapılır (Tablo 3).

Miyokardit için mononükleer hücre infiltrasyonu diagnostiktir. Olguların %80'inde kesin tanı için 17 veya daha fazla spesimen gerekmektedir. Biyopsi mitokondrial ve infiltratif hastalıklar ile miyokarditi histolojik olarak ve PCR tekniği ile saptamak amacı ile yapılabilir.

Viral infeksiyonu saptamak için daha yeni immunohistokimyasal ve moleküler biyolojik teknikler (polimeraz zincir reaksiyonu veya hibridizasyon teknikleri) gereklidir.

Ekokardiyografi

M-mode ekokardiyografi: Sol ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu çaplarında vücut yüzey alanına göre indekslendiğinde artış, sol atriyumda genişleme saptanır. Genişlemiş sol ventrikülün septal ve arka duvar hareketleri azalmış fakat duvar kalınlıkları

Tablo 3: İDKM'de önerilen laboratuvar testleri

İDKM'DE ÖNERİLEN TESTLER:

- Eritrosit sedimentasyon hızı
- Creatine kinase
- Viral seroloji (akut dönemde)
- Böbrek fonksiyon testleri
- Karaciğer fonksiyon testleri / calcium
- Serum ferritin, demir / transferrin
- Tiroid fonksiyon testleri
- Kalp kateterizasyonu ve koroner anjiyografi
- Kan
 - otoantikolar
 - carnitine
 - lactate / pyruvate
 - selenyum
 - pyruvate
 - acyl carnitine profili
 - ilaç taraması
 - kırmızı hücre transketolase (beri beri)
 - infeksiyon taraması (HIV/hepatit C, enteroviruslar)
- İdrar
 - organik asit / amino asit
- İskelet kas biyopsisi
- Endomiokardiyal biyopsi

normaldir. Sol ventrikülün sistolde azalmış kontraksiyonu sonucu sistolik fonksiyonlarda (ejeksiyon fraksiyonu=EF, kısalma fraksiyonu=KF, atım hacmi ve kardiak debi) azalma gözlenir. Sol ventrikül diyastol ve sistolü arasında çok az fark vardır. Sol ventrikül preejeksiyon periyodunun ejeksiyon zamanına oranı (PEP/VET) artmıştır. Erken atriyal sistolü ve uzamış diyastolik pause'ı izleyerek mitral kapağın anormal kapanışı vardır ve diyastolde mitral kapağın interventriküler septuma doğru hareketi sonucu anterior mitral kapak leaflet düzeyinde mitral E noktası-septum aralığında artma saptanır.

İki boyutlu ekokardiyografi: Sol atriyum ve sol ventrikülde genişleme, global olarak kalp kasılmasında azalma görülür. Sol ventrikül genişlemesi kısa eksende uzun eksenden daha belirgindir ve sol ventrikül sferiktir. Sol ventrikül duvarlarında global hipokinezi ve sol atriyum ve sol ventrikülde spontan ekokardiyografik kontrast veya intrakaviter "smoke" adı verilen girdaplar görülebilir.

Invitro çalışmalar "smoke" in kırmızı küre-plazma protein interaksyonu olduğunu ve düşük akımda kırmızı küre agregasyonuna bağlı olduğunu düşündürmektedir. Bu hastalarda trombus sıklığı yüksektir. İDKM'li çocukların %23'ünde intrakardiyak trombus saptanmıştır.

Parasternal kısa ekseninde sol koroner arterin aortadan çıktığı gösterilmelidir.

Sık olarak mitral kapağın yetersiz kapanışı veya papiller kas disfonksiyonu görülür. Genellikle bu bulgu mitral yetmezliği (MY) ile birlikte görülür. Başlıca sağ ventrikülü tutan sağ ventrikül kardiyomiyopatisinde sağ ventrikül volum yüklenmesi saptanır. Uhl's anomalisi ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır, bu anomali; sağ ventrikül displazisi veya miyopatisi saptanır. Hastalarda belirgin sağ ventrikül genişlemesi vardır.

Doppler ekokardiyografi: Sol atriyum ve sol ventrikülün genişlemesi sonucu aort kökü ve mitral ring genişler ve her iki kapakta yetmezlik gelişir. Continuous Doppler kayıtlarında miyokard kasılmasının azalması sonucu sol ventrikül basıncının sistolde yavaşça yükselmesi nedeniyle mitral kapakta midsistolden geç sistole kadar peak akım hızı gözlenir. Sol ventrikül basıncının isovolemik kasılma dönemi içindeki değişim hızı, dp/dt, sol ventrikül kasılmasını gösteren bir indekstir. İsovolemik kasılma sırasında sol atriyum basınç değişikliği olmadığı için bu dönemdeki MY akım hızı değişiklikleri dp/dt oranını gösterir. Normalde dp/dt oranı 1200 mmHg/s veya daha fazladır. Düşük kardiyak debi nedeniyle peak aort akım hızı azalır. Pulsed Doppler kayıtlarında mitral kapakta sol ventrikülün diyastolik doluş anormallikleri sonucu anormal mitral akım örneği gözlenir. Belirgin MY olmayan kompanse hastalarda normale yakın atım volümü nedeniyle azalmış relaksasyon örneği (peak erken doluş akım hızında artma-yüksek E, peak geç doluş akım hızında azalma-alçak A, E/A oranında azalma)saptanır. Belirgin MY olan dekompanse hastalarda azalmış atım volumu nedeniyle restriktif örnek (peak erken doluş akım hızında azalma-alçak E, peak geç doluş akım hızında artma-yüksek A, E/A oranında artma) görülür. Sonuncu restriktif patern kötü prognozu gösterir, yanlışlıkla "pseudonormalization" paterni olarak yorumlanabilir.

Diyastolik doluş değişkenlerinden decelerasyon zamanı (DT) çok önemlidir. Daha kısa DT daha restriktif diyastolik doluşu gösterir ve kötü prognoz ile birlikte görülür. Kalp yetmezliği tedavi edilen hastalarda diyastolik doluştaki restriksiyon azalır ve DT artar. Reversibl restriktif doluş örneği olan hastalarda prognoz çok iyidir. Tedaviye karşın restriktif diyastolik örnek sürerse mortalite riski yüksektir ve transplantasyon gündeme gelmelidir.

TY 3 m/s'den fazla olan hastalar genellikle restriktif diyastolik doluş örneği gösterir ve bu hastalarda kalp yetmezliği sıklığı yüksektir ve prognoz kötüdür.

Kardiyak debinin düzenlenmesinde diyastolik doluş çok önemlidir. PR intervali 200 ms'den fazla olan hastalarda atriyal kasılma erken diyastolik doluştan önce tamamlanır. PR intervali 60-100 ms arasında olan hastalarda ise atriyum ve ventriküller aynı anda kasılabilir. Bu nedenle pacemaker uygulamaları ile PR intervali optimize edilebilir ve Doppler izlemi ile kardiyak debinin arttığı ve hastanın semptomlarının düzeldiği gösterilmiştir.

TEDAVİ

Tedavi düşük kardiyak debiye, sıvı retansiyonuna ve yeterli perfüzyon basıncını sağlamak için nörohormonal aktivasyon sonucu gelişen artmış vasokonstriksiyona yöneliktir.

FARMOKOLOJİK TEDAVİ

Farmakolojik tedavide kullanılan ajanlar Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4: Farmakolojik Tedavi

Inotropik ajanlar
Sempatomimetikler
Dopamine, dobutamine, epinephrine
Bipyridine derivelere
Amrinon, milrinone
Digoxin
Diüretikler
Furosemide
Spironolactone
Vasodilatör ajanlar
Nitroprusside, hydralazine
ACE inhibitörleri (captopril, enalapril)
Beta adrenerjik reseptör blokörleri (Carvedilol, bisoprolol, metoprolol)
Diğer ajanlar
Kalsiyum antagonistleri (?)
Antiaritmikler
Antikoagulanlar (heparin, warfarin, aspirin, dipridamol)
Carnitine
Coenzyme Q10
Immunosupresörler (steroidler, cyclosporine, azathioprine)
Atriyal natriuretik peptit
Sitokin antagonistleri (TNF- α antagonistleri)
Endotelin
Büyüme hormonu
L-tiroksin
İmmünomodülasyon

Digoxin

Ventrikül kasılmasını geliştiren başlıca uzun süreli ilaçtır. Na^+ - K^+ ATP ase pompasını bloke ederek hücre içi sodyum ve kalsiyum konsantrasyonunun artmasına neden olmaktadır. Ayrıca santral sinir sisteminin sempatik tonusunu azaltarak taşikardiye azaltır ve ventrikülün daha etkili doluşunu sağlar. İnflamasyonlu miyokarda ventriküler aritmiye sebep olabilir.

Diüretikler

Furosemide elektrolit geri emilimini bloke ettiği için serum potasyum düzeyleri kontrol edilerek yaygın olarak kullanılmaktadır. Diğer potent diüretiklerden spironolactone, kalp yetmezliği patofizyolojisinde önemli rol oynayan ve bir mineralokortikoid olan aldosteronun antagonistidir. Erişkinlerde böbrek fonksiyon bozukluğu ve hiperpotasemi bildirilmiş, ancak NYHA sınıfını yükseltmiş mortaliteyi azaltmıştır.

Vasodilatör ajanlar

Nitroprusside ve hidralazine periferik damarları genişleterek ardyükü azaltır, kardiyak debiyi artırır ve dolu basıncını azaltır. Uzun süreli nitroprusside kullanımı cyanide birikimine, hidralazine kullanımı ise lupus benzeri bir reaksiyona neden olabilir.

ACE inhibitörleri ve Beta blokerler

Kalp vücudun metabolik gereksinimlerini karşılayamaz hale geldiğinde kalp debisi ve doku perfüzyonunu desteklemek için başlıca 2 kompensatuvar mekanizma etkinleşir. Bu nörohormonal sistemler

1. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS)
2. Sempatik sinir sistemi (SSS)

Birbirleriyle bağlantılı olan bu sistemler periferik damar tonusu, kalp hızı ve kasılmayı arttırarak, kanın vücuttaki kritik organlara yeniden dağılmasını sağlamak için işbirliği içinde çalışırlar. Kalp yetmezliğinde nörohormonal etkileşme başlangıçta çok iyi etkide bulunmasına karşın zaman içinde kalpte zararlı bir yeniden yapılanmaya ve miyosit tahribine neden olmaktadır. Bu fizyolojik mekanizmaya dayanarak tedavi stratejileri bu nörohormonal sistemleri engellemeye odaklanmıştır.

ACE inhibitörleri

RAAS'nin anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleriyle önlenmesi son yirmi yıldır sol ventrikül fonksiyon bozukluğu tedavisinin temelini oluşturmaktadır. ACE inhibitörlerinden Captopril ve Enalapril'in hasta çocuklarda kalp performansını arttırdığı, hastanede kalış süresini ve mortaliteyi azalttığı, asemptomatik çocuklarda ise hastalığın ilerlemesini önlediği bildirilmiştir.

ACE inhibitörleri kalpte daha fazla yeniden yapılanmayı engeller. Etkilerini, dönüştürücü enzim yoluyla potent bir vasokonstriktör olan anjiyotensin II'nin sentezini azaltarak ve potent bir vasodilatör olan bradikinin yıkımını önleyerek gösterirler. Hipotansiyon, öksürük ve böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB) RAAS'yi engellemede ACE inhibitörlerine alternatif olarak kullanılabilir, ancak bu ilaçlar bradikinin metabolizmasını etkilemezler ve vasodilatasyon etkileri azdır. Sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı kalp yetmezliğinde ACE inhibitörleri yerine birincil tedavi olarak anjiyotensin II reseptör blokerlerinin kullanılmasının yararları henüz bilinmemektedir.

Anjiyotensin II Tip I (AT₁) reseptör blokerleri (Losartan) ve ACE inhibitörlerinin birlikte kullanılmasının yararını yapacak çalışmaları gösterecektir.

Beta blokerler

Deneyler katekolaminlerin, miyositler üzerine toksik (nekroz, apoptos) etkisi olduğunu, miyokardın inflamasyonu ve proinflamatuvar sitokin oluşumunu desteklediğini ve miyokard kontraktıl proteoinlerinin fenotipini değiştirdiğini düşündürmektedir. Miyokarddaki bu zararlı etkiler ventrikül performansını bozar, yeniden yapılanmayı arttırır. Yeniden yapılanma ilerledikçe kalp elips şeklini kaybedip küreselleşir. Oluşan geometrik değişiklikler duvar gerilimini arttırarak MY'ne neden olur. Nörohormonal etkileşim sonucu ilerleyici ventrikül genişlemesi, pompa fonksiyonunda bozulma ile kısır döngü gelişir.

Negatif inotropik özellikleri nedeniyle beta blokerler sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı kalp yetmezliği bulunan hastalarda kontrendike olarak kabul edilirdi. Fakat başlangıçtaki olumsuz hemodinamik etkilerine karşın uzun süreli tedavide sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ve patolojik yeniden yapılanmadaki doğal ilerlemeyi geri döndürdüğü gösterilmiştir. Tedaviye düşük dozlarla başlayıp doz 2-3 haftalık aralarla arttırılabilir. 1-3 aylık süreçte ventrikül kontraktilitesini arttırmış, patolojik yeniden yapılanmayı geri döndürmüştür. Sol ventrikül boyutları ve kitlesinde azalma, eliptik şekle dönüş ve MY'de azalma gözlenir. Ventrikül fonksiyonu ve geometrisindeki bu çarpıcı değişiklikler tedavinin dozu ve süresine bağlıdır.

Beta blokerlerin semptomları, egzersiz kapasitesini, sol ventrikül fonksiyonunu düzelttiği ve yaşam süresini arttırdığını gösteren inandırıcı ve büyük boyutlu klinik çalışmalar erişkinlerde bildirilmiştir.

Etki mekanizması

1. Miyokardın oksijen gereksinimi azaltır (negatif inotropik etki)

2. Katekolaminlerin artışına bağlı miyokard hasarını azaltır.
3. Diyastolik gevşemeyi düzeltir.
4. Vasokonstriksiyonu önler (sempatik etki)
5. Miyokardın beta-adrenoseptor yoğunluğunda artış sağlar (upregulation)
6. Düşük kalp hızlarında kalsiyum tutulumunu düzeltir.
7. Postreseptör inhibitör C proteinlerini değiştirir ve/veya yeniden yapılanmayı önleyecek miyosit ve interstisyel büyümeye etki eder.

Beta adrenerjik blokerler digoxin, diüretik ve ACE inhibitörlerine ek olarak 4. ilaçtır.

Ağır KY'de kullanılmamalıdır, çünkü kalp yetmezliğini daha da ağırlaştırır.

Carvedilol (alfa-adrenoceptor blokeri ve antioksidant etkili beta-adrenoceptor blokeri)'ün son yıllarda DKM'de mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir.

Diğer ajanlar:

Kalsiyum antagonistleri

DKM'de mikrovasküler dolaşım anormallikleri ile anormal miyokardial kalsiyum tutulumu arasındaki olası ilişki nedeniyle kullanılmıştır. Miyokard depresyonu yan etkisi önemlidir. Mortaliteyi azaltmadığı gösterilmiştir.

Antiaritmikler

Antiaritmiklerin DKM'li hastalarda ani ölümü önlediği kanıtlanmamıştır. Sınıf III antiaritmikler supraventriküler aritmilerde güvenle kullanılabilir, ancak ani ölüm profilaksisinde önerilmez. Taşikardiye bağlı kardiyomiyopatilerde procainamide ve beta reseptör blokerleri negatif inotropik etkileri nedeniyle kullanılmıştır.

Antikoagulanlar

Heparin ve warfarin trombus ve kan stazı durumlarında kullanılır. Tedavi heparinle başlayıp uzun süreli olarak warfarinle sürdürülmelidir. Trombus yoksa oluşumu önlemek için aspirin veya dipridamol verilebilir.

Carnitine

Kısalma fraksiyonunu artırır. Carnitin'in iskelet kasına, fibroblastlara ve renal tübüllere transferinde belirgin azalma söz konusudur. Plazma ve iskelet kas carnitine düzeyleri düşük olan çocuklarda L-Carnitine verilmesiyle düzelme bildirilmiştir.

Coenzyme Q10 (Co Q10)

Co Q10 vücutta mitokondrilerde üretilen ve bazı yiyeceklerde (et ve deniz ürünleri) az miktarda bulunan ve yağda eriyen bir antioksidanttir. Oksidatif fosforilasyonda ve kalp kas fonksiyonunda

biyoenerjetik rol oynar. DKM'li hastaların miyokard biyopsilerinde ve kanda Co Q10 eksikliği saptanmış ve erişkinlerde yapılan çalışmalarda Co Q10 verilmesiyle miyokard fonksiyonlarında düzelme sağlanmış, EF artmıştır. Belirgin yan etki gözlenmemiştir. Çeşitli merkezlerde DKM'li çocuklarda rutin olarak kullanılmaya başlanmıştır.

İmmunosupressifler

Kronik viral miyokarditte, immunosupressiflerin nötralizan antikör yapımını baskıladığı gösterilmiştir. Steroidler, cyclosporine ve azathioprine denenmiştir.

Atriyal natriüretik peptid (ANP)

ANP, duvar gerilimine cevap olarak atriyal miyositlerden salınan, diürez ve natriürez ile vasodilatasyonu arttıran ve renin-anjiyotenin sistemini baskılayan bir endojen peptittir. ANP'in ve brain natriüretik peptid (BNP)'in diürez, vasodilatasyon, renin anjiyotensin sisteminde ve düz kas büyümesinde inhibisyon yaptıkları gösterilmiştir. ANP sistolik ve diyastolik fonksiyonları düzeltmektedir. 16 yaşındaki Japon hastaya (düşük kardiyak debili, hipomatremik, hipokloremik) sentetik bir ANP olan carperitide infüzyonu verilmiş, carperitide'in kardiyak ön yükü hipotansiyon ve taşikardi yapmadan azalttığı gösterilmiştir.

Sitokin antagonistleri

Tümör nekrosis faktör α (TNF- α) aktive olmuş makrofaj, T hücreleri ve fonksiyonu azalmış miyokarddan salınan proinflamatuvar bir sitokindir. Kalp yetmezliği olan hastalarda kanda yüksek konsantrasyonda bulunur. Deneysel olarak pulmoner ödem, kardiyomiyopati, kaşeksi oluşturduğu ve periferik kan akımında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. TNF-'nun yapımını önleyebilecek bazı TNF- antagonistleri araştırılmaktadır.

Endotelin

Endotelin kalp yetmezliğinde yüksek konsantrasyonda bulunan lokal etkili bir vasokonstriktör peptittir. Deneysel çalışmalarda endotelin antagonistlerinin kalp yetmezliğinde olumlu hemodinamik etkileri saptanmıştır. Karaciğer fonksiyon bozukluğuna neden olur. Selektif endotelin antagonistleri araştırılmaktadır.

Büyüme hormonu

Miyokard hipertrofisine yol açarak miyosit kontraktilitesini artırır. Uzun süreli yan etkileri bilinmemektedir.

L-trioksin

Pozitif inotropik etkisi vardır. Periferik vasküler direnci azalttığı gösterilmiştir.

İmmunomodulasyon

Yüksek doz immunglobulin ve immunoabsorbsiyonun kısa süreli olarak sol ventrikül performansını düzelttiği gösterilmiştir.

Kronik miyokardit ve inflamatuvar kardiyomyopati de kullanılmıştır.

NONFARMAKOLOJİK TEDAVİ

Pacemaker ile ventriküllerin senkronizasyonu; Ventriküler doluşun sürekliliği-ni sağlar, MY'ni azaltır, klinik gidişi düzeltir.

Son yıllarda QRS süresinin 150ms'den fazla olduğu, uzun PR intervalli ve dirençli DKM'de biventriküler pacemaker önerilmektedir.

ICD; Stabil olmayan taşikardi ve fibrilasyonlu hastalara uygulanabilir.

Device / ECMO; Son aşamadaki DKM'li hastalara sol veya her iki ventriküle destek amacıyla device yerleştirilmiş ve EF ve sol ventrikül çapında azalma bildirilmiştir.

CERRAHİ TEDAVİ

Dinamik kardiyomyoplasti; Sol latissimus dorsi kasının sol ventrikülün çevresine sarılarak kalbin kasılmasıyla senkronize olacak şekilde elektriksel stimülasyon sağlanması esasına dayanır. Egzersiz testi sırasında pik oksijen tüketimi < 16 ml/kg/dak, EF < %30, istirahatle kardiyak indeks < 2.5 l/dak/m² yüksek sol ventrikül doluş basıncı ve tıbbi tedavi ile stabil durumda olan hastalara uygulanmalıdır. Girişim sonu hastane mortalitesi %0-23 olarak bildirilmiştir.

Parsiyel sol ventrikulotomi (Batista); Sol ventrikül çapına bağlı duvar gerilimi (Laplace's) yasası hipotezine dayanarak sol ventrikül boyutunu küçültmek amacıyla uygulanmaktadır. Sol ventrikülün postero-lateral duvarında ön ve arka papiller kaslar arasına ventrikulotomi yapılmaktadır.

Parsiyel sol ventrikulotomi DKM'li çocuklarda transplantasyona köprü ya da etkin onarım amacıyla uygulanmıştır.

Kalp transplantasyonu; Kalp transplantasyonu, yoğun tıbbi tedaviye karşın düzelme saptanamayan hastalara uygulanır. Sol ventrikül diyastol sonu basıncı 25 mmHg'nın üzerinde olan hastalarda mortalite yüksektir.

Colorado Üniversitesi Denver Çocuk Hastanesinde 6 ayın altında kardiyak transplantasyon uygulanan 51 bebekte mortalite ilk 30 günde %18, ilk 3 yılda %30 olarak saptanmıştır. Erken ölümlerde sepsis, geç ölümlerde ise rejection sorumlu bulunmuştur.

DKM - PROGNOZ

Hastaların 1/3'ünde düzeltme, 1/3'ünde tam düzeltme, 1/3'ünde ise ölüm olur. Kalp transplantasyon gereksinimi olabilir. Mortalite, tanıdan sonra ilk 1 yıl içinde en yüksektir. Yaşam süresi 1 yaşta %63-90 iken, 5 yaşta %20-80'dir. En önemli

ölüm nedenleri aritmi, ilerleyici dirençli ventrikül yetmezliği, kalp transplantasyonu komplikasyonlarıdır.

DKM - KÖTÜ PROGNOZİK KRİTERLER

KF < %12, EF < %20

Kardiyotorasik oran > %65

Max sistemik oksijen uptake'ı < 10-12 ml/kg/dak (kardiyopulmoner egzersiz testi)

(Mortalite için prediktör transplant için indiktör olarak kullanılır)

EMB: Intraselüler miyofilamentlerin kaybı

Adolesan erkekler ve EFE'li bebekler

Pozitif aile öyküsü ve ventriküler aritmi

PW/LVEDD fazla hastalarda prognoz iyidir. Bu indeks kalp transplantasyon kararında önemlidir. Relatif olarak kalın PW varsa prognoz daha iyidir.

DKM patogeneziindeki çalışmalar ilerledikçe yeni tedavi protokolleri gelişebilecek ve prognozu olumlu yönde etkileyecektir.

KAYNAKLAR

1. Arola A, Tuominen J, Ruuskanen O, Jokinen E. Idiopathic dilated cardiomyopathy in children: Prognostic indicators and outcome. *Pediatrics* 1998; 101:569-76.
2. Bocchi EA. Cardiomyoplasty for treatment of heart failure *Eur J Heart Fail* 2000; 3:403-6.
3. Brunwald E. Bucindolol not associated with significant benefit for severe heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344:1711-2.
4. Caforio AL. Role of autoimmunity in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994; 72:S30-4.
5. Carvalho JS, Silva CMC, Shinebourne EA, Redington AN. Prognostic value of posterior wall thickness in childhood dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Eur Heart J* 1996; 17:1233-8.
6. Chen S. Congestive (dilated) cardiomyopathy in children. In: Zipes DP, Rowlands DJ (eds) (5/2). *Progress in cardiology*, Philadelphia, Lea and Febiger, 1992; 67-79.
7. Chen SC, Nouri S, Balfour I, et al. Clinical profile of congestive cardiomyopathy in children. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:189-193.
8. Denfield S W, Gajarski RJ, Towbin JA. Cardiomyopathies, In: Garson A, Bricker JT, Fisher DT, Neish SR (eds). *The science and practice of pediatric cardiology* (2nd ed) Vol II, Baltimore, Williams and Wilkins, 1998; 1851-83.

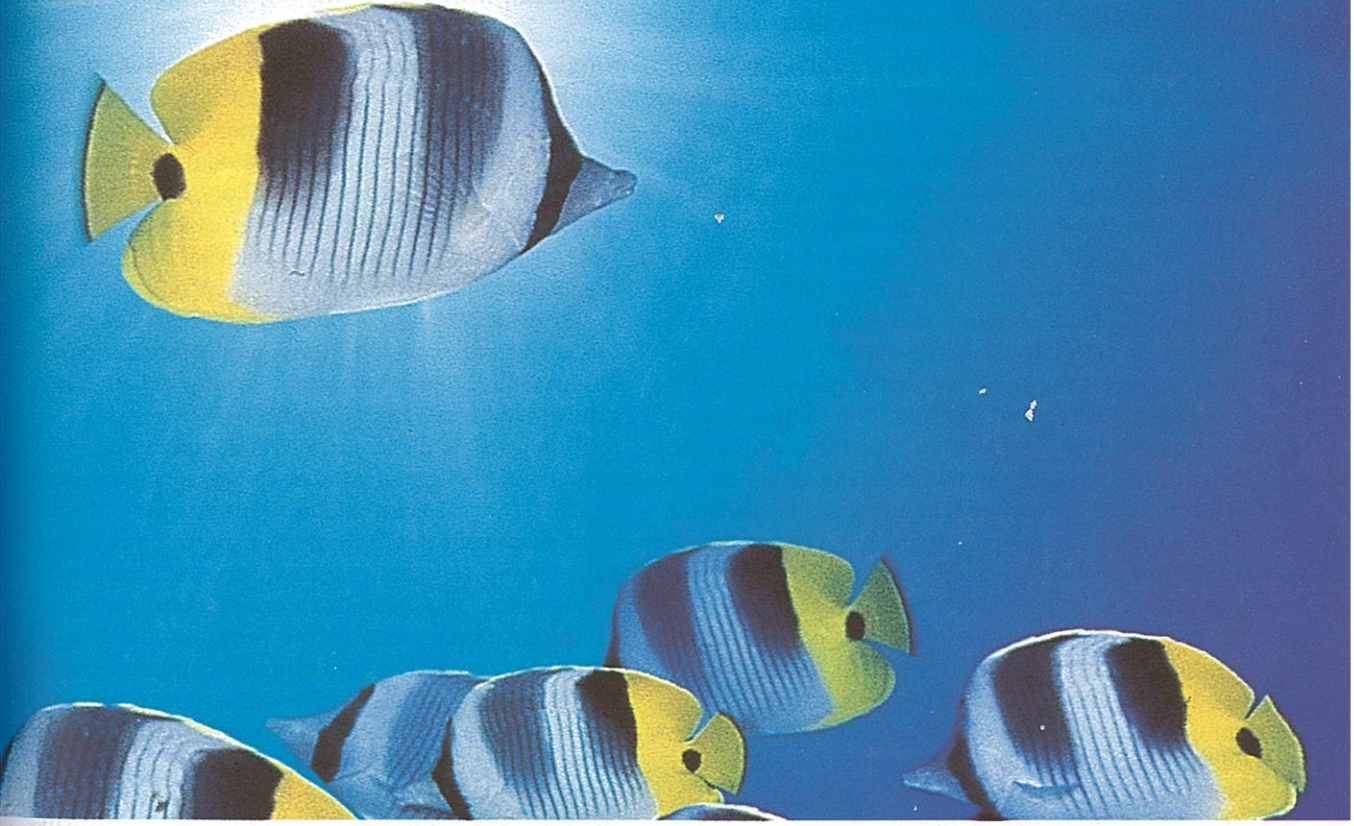
9. Elliot P. Cardiomyopathy. Diagnosis and management of dilated cardiomyopathy. *Heart* 2000; 84:106-12.
10. Feigenbaum H (ed). *Echocardiography* (5thed), Baltimore, Williams and Wilkins, 1994; 511-55.
11. Felker GM, Hu W, Hare JM, Hruban RH, Baughman KL, Kasper EK. The spectrum of dilated cardiomyopathy. The Johns Hopkins experience with 1278 patients *Medicine* (Baltimore) 1999; 78:270-83.
12. Fenelon G, Wijns W, Andries E, Brugada P. Tachycardiomyopathy: Mechanisms and clinical implications. *Pace* 1996; 19:95-106.
13. Fowler MB, Vera-Llonch M, Oster G et al. Influence of carvedilol on hospitalizations in heart failure study group: incidence, resource, utilization and costs. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1692-9.
14. Hall C. The value of natriuretic peptides for the management of heart failure: current state of play *Eur J Heart Failure* 2001; 3:395-7.
15. Hetzer R, Muller JH, Weng YG, Loebe M, Wallukat G. Midterm follow-up of patients who underwent removal of a left ventricular assist device after cardiac recovery from end-stage dilated cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000; 120:843-55.
16. Kikuchi M, Nakamura M, Suzuki T, et al. Marked and prompt hemodynamic improvement by carvedilol in refractory congestive heart failure due to dilated cardiomyopathy. *Jpn Heart J* 2000; 41:527-33.
17. Langsjoen PH. Lack of effect of coenzyme Q on left ventricular function in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:816-7.
18. Luppi P, Rudert WA, Zanone MM, et al. Idiopathic dilated cardiomyopathy: a superantigen-driven autoimmune disease. *Circulation* 1998; 98:777-85.
19. Marin-Garcia J, Goldenthal MJ, Ananthakrishnan R, Pierpont ME. The complete sequence of mtDNA genes in idiopathic dilated cardiomyopathy shows novel missense and tRNA mutations. *J Card Fail* 2000; 6:321-9.
20. Marin-Garcia J, Goldenthal MJ, Pierpont EM, Ananthakrishnan R, Perez-Atayde A. Is age a contributory factor of mitochondrial bioenergetic decline and DNA defects in idiopathic dilated cardiomyopathy? *Cardiovasc Pathol* 1999; 8:217-22.
21. Matitau A, Perez-Atayde A, Sanders SP et al. Infantile dilated cardiomyopathy. Relation of outcome to left ventricular mechanics, hemodynamic, and histology at the time of presentation. *Circulation.* 1994; 90: 1310-18.
22. Mc Murray J, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers and spironolactone in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail* 2001; 3:495-502.
23. Mestroni L, Rocco C, Gregori D, et al. Familial dilated cardiomyopathy evidence for genetic and phenotypic heterogeneity. Heart muscle disease study group. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:181-90.
24. Mitchell MB, Campbell DN, Clarke DR, et al. Infant heart transplantation: improved intermediate results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116:242-52.
25. Murray DR, Dugan J. Overview of recent clinical trials in heart failure: What is the current standard of care? *Cardiol Rev* 2000; 8:340-7.
26. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ (eds). *The Echo Manual* (2nd ed). Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 1999; 153-67.
27. Olson TM, Chan DP. Dilated congestive cardiomyopathy. In: Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ (eds). *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children and Adolescents* (6th ed) Vol II, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins 2001; 1187-96.
28. Osawa H, Yoshii S, Hosaka S, Suzuki S, Kaga S, Tada Y. Partial left ventriculotomy in a 3-year-old boy with dilated cardiomyopathy. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000; 48:590-593.
29. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Eng J Med* 2001; 344:1651-8.
30. Permanetter B, Rossy W, Klein G, Weingartner F, Seidl KF, Blomer H. Ubiquinone (coenzyme Q10) in the long-term treatment of idiopathic dilated cardiomyopathy *Eur Heart J* 1992; 13:1528-33.
31. Pierpont MEM, Brenningstall GN, Stanley CA, Singh A. Familial carnitine transporter defect: A treatable cause of cardiomyopathy in children. *Am Heart J.* 2000; 139:S96-S106.
32. Rihal CS, Nishimura RA, Hatle LK, Bailey KR, Tajik AJ. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy. Relation to symptoms and prognosis. *Circulation* 1994; 90:2772-9.

33. Snider AR, Serwer GA, Ritter SB (eds). Echocardiography in Pediatric Heart Disease (2nd ed), St Louis, Mosby Co. 1997; 512-29.
34. Towbin JA. Pediatric myocardial disease. In: Berger S (ed). The Pediatric Clinics of North America-Pediatric Cardiology, Philadelphia, W.B. Saunders, 1999; 46:289-312.
35. Towbin JA. Myocarditis. In: Allen HD, Gutgesell HP, Clarck EB, Driscoll DJ (eds). Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children and Adolescents (6th ed) Vol II, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins 2001; 1198-214.
36. Tsubata S, Bowles KR, Vatta M, et al. Mutations in the human delta-sarcoglycan gene in familial and sporadic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2000; 106:655-62.
37. Wynne J, Braunwald E. The cardiomyopathies and myocarditides. In: Braunwald E, Zipes D P, Libby P (eds). Heart Disease (6th ed), Philadelphia, W.B Saunders Co 2001; 1751-1809.
38. Yi G, Goldman J H, Keeling PJ, Reardon M, McKenna WJ, Malik M. Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy relation to disease severity and prognosis. *Heart* 1997; 77:108-14.

Enfeksiyon tedavisinde orijinal bir çözüm...



Cefamezin®
IM/IV-IM sefazolin sodyum



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

Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

Osaka, Japan
tarafından geliştirilmiştir.

hast sahibi ve üretim yeri

eczacıbaşı ilaç

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

Büyükdere Cad. 185 .80710 Levent, İstanbul

Eczacıbaşı

Artritli hastaya yaklaşım

Dr. Erhan Ağca¹, Dr. İhsan Ertenli²

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Uzmanı¹, İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Romatoloji Ünitesi Doçenti²

Artrit, eklemdede ağrı ile birlikte inflamasyonun bulguları olan şişlik, kızarıklık, ve lokal ısı artışının eşlik ettiği bir durumdur. Artrit durumunda sıklıkla tabloya eklem hareketlerinde ağrı ve kısıtlılık eşlik eder. Artralji ise eklem bölgesinde olan ağrıya verilen genel isimdir. Artritler bir çok hastalığın önemli bulgusu olduğu halde artraljiler non-spesifiktir. Artraljiler başta ateşle seyreden hastalıklar olmak üzere çok sayıda hastalıkta bir yakınma olarak karşımıza çıkabilmektedir. Bu sebeple artritli bir hastaya klinik yaklaşımda ilk yapılması gereken artrit ve artrajinin ayırt edilmesidir. Artritler, tutulan eklem sayısına göre 3 tipe ayrılırlar: olay tek bir eklemdede ise monoartrit, 5'ten daha az sayıda eklemdede ise oligoartrit, 5 veya daha fazla eklemdede ise poliartrit adını almaktadır (1).

Artritli bir hastaya klinik yaklaşımda hastalığın monoartrit ve poliartrit olarak sınıflandırılması tanı ve tedavi açısından yol göstericidir. Ancak burada unutulmaması gereken bir nokta, poliartrit ile seyreden hastalıkların prototipi olan Romatoid artrit dahil, birçok poliartriküler hastalığın monoartiküler başlayabileceği ve monoartritlerin en önemli sebebi olan gonokoksik artrit gibi enfeksiyöz artritlerin de poliartriküler başlayabileceğidir.

I- Monoartiküler tutulumlu artrit hastasına yaklaşım:

Bir eklem bölgesindeki ağrı ve şişlik, eklemde kendisine ait anormalliklerin yanısıra komşu kemik, ligament, tendon, bursa ve yumuşak dokulardan da kaynaklanabilir. Tek bir eklem bölgesinde ağrı ile başvuran hastada yapılacak ilk iş gerçekten bir artrit mi olduğu, yoksa periartiküler bir hastalık mı olduğunun saptanmasıdır. Artrit ile karıştırılabilen periartiküler hastalıklardan başlıcaları tendinit,

bursit, kemiğe ait lezyonlar, yumuşak doku enfeksiyonları ve nöropatik ağrılardır.

Nöropatik ağrı: Periferik sinirlerin kompresyonu eklemde ait bölgelerde ağrıya yol açabilir. Örneğin karpal tünel sendromunda el bileği ve elin ilk üç parmağının palmar yüzünde ağrı olabilir. Benzer şekilde lumbosakral radikülopatilerde kalça eklemi bölgesinde ağrı duyulabilir (2).

Yumuşak doku enfeksiyonları: Yumuşak doku enfeksiyonları özellikle muayenesi zor olan derin eklem bölgelerinde oluştuğu zaman artrit taklit edebilirler. Sellülit, piyomyozit, psoas veya retroperitoneal abseler ve divertikülit gibi intrapelvik patolojiler artrit ağrısına benzer kalça ağrısına neden olabilirler. Görüntüleme metodları derin enfeksiyonların saptanmasında önemli yer tutar. Galyum veya indium bileşikleriyle sintigrafik incelemeler, bilgisayarlı tomografi ve ultrasonografi tanıda yardımcı görüntüleme metodlarıdır. Ancak yumuşak doku enfeksiyonlarının tanısında magnetik rezonans ile görüntüleme daha üstündür (3).

Kemiğe ait lezyonlar: Duyu sinirlerinin periost ve kemik iliğinde bulunması nedeniyle hastalık bu iki oluşumu tutarsa ağrı meydana gelir. Kırıklar, osteomyelit, hemoglobinopatiler, hematolojik maligniteler, primer veya metastatik tümörler ve Paget hastalığı eklem bölgesinde ağrıya neden olabilir. Paget hastalığında karakteristik olarak basınçla periost üzerinde ağrı ve duyarlılık vardır. Artiküler yüzler olaya katılmadığı sürece eklemde pasif hareketlerinde kısıtlanma olmaması önemli bir bulgudur (4).

Tendinit ve Bursit: Tendinit ve bursitlerde ağrı genellikle eklemde bir bölgesine lokalizedir. Lokal duyarlılık saptanabilir. Tendinitte kural olarak aktif

hareketle olan ağrı eklem pasif hareketiyle olan ağrıdan daha şiddetlidir (5). Genellikle aşırı zorlanma veya fazla kullanma sonucu ortaya çıkan tendinitin yanısıra gonokok ve brusella gibi infeksiyonlarına bağlı da tenosinovitlerin görülebileceği unutulmamalıdır. İnfecte prepateller veya olekranon bursiti septik artriti taklit edebilir.

Monoartrit düşünülen bir hastada birinci aşamada periartiküler bozukluklar ekarte edildikten sonra ikinci aşamada olayın inflamatuvar veya non-inflamatuvar olup olmadığının araştırılması ayırıcı tanı için yol gösterici olacaktır. (Tablo 1'de başlıca eklem bölgelerindeki periartiküler sendromlar görülmektedir)

Inflamatuvar ve non-inflamatuvar artrit ayrımında en doğru yöntem sinoviyal sıvıda lökosit sayımıdır. Non-inflamatuvar olaylarda lökosit sayısı genellikle mm^3 'te 2000'in altındadır ve çoğunluğunu mononükleer hücreler oluşturur. İnflamatuvar artritlerde ise hücre sayısı 2000'in üzerindedir ve çoğunluğunu nötrofiller oluşturur (6). Monoartrit valığı artrosentez için kesin bir indikasyondur. Septik artrit ve kristal artritlerinin kesin tanısı ancak sinoviyal sıvının uygun yöntemlerle incelenmesi ile konabilir (7). (Sinoviyal sıvıdaki laboratuvar bulgularının özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir)

1- İnflamatuvar monoartritler:

Akut gelişen monoartritler acil tanı ve tedavi gerektirmesi açısından özel bir önem taşır. Akut

Tablo 1: Periartiküler sendromlar

Eklem Bölgesi	Periartiküler sendrom	Non-artiküler sendromlar
Çene	Temporomandibuler eklem disfonksiyonu	Temporal arterit Molar diş problemleri Parotis bezinde şişme Periartiküler lenfadenit Pancoast tümörü
Omuz	Subakromiyal bursit Bisipital tendinit Rotator kaf yırtığı	Brakiyal pleksus lezyonu Servikal kök hasarı
Dirsek	Olekranon bursiti Epikondilit	Ulnar sinir sıkışması
El bilek	Ekstansör tendinit (de Quervian dahil) Gonokok tenosinoviti	Karpal tünel sendromu
El	Palmar fasit (Dupuytren kontraktürü) Ligamentöz veya kapsüler harabiyet	
Kalça	Trokanter majör bursiti Addüktör sendrom İskial bursit Fasialata sendromu	Meraljia parestetika Derin infeksiyon Paget hastalığı Neoplaziler
Diz	Anserin bursiti Prepatellar bursit Menisküs harabiyeti Baker kisti	Neoplaziler Osteomyelit
Ayak bileği	Peroneal tendinit Aşil bursiti Kalkaneal fasit Eritema nodosum	Tarsal tünel sendromu
Ayak	Plantar fasit	Motor nöroma Vasküler yetersizlik Sellülit

EXODERIL®

Naftifin HCl

KREM/SPRAY

▶ Antifungal

▶ Antibakteriyel

▶ Antiinflamatuvar

SA ÜRÜN BİLGİSİ:

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



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

Ruhsat sahibi ve üretim yeri

Eczacıbaşı İlaç

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

Büyükdere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

||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 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 etkileşime bildirilmemiştir. Benedict ya da Fehling çözeltileri ile yapılan idrar glikoz testlerinde yalancı pozitif reaksiyon görülebilir. **Kontrendikasyonları:** Sefalosporinlere aşırı duyarlı olan hastalarda kullanılmamalıdır. **Uyarılar/Önlemler:** Özellikle penisilin başla olmak üzere başka ilaçlara duyarlılığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Zorunlu olmadıkça gebelerde kullanılmamalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda gereken önlemler ve doz ayarlaması yapılmalıdır. **Takdim Şekli:** 5 ml'sine (bir ölçek) 100 mg sefiksım içeren 50 ml'lik şişelerde ve her tablette 400 mg sefiksım içeren 5 tabletlik blister ambalajlarda. Reçete ile satılır. Perakende Satış Fiyatı: **Suprax® 400 Tablet:** 8,548,100,-TL, **Suprax® Süspansiyon:** 5,995,100,-TL, (21.04.2000 tarihi itibarıyla) Ruhsat no'su ve tarihi: Suprax 400 Tablet: 153/87 23.11.1990 Suprax Süspansiyon: 153/88 23.11.1990



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

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

İİEczacıbaşı

monoartrit ile gelen bir hastada öncelikle septik artrit ve kristal birikimine bağlı artrit düşünmeli ve mutlaka eklem sıvısı aspirasyonu yapılmalıdır. Eklemden alınan aspirasyon sıvısından direkt mikroskopik inceleme, gram boyama, kültür (bakteri,

Tüberküloz dışında atipik mikobakteriler, mantarlardan kandida, koksidioidomikoz ve blastomikoz da benzer klinik tabloya yol açabilir. Bu hastalarda tanı için sinoviyal sıvı incelemesi ve kültür yeterli olmayabilir ve tanı için kapalı veya açık sinovya biyopsisi gerekebilir. Sinovya biyopsisi ile

Tablo 2: Sinoviyal sıvının laboratuvar özellikleri

Ölçüm	Normal	Non-inflamatuvar	İnflamatuvar	Septik	Hemorajik
Volüm, ml (diz'den alınan)	<3,5	Sıklıkla >3,5	Sıklıkla >3,5	Sıklıkla >3,5	Genellikle >3,5
Görünüm	Berrak	Berrak	Translusen-opak	Opak	Kanlı
Renk	Berrak	Sarı	Sarı-opalesan	Sarı-yeşil	Kırmızı
Viskozite	Yüksek	Yüksek	Düşük	Değişken	Değişken
BK sayısı (mm ³ 'te)	<200	200-2.000	2.000-75.000	>100.000	200-2.000
PMN sayısı (%)	<25	<25	≥50	≥75	50-75
Kültür	Negatif	Negatif	Negatif	Sıklıkla Pozitif	Negatif
Total protein, g/dl	1-2	1-3	3-5	3-5	4-6
LDH (kan seviyelerine göre)	Çok düşük	Çok düşük	Yüksek	Değişken	Aynı
Glukoz, mg/dl (Kan'a göre)	Kandakine yakın	Kandakine yakın	>25, ancak kandan düşük	<25, kandan daha düşük	Kandakine yakın

tbc, fungus) yapılmalı ve kristal yönünden polarize mikroskopta incelenmelidir. Enfeksiyon kısa süre içinde, kıkırdak ve kemikte irreversibl yıkıma neden olacağı için septik artrit düşünülen hastalarda kültür sonucu beklenmeden ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalı, ayrıca drenaj uygulanmalıdır. Kültür sonucuna göre gerekirse antibiyotik tedavisi değiştirilmelidir (8). Akut monoartritler aksi kanıtlanmadıkça bakteriyel enfeksiyon olarak değerlendirilmelidir (9).

Septik ve kristal birikimine bağlı artritlerin dışında inflamatuvar monoartrite neden olan hastalıkların çoğunda tanı diğer laboratuvar yöntemlerinin kombinasyonu ile ve bazen de hastanın takibi sırasında konur. Bu hastaların bir kısmında zaman içinde oligo veya poliartiküler tablo ortaya çıkar, diğerlerinde ise hastalıklara özgü sistemik bulgular ve özel laboratuvar tetkikleri ile tanıya ulaşılır.

Monoartrit ile gelen hastaların bir kısmında tek eklemdaki inflamasyon uzun süre devam eder. Altı haftayı geçen vakalar kronik monoartrit olarak adlandırılır (10). Kronik monoartrit tablosu olan hastalarda kronik enfeksiyonlar ve tümörler düşünülmelidir. Kronik enfeksiyonlara yavaş çoğalan mikroorganizmalar neden olur, semptom ve bulgular akut mononartritteki kadar gürültülü olmamakla birlikte bu dönemde eklemden süregelen inflamasyon, radyolojik olarak saptanabilen kemik ve kıkırdak hasarına yol açar. Tüberküloz artrit bu grupta ilk aklı gelen hastalık olmalıdır (11). Tüberküloz, hemen daima tek eklemi tutar. Pozitif PPD tek ip ucu olabilir.

kronik inflamasyonun yanı sıra pigment villonodüler sinovit ve metastatik tümörlerin de tanısı konabilir (12).

Spondiloartropatilerde sıklıkla oligoartiküler tutulum gözlenmesine rağmen kronik veya bazen de akut monoartrit tablosu görülebilir. Bu nedenle monoartritli her hastada aksiyel iskelet tutulumunun olup olmadığının incelenmesi gereklidir. Ülkemizden monoartrit nedenleri içinde Behçet hastalığı önemli bir yer tutmaktadır. Behçet hastalığında tüm artrit ataklarının % 60'ı monoartiküler, % 30'u oligoartiküler ve % 10'u ise poliartiküler niteliktedir (13). Yine ülkemiz şartlarında ailesel akdeniz ateşi monoartrit nedenleri içinde mutlaka düşünülmesi gereken bir tanı olmalıdır.

2- Non-inflamatuvar monoartritler:

Hemartroz eklem aralığında kan bulunmasıdır. Travma geçirenlerde, pıhtılaşma bozukluğu olanlarda, vasküler malformasyonu olanlarda ve pigmente villonodüler sinovitte görülebilir (14). Kanlı bir eklem sıvısı aspire edildiğinde gerçekten hemartroz mu olduğu yoksa girişime bağlı bir kanama mı olduğu ayırdedilmelidir. Osteoartrit, özellikle diz, kalça, birinci radyokarpal eklem ve birinci metatarsofalanjial eklemde monoartrit tablosu ile karşımıza çıkabilir. Genellikle kronik seyirlidir. Gençlerde monoartiküler noninflamatuvar bir hastalık varlığında konjenital displazi, osteonekroz (Perthes hastalığı, Osgood-Schlatter hastalığı vb), osteokondritis dissekans ve femoral epifiz kayması gibi patolojiler de akılda tutulmalıdır (15).

Monoartrit ve Poliartirit sebepleri Tablo 3 ve Tablo 4'te özetlenmiştir;

II- Oligoartrit ve Poliartiritli hastaya klinik yaklaşım:

Poliartiritli hastaların bir kısmı, hekime yaygın ağrı yakınması ile başvurur. Bu nedenle poliartirit tanısı koymadan önce yaygın ağrıya yol açan diğer nedenler dikkate alınmalıdır. Çok sayıda hastalık poliartirite neden olabilir (16,1) (Tablo-4). Poliartiritli bir hastada tanıya ulaşmada ayrıntılı ve amaca yönelik bir öykü ile dikkatli bir fizik muayene çoğu kez laboratuvar tetkiklerinden daha değerlidir.

çok el eklemlerini tutarken, ankilozan spondilitte omurga tutulumu daha ön plandadır. Gut sıklıkla alt ekstremiteler ve özellikle ayak eklemlerini, karakteristik olarak 1.MTF eklemlerini tutar. Osteoartrit ve psöriatik artrit distal, romatoid artrit ise proksimal interfalanjial eklemleri daha sık tutar. Romatoid artrit servikal omurgayı tuttuğu, psöriatik artrit asimetrik sakroiliit ve spondilite yol açtığı, spondilartropatilerin içinde sınıflandırılan enteropatik artritlerin ve ankilozan spondilitin de periferik eklem tutulumuna neden olabileceği unutulmamalıdır.

Tablo 3: Monoartrit sebepleri:

İnfeksiyöz Monoartritler	Bakteriyel Tüberküloz Fungal Viral Lyme hastalığı
İnflamatuvar monoartritler	Kristal artritleri (Gut, Kalsiyum pirofosfat artrit,...) Romatoid artrit (Monoartiküler başlangıçlı) Juvenil kronik artrit (oligoartiküler tip) Spondilartropatiler (periferik tutulumları) Palindromik romatizma Ailesel akdeniz ateşi Behçet hastalığı Akut romatizmal ateş İntermittan hidroartroz Diğerleri (sarkoidoz, serum hastalığı,...)
Non-inflamatuvar monoartritler	Travma Hemartroz Fraktür Eklem içi yapısal bozukluklar (menisküs, ligament yırtıkları,...) Kemik ve kırık yapıdaki bozukluklar Osteoartrit Osteonekroz Osteokondritis dissekans Diğerleri Tümörler Nöropatik artrit (Charcot eklemi)

Öykü:

Olayın başlangıç şekli: Akut başlangıçlı poliartirite öncelikle viral infeksiyonlar; yavaş ve kronik seyirli poliartirite ise daha çok romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, seronegatif artritler gibi kronik inflamatuvar artrite yolaçan hastalıklar düşünülmelidir. Altı haftayı geçen vakalar kronik poliartirit olarak tanımlanır. Akut poliartiritler kronik poliartiritlere göre genellikle daha benign nedenlerle meydana gelir.

Lokalizasyon: Artritli hastaya klinik yaklaşımda aksiyel ve periferik eklem tutulumu ayırıcı tanıda önemlidir. Romatoid artrit ve psöriatik artrit daha

Simetri: Romatoid artritte simetrik, ankilozan spondilite ise asimetrik tutulum görülür. Psöriatik artritte her iki tip tutulum da görülebilmektedir.

Yaş: Dejeneratif olaylar ve osteoartrit yaşlı hastalarda, gonokoksik artrit, spondilartropatiler ve akut romatizmal ateş ise gençlerde görülür. Romatoid artrit ise 35 yaş üzerinde daha belirgin olmak üzere her yaşta izlenebilir.

Cinsiyet: Gut, ürogenital nedenli Reiter sendromu ve ankilozan spondilit erkeklerde, bağ dokusu hastalıkları ise kadınlarda daha sık görülür.

Eklem tutulum paterni : Poliartirite birbirinden çok net ayrılmamakla birlikte üç tip eklem tutulumu görülür:

Tablo 4: Poliartrit sebepleri:

İnflamatuvar sebepler	Periferik poliartritiküler Romatoid artrit SLE Viral artritler Psöriatik artrit (bazen) Periferik oligoartritiküler Psöriatik artrit Reiter sendromu Akut romatizmal ateş Poliartritiküler gut Enteropatik artrit Behçet hastalığı Bakteriyel endokardit Akut tutulum ile birlikte periferik artrit Ankilozan spondilit (özellikle juvenil başlangıçlı) Reiter sendromu Enteropatik artrit Psöriatik artrit
Non-inflamatuvar sebepler	İdiyopatik osteoartrit Hereditör osteoartrit Ellere lokalize osteoartrit Primer jenerallize osteoartrit Travmatik osteoartrit Lokal travmaya bağlı osteoartrit Obezlerde görülen gonartroz Aşırı egzersize bağlı kondromalazi Yaşlılarda görülen osteoartrit Metabolik nedenlere bağlı osteoartrit Hemokromatozis Okronozis Akromegali

- 1- Aditif artrit:** Tutulan eklem sayısı progresif olarak artar (örneğin; romatoid artrit, ankilozan spondilit, sistemik lupus eritematozus)
- 2- İntermittant artrit:** Ataklar halinde eklem tutulumu olur. Artrit atakları belli sürede iyileşir, daha sonradan yeniden tekrarlar (Ailesel Akdeniz Ateşi, Gut, Behçet hastalığı).
- 3- Migratuvar artrit:** İlk tutulan eklem iyileşirken, farklı eklemlerde gezici tarzda tutulum olur (akut romatizmal ateş, subakut bakteriyel endokardit, gonokoksik artrit) (17).

Sistemik semptomların varlığı: Ateş, gece terlemesi, kilo kaybı ve iştahsızlık gibi semptomların varlığı sistemik bir hastalığı düşündürür.

Ekstraartiküler semptomlar: Hastaların eklem bulguları yanında alopesi, oral aft, genital ülser, üveit, cilt döküntüleri, fotosensitivite, Raynaud fenomeni, sikkâ sendromu, üretrit, servisit, ishal ve

plörezi gibi diğer bulgular bağ dokusu hastalıkları, vaskülitler ve seronegatif artritler açısından dikkatle sorgulanmalıdır.

Öz geçmiş:

Çocukluk çağındaki romatizmal sorunlar, akut romatizmal ateş, geçirilen ateşli hastalıklar, diyare, üveit, şüpheli cinsel ilişki ve deri hastalıkları araştırılmalıdır.

Soy geçmiş:

Ailede ankilozan spondilit, psöriazis, inflamatuvar barsak hastalığı, üveit öyküsü ve diğer romatizmal şikayetleri olan aile bireyleri araştırılmalıdır.

Fizik Muayene:

Eklemler; efüzyon, palpasyonla ağrı, ısı artışı, hareket sınırları, deformite ve krepitasyon açısından incelenmelidir. Omurga hareketleri, göğüs ekspansiyonu ve sakroiliyak eklemlerde ağrı

araştırılmalıdır. Poliartrite neden olabilecek farklı özelliklere sahip hastalıklar bulunması nedeniyle sistemik muayene çok önemlidir. Sistemik muayenede tırnaklar, cilt, oral ve genital ülserler, göz dibi bulguları, kalp üfürümleri, frotman ve periferik nabızlara özellikle dikkat edilmelidir. Ayrıca mutlaka nörolojik muayene yapılmalıdır.

Laboratuvar Bulguları:

İlk aşamada hematokrit, lökosit, trombosit sayısı, periferik yayma, tam idrar tetkiki, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein gibi inflamasyonu gösteren basit testler yapılmalıdır. Daha sonra gerektiğinde spesifik hastalıklara yönelik olarak Romatoid Faktör, Antinükleer Antikor, Anti-DNA gibi otoantikorlar, HLA-B27 gibi özel testler istenmelidir. Radyolojik araştırmalarda klinik bulgulara göre özellikle el ve ayak grafileri ile sakroiliyak eklem grafileri istenmelidir. Grafiler mutlaka iki taraflı karşılaştırmalı olarak istenmelidir.

lökomotor sistem dışı bulguların saptanması inflamatuvar bir hastalığı düşündürmelidir.

Laboratuvar incelemelerinde anemi, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein yüksekliği, Romatoid Faktör ile diğer otoantikorlar ayırıcı tanıda yararlıdır. Radyolojik olarak erozyonların görülmesi ve sinoviyal sıvı incelemesinde azalmış akışkanlık, bozuk müsin pıhtısı ve yüksek lökosit sayısı inflamatuvar artrit tanısını koydurur (18).

Inflamatuvar poliartirit tanısı kesinleştikten sonra aksiyel eklem tutulumunun olup olmaması ayırıcı tanıda önemlidir. Ankilozan spondilit, reaktif artrit, inflamatuvar barsak hastalıklarına bağlı artritler, Whipple hastalığı ve psöriatik artrit aksiyel tutulum görülebilir (19). Buna karşılık romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozusda periferik eklem tutulumu ön plandadır. Romatoid artrit servikal omurga tutulumu olabileceği unutulmamalıdır.

Tablo 5: İnflamatuvar poliartiriküler romatizmal hastalığa neden olan majör sebepler:

Enfeksiyöz artritler

- Bakteriyel
 - Lyme hastalığı
 - Bakteriyel endokardit
- Viral
 - Hepatit
 - Rubella
 - Parvovirus
 - Diğer viral etkenler
 - Kabakulak
 - Coxsackie virus
 - Echovirus
 - Adenovirus
 - Varicella zoster
 - Herpes Symplex
 - Cytomegalovirus
 - Diğer enfeksiyonlar

Romatoid artrit

Kristal-induced artritler

İnflamatuvar osteoartritler

Sistemik romatik hastalıklar

- Sistemik lupus eritematozus
- Sistemik vaskülitler
- Sistemik sklerozis
- Pollimiyosit/Dermatomyosit
- Still hastalığı
- Behçet sendromu
- Relapsing polikondrit

Diğer sistemik hastalıklar

- Sarkoidozis
- Palindromik romatizma
- Ailevi akdeniz ateşi
- Malignansi
- Hiperglipoproteinemi

Post-enfeksiyöz (reaktif) artritler

- Romatizmal ateş
- Reiter sendromu
- Enterik enfeksiyon

Seronegatif spondiloartritler

- Ankilozan spondilit
- Psöriatik artrit
- İnflamatuvar barsak hastalığı

Periartiriküler osteoporoz, erozyonlar, kırıkday kayı, osteofitler, periostit ve sindezmozitler, hastayı değerlendirilmede özellik taşıyan radyolojik bulgulardır.

Poliartirit varlığı kesin olarak saptandıktan sonra ilk yapılması gereken inflamatuvar ve non-inflamatuvar ayırımının yapılmasıdır. Öyküde 30 dakikanın üzerinde sabah sertliği ve sistemik semptomların varlığı ile fizik muayenede deri döküntüleri, oral aft, üveit, plörezi, perikardit gibi

İnflamatuvar poliartiritler kendi içinde akut ve kronik poliartiritler olarak iki ana gruba ayrılarak incelenebilir. Akut poliartirit yapan hastalıklar arasında viral enfeksiyonlar, bakteriyel enfeksiyonlar, akut romatizmal ateş, serum hastalığı ve Henoch-Schönlein purpura sayılabilir. Viral enfeksiyonlara bağlı poliartiritler genellikle hafiftir ve birkaç haftada spontan olarak düzeldir. Rubella, kabakulak, enfeksiyöz mononükleoz, hepatit B, hepatit C, parvovirus B19,

Brusellozis

Özetleyen : Dr. Murat Akova¹

Yardımcılar : Dr. Sesin Kocagöz², Dr. Mustafa Aydın Çevik³,

Dr. Reyhan Çeliker⁴

¹Tepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi

²Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi Profesörü¹, Doçenti²,

³Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Uzmanı³

⁴Tepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Doçenti⁴

Dr. Akova : Brusellozis yaygın görülen bir hastalıktır, dünyada ve ülkemizde görülme sıklığı nedir?

Dr. Çevik: Brusellozis dünyanın bir çok ülkesinde yaygın bir hastalıktır. Ciddi ekonomik kayıplara neden olanın yanısıra önemli halk sağlığı sorunlarından birisidir. Dünyada yaklaşık her yıl 1000 civarında yeni vaka bildirilmektedir. Hastalık hayvanlarda fizik yetersizliğe ve işgücü kaybına neden olmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde brusellozis nadirdir. Yılda bildirilen insan brusellozu vaka sayısı 100 civarındadır ve daha çok bir meslek hastalığı şeklinde görülmektedir (1).

İnsan ve hayvanlarda yaygın olarak görüldüğü gibi Akdeniz ülkeleri, Arap, Hindistan, Rusya, Orta ve Güney Amerika'dır. Kuzey Avrupa, Kanada, Avustralya ve Yeni Zelanda da yıllar süren yoğun araştırmalar sonucunda bruselloz hayvanlar arasında yaygın ölçüde eradike edilmiştir (2). Avrupa Birliği'nde insan, keçi ve sığır brusellozunun eradikasyonunun, 1977 yılında Avrupa Komisyonu'nun hayvan

hastalıklarının kontrolü için ayırdığı toplam bütçesinin yarısından fazlasına mal olacağı bildirilmektedir (3-4).

Hayvan brusellozu daha çok evcil hayvanlarda görülmektedir. Üç klasik tür olan *B. melitensis*, *B. abortus* ve *B. suis*'in tercih ettiği primer konakçıları varsa da diğer konakçı türlerinde de hastalık oluşturabilir. *B. ovis*, *B. canis* ve *B. neotomae*'nin enfekte ettiği konakçı türleri primer konakçıları dışında daha dardır (5). İnsanlar üç klasik türle enfekte olurlarsa da dünya genelinde vakaların çoğundan en invaziv ve patojenik tür olan *B. melitensis* sorumludur (1,6,7) (Tablo 1).

B. abortus'un sebep olduğu ve sığırların yavru atma hastalığı olarak bilinen sığır brusellozu dünyanın pek çok ülkesinde yaygın bir şekilde görülür. Güney Avrupa ve Batı Asya'daki bazı ülkeler gibi sığırların koyun ve keçilerle yakın olarak tutuldukları yerlerde enfeksiyon *B. melitensis* ile oluşturulabilir. *B. suis* nadiren sığırlarda enfeksiyon oluşturur (3,8).

Tablo 1: Dünyada insan brusellozunda türler ve konakçıları (1)

	KONAKÇI	DİĞER KONAKÇI	İNSANLARDA GÖRÜLME SIKLIĞI
<i>B. melitensis</i>	Koyun, keçi	Sığır	+++++(vakaların %70'i)
<i>B. abortus</i>	Sığır, manda	At	+++ (vakaların %25'i)
<i>B. suis</i>	Domuz, kurt	Sığır	++ (vakaların %5'i)

Malta humması olarak bilinen koyun ve keçi brusellozu Akdeniz ülkeleri ve Arap yarımadası başta olmak üzere Orta ve Batı Avrupa ülkeleri, Latin Amerika ülkeleri, Batı ve Orta Asya ülkelerinde görülmektedir. Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika, Avustralya ve Yeni Zelanda'nın *B. melitensis* infeksiyonu yönünden arı olduğu kabul edilmektedir. Ülkemizde en çok çiğ süttten yapılmış taze peynir ve krema ile bulaş söz konusudur. Yoğurt elde edilirken süt kaynatılacağı için hastalık yoğurt ile bulaşmaz. Laboratuvar ortamında direkt inokülasyon ya da inhalasyon yolu ile bulaş bildirilmiştir (9, 10, 11).

Türkiye'de ilk insan bruselloz vakası 1915 yılında Dr. Hüsamettin Kural ve Mahmut Sabit Akalın tarafından Kuleli Askeri Hastanesi'nde tedavi edilen bir askerde tespit edilmiştir (12). Koyunlarda *B. melitensis* ilk defa Aktan ve Köylüoğlu tarafından 1944 yılında Bandırma merinos çiftliğinde saptanmıştır. Ülkemizde sığırlarda ilk izolasyon 1931-32 yıllarında Berke tarafından bildirilmiştir (13). Yine Türkiye'de insan ve hayvanlarda brusellozun serolojik yöntemlerle saptanması Golem tarafından 1945 yılında bildirilmiştir (12).

Tarım Bakanlığı verilerine göre sığır ve koyunlarda ülke çapında ilk sero-survey çalışma 1989 yılında yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda bölgelere göre değişmekle birlikte %0-10 arasında prevalans saptanmıştır. Aynı çalışmada ortalama prevalans sığırlarda %3.56, koyunlarda %1.26 olarak bulunmuştur. Bir yıl sonra yapılan bir başka çalışmada prevalans sığırlarda %1.2, koyunlarda %2.08, 1991 yılında ise sığırlarda %1.01 ve koyunlarda %1.85 olarak tespit edilmiştir. En son 1997 yılında Tarım Bakanlığı Koruma Kontrol Genel Müdürlüğü'nün daha öncekilere göre daha kapsamlı olan ülke çapındaki projesi sonucunda her ilin dört ilçesinden tesadüfi örnekleme göre 34 458 sığır ve 30 433 koyun olmak üzere 64 891 adet serum örneği toplanmış ve sığırlarda seropozitifliğin %1.43, koyunlarda ise %1.97 olduğu saptanmıştır. Bu çalışma sonucunda Kars ve Erzurum illerinde sığırlarda seroprevalansın %10'un üzerinde olduğu, koyunlarda ise yine Kars ve Yozgat'ta seroprevalansın %10'un üzerinde saptandığı bildirilmiştir. Kars ili hayvanlarda bruselloz seroprevalansının en yüksek olduğu ildir. Bu ilimizde seroprevalans sığırlarda %20.8, koyunlarda ise %15 olarak bulunmuştur (14).

Dr. Akova: Brusellozis en çok kimlerde gelişir?

Dr. Çevik: İnsan brusellozu, hayvanlarla yakın teması olan veteriner hekim, sağlık memurları, çiftçi,

mezbaha işçileri, et sanayiinde çalışanlar gibi meslek gruplarının yanısıra süt ve süt ürünlerini taze tüketme durumunda olanlarda daha sık görülür. Bruselloz için çeşitli risk grupları söz konusudur (Tablo 2).

Tablo 2: İnsan Brusellozu için risk grupları

Veterinerler
Hayvancılıkla uğraşanlar
Kasaplar ve mezbaha çalışanları
Çiğ süt ve taze peynir tüketenler
Laboratuvar çalışanları ve sağlık personeli

Ülkemizde insan brusellozu her yaş ve cinstе görülmektedir. Seropozitiflik oranı genel olarak %2-6 arasında değişmektedir. Hastalığın görülme oranı 15-45 yaş grubunda en yüksektir. Çocuklar infeksiyona büyükler kadar duyarlıdır. İlkbahar ve yaz aylarında insanların kırsal kesime seyahat etme olanaklarının artması, süt ve süt ürünlerinden taze peynir, krema ve yağları elde etme olanaklarının artması nedeniyle hastalığın görülme sıklığı da artar. Yine bu mevsimlerin hayvanların doğurganlık mevsimi olması ve abortuslar nedeniyle çevrenin kontamine olması da görülme sıklığını artırır. Bunun yanısıra zaman zaman hayvanlar arasındaki salgın hali, insanlardaki infeksiyon sıklığını artırır (15).

Bruselloz bildirim zorunlu bir hastalıktır ve Sağlık Bakanlığı verilerine göre son 30 yılda bildirim yapılan vaka sayıları ve ölüm oranları Tablo 3'de gösterilmiştir (16).

Tablo 3: Sağlık Bakanlığı verilerine göre Türkiye'de son 30 yılda bruselloz vakaları ve ölümler

Yıllar	Vaka Sayısı	Ölüm
1970 - 1979	753	3
1980 - 1989	13103	6
1990 - 1999	84646	22

Devlet kuruluşlarında bulunan hayvanların 1957 ile 1970 ve 1975 ile 1986 yılları arasındaki serolojik

inceleme sonuçları Tablo 4 ve Tablo 5'te gösterilmiştir (17).

Tablo 4: Devlet kuruluşlarında bulunan hayvanlarda 1957 ve 1970 yılları arasında incelenen serum sayısı ve sonuçları (17).

Yıl	Serum Sayısı	Pozitif	Şüpheli	Reaktör (%)
1957	25893	912	249	3.5
1958	35012	1434	218	4.0
1959	65138	1094	556	1.6
1960	49407	1091	599	2.2
1961	50183	2048	1076	4.0
1962	38248	1636	891	4.2
1963	49660	2718	1853	5.4
1964	59939	2830	1519	5.0
1965	63960	3419	1733	5.0
1966	51500	2601	1291	5.0
1967	54610	2953	1342	5.2
1968	40459	2133	772	5.2
1969	33037	2132	505	6.0
1970	13981	609	142	4.57
TOPLAM	627027	27610	12746	X = 4.34

Tablo 5: Devlet kuruluşlarında bulunan hayvanlarda 1975 ve 1986 yılları arasında incelenen serum sayısı ve sonuçları (17).

Yıl	Serum Sayısı	Pozitif	Reaktör (%)
1975	15486	93	0.6
1976	17030	339	2.0
1977	22428	355	1.58
1978	18541	271	1.46
1979	18265	137	0.75
1980	17906	1292	7.2
1981	19305	271	1.4
1982	21876	183	0.8
1983	19583	278	0.8
1984	18903	189	0.9
1985	17356	72	0.4
1986	12208	122	0.9
TOPLAM	627027	3602	X = 1.6

Saha çalışmalarında prevalans hesaplaması için iki farklı hesaplama şekli sözkonusudur:

- a) **Hayvan bazında prevalans :** Pozitif bulunan hayvan sayısı/kontrol edilen hayvan sayısı
- b) **Sürü prevalansı:** Pozitif bulunan sürü sayısı/kontrol edilen sürü sayısı şeklinde yapılmaktadır.

Ülkemizde insanlarda bruselloz seroepidemiolojisi konusunda yapılan en ayrıntılı çalışma 1987 yılında yapılmış olan bir TÜBİTAK projesidir (18,19). Bu projede ülkemizin farklı yörelerinden 13 ayrı çalışma grubu görev almış ve sonuçta 70.009 örnek incelenmiştir. Her merkez:

- a) İnfeksiyon hastalığı şikayeti bulunmayanlar (kırsal kesimde yaşayanlar, askerler, öğrenciler...)
- b) Hastanelere infeksiyon hastalıkları dışındaki yakınmalarla başvuranlar
- c) Risk grubu üyeleri (veterinerler, mezbaha çalışanları...)
- d) Brusellozu düşündüren klinik şikayeti olanlar şeklinde belirtilen farklı toplum kesimlerini, aynı reaktifleri kullanarak, Brusella antikorları yönünden incelemişlerdir. Bu geniş kapsamlı çalışma sonunda, normal popülasyonda seropozitiflik oranı %1.8 (58.707 örnekte, 1054 pozitif) olarak belirlenmiş; en yüksek pozitifliğin sırasıyla Diyarbakır, Konya ve Antalya yörelerinde (%3.5) görüldüğü saptanmıştır.

Normal popülasyonun yanısıra risk grubu mensupları (seropozitiflik %6) ve inkomple antikora bağlı yalancı negatiflik durumu da gözönüne alındığında 1987 yılı için ülkemizde brusella bakterileri ile temas etmiş olduğu kabul edilen kişi sayısı 1.750.000 olarak hesaplanmıştır (18).

Yapılan çeşitli çalışmalarda ülkemizde insanlarda farklı gruplarda saptanan brusella seropozitiflik oranları %1.5 ile %17 arasında değişmektedir (19).

Bruselloz bildirim zorunlu bir hastalık olmasına rağmen diğer pek çok hastalıkta olduğu gibi bildirim sağlıklı değildir. Sağlık Bakanlığı verilerinin son üç yılına bakıldığında ülkemizde her yıl bildirim yapılan insan brusellozu vaka sayısı 10 000'in üzerindedir. 1997 yılında 11 812, 1998 yılında 12 330, 1999 yılında 11 482 ve 2000 yılında 10 742 vaka bildirim yapılmıştır (16).

Hastalığın kontrolü ve kesin eradikasyonu, hayvanlarda brusellozun eradikasyonu ile mümkündür. Bununla birlikte ülkemizin de içinde bulunduğu endemik ülkelerde korunma ve kontrol stratejileri geliştirilerek halkın bilinçlenmesi sağlanmalıdır (14,20).

Dr. Akova: Brusellozis nasıl bulaşır?

Dr. Kocagöz: Brusellozis primer olarak yabani ve evcil hayvanların bir hastalığı olup, insanlara infekte olan hayvanların bakımları, kesimleri sırasında veya kontamine sütlerinden yapılmış olan ürünlerin yenmesi ile bulaşır (21,22). Dünyanın bir çok bölgesinde olduğu gibi Akdeniz ülkelerinde olmak üzere ülkemizde de önemli sağlık sorunlarından biridir. İnsanlarda hastalık etkeni olan dört tür tanımlanmıştır. Bunlardan *Brucella melitensis* keçi ve koyundan, *Brucella suis* domuzlardan, *Brucella abortus* sığırlardan ve *Brucella canis* ise köpeklerden bulaşan türlerdir. En sık karşılaşılan tür *Brucella melitensis*, nadir olarak karşılaşılan ise *Brucella canis* infeksiyonudur. Sağlıklı görünen hayvanlarda infertilite nedeni olan bu hastalık, insanlarda farklı tablolar ile karşımıza çıkabilir. Koyun, keçi, domuz, sığır, köpek gibi bir çok hayvanın genital ve üriner sisteminde normal flora üyesi olarak bulunurlar.

Eski çağlardan beri Akdeniz ülkelerinde endemik olarak bilinen bir hastalık olup "Ondülan Ateşi", "Akdeniz Ateşi" ve "Malta Humması" gibi değişik isimlerle de anılmaktadır. İlk olarak 18. yüzyılda Malta'da önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olduğu için buradaki doktorlar tarafından semptom ve klinik bulguları tanımlanmıştır. Hastalığın etkeni olan bakteri, ilk kez 1887'de David Bruce tarafından ölen bir hastanın dalağında izole edilmiş olup *Micrococcus melitensis* olarak isimlendirilmiştir. Daha sonra 1918 yılında ilk tanımlayan kişinin adı verilerek *Brucella melitensis* olarak değiştirilmiştir (22-23).

Hayvanlarda kronik bir infeksiyon tablosu oluşturup yaşam boyu sürer. İdrar, süt ve genital salgılarında etken bulunmaktadır. Veterinerler, mezbaha işçileri, hayvancılıkla uğraşanlar ve mikrobiyoloji laboratuvarında çalışanlarda bu infeksiyonun riski yüksektir. En önemli bulaşma yolu pastörizasyonu yapılmamış süt ve süt ürünlerinin yenmesi ile olmaktadır. Ülkemizde özellikle taze beyaz peynir ile bulaş, veterinerlik dışı bulaşlarda yaygındır. Değişik tür peynirlerde 90 güne kadar etkenin izole edildiğini bildiren çalışmalar mevcut olup, toprakda yaklaşık 10 hafta, sıvı gübrede ortalama 2 yıl ve musluk suyunda 60 gün canlı kalabilmektedirler. Yaygın kullanımında olan dezenfektanlara ve pastörizasyona duyarlıdırlar. İnsanlara bulaş direkt olarak hasta hayvanın idrar ve genital salgıları ile temas eden kesik ciltten, infekte aerosollerin inhalasyonu ile akciğerden ya da bunların konjonktival keseye bulaşmaları sonucu gözden, veya pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin yenmesi sonucu sindirim sisteminden olur. Kas dokusunda mikroorganizmanın sayısının düşüklüğünden ve çiğ et tüketilmediği için bu yolla

bulaşın önemi azdır. Hayvan dışkısının gübre olarak kullanıldığı durumlarda kontamine olan sebze ve meyvelerden insanlara bulaş bildirilmektedir. Ayrıca brusella bakteremisi olan kişilerden yapılan kan transfüzyonlarından ve enjektör paylaşımı yapan intravenöz ilaç bağımlılarından da bulaş olmaktadır (4).

Dr. Akova: Brusellozis'in klinik özellikleri nelerdir?

Dr. Kocagöz: Brusellozisin klinik bulguları insanlarda genel olarak ateş yüksekliği, gece terlemesi, halsizlik, iştahsızlık, sırt ve baş ağrısı gibi özgül olmayan bulgulardır. Belirtiler genellikle bakteri ile infekte olduktan 2-3 hafta sonra ortaya çıkmaya başlar. Bu bakterinin virulansına, sayısına ve giriş yoluna bağlı olarak bir hafta ile bir kaç ay arasında değişebilmektedir. Hastalığa tanı koyduracak tipik bir belirti ve bulgu yoktur. Hastaların çoğunluğunda akut ateşli bir hastalık gibi ortaya çıkabileceği gibi lokal bir infeksiyon olarak da görülebilir. Bir kaç hafta boyunca yüksek seyirli ateş dönemlerinin ardından bir kaç gün süren ateşsiz dönemler izlediği için ateş seyri "ondulan ateş" olarak tanımlanmıştır. Bu tür ateş tablosu B.melitensis infeksiyonları için tipiktir. Yetişkin hastalar, genellikle büyük eklemeleri tutan gezici eklem ağrılarında yakınır. Özellikle depresyon gibi nöropsikiyatrik bulgular gelişebilir. Bu hastalıkta hastanın klinik bulgular ile yakınmalar genellikle uyumlu değildir. Hastaların yakınmalarına paralel klinik bulgu genelde saptanamaz. Splenomegali (%10-20) bakteremik ve hastalığın erken dönemlerinde saptanır. Hepatomegali splenomegaliye göre daha az sıklıkta gözlenir. Servikal ve aksiller bölgede (%20) hafif ağrılı lenfadenopati saptanabilir. Anemi, lökopeni ve trombositopeni gelişebilir.

Özgül olarak tek bir organ tutulumu ile seyir gösteriyor ise "fokal" veya "lokalize" formundan bahsedilir. Uzun süreli tedavi edilmeleri gerektiği için genellikle antibiyotik dirençliliğinden dolayı değil de erkekten tedaviyi sonlandırmadan dolayı hastalarda "relaps" gelişir. Tedaviyi bıraktıktan yaklaşık 3-6 ay sonra saptanır. Akut ve kronik infeksiyon kavramı subjektif olup, kronikleşmeden, semptom ve bulguların 1 yıldan uzun sürdüğü durumlarda bahsedilebilir. Bu hastaların çoğunda persistan bir infeksiyon odağı olduğu (kemik, karaciğer, dalak...gibi) saptanmıştır (4,24).

Genel olarak hastalar üç kategoriye girerler:

- 1) Bakteriyolojik relaps,
- 2) Derin fokal infeksiyon,
- 3) Özgül olmayan bulgular ile birlikte gelişen aktif infeksiyon.

Dr. Akova: Brusellaya bağlı oluşan komplikasyonlar nelerdir?

Dr. Kocagöz: Gastrointestinal sisteme yönelik sorunlar hastaların yaklaşık %70'inde gözlenmektedir. İştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, kabızlık veya ishal olarak gelişir. Patolojik olarak intestinal mukozada hiperemi ve Peyer plaklarında inflamasyon vardır. Akut kolit ve ileit B.melitensis'li hastalarda bildirilmiştir.

Retikuloendotelial sistemin en büyük organı karaciğer olduğu için brusellozis'de hemen hemen her orguda tutulur. Hastaların çoğunda karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk saptanır. B.abortus infeksiyonlarında karaciğerde oluşan granülatöz lezyonlar sarkoidozis ile karışabilmektedir.

Bu hastalıkta depresyon ve dikkat azlığı sık karşılaşılan bir durum olmasına rağmen yaklaşık %5 orguda SSS'ne direkt bakteriyel invazyon gelişir. Menerjit, ensefalit, myelit-radikülönör, beyin apsesi ve epidural apse olarak karşımıza çıkabilir. Menerjit bu bölge komplikasyonunun en sık oluşan formudur. Beyin-omurilik sıvısının incelenmesinde orta derecede pleositoz (500/mm³) ve lenfositöz mevcuttur. Glukoz düzeyi normal ya da düşük olabilir. Olguların dörtte birinde beyin omurilik sıvısının gram yayması negatif olup kültürleri pozitif saptanır. Burada özgül antikorların saptanması ile tanı konması mümkündür.

Endokardit, olguların yaklaşık %2'sinde saptanmaktadır ancak bu hastalığa bağlı ölümlerin çoğunluğu bu neden ile olmaktadır. En sık tutulan kapak aortik kapakdır. Bilhassa B.suis infeksiyonlarında beyin, aort ve diğer kapaklarda anevrizma oluşma oranı daha yüksektir. Ekokardiografi ile birlikte geliştirilmiş olan hızlı olarak kandan etkenin izolasyonunu sağlayan testler yardımı ile çabuk tanı konması mümkündür. Genellikle kombine antibiyotik ile birlikte cerrahi tedavi uygulanır. Perikardit ya endokarditin bir komplikasyonu ya da primer infeksiyonu nedeni ile gelişir.

Bilhassa mezbahalarda inhalasyon yolu ile bulaş sıklıdır. Grip benzeri tablodan bronşit, bronkopnömoni, akciğer de nodüler lezyonlar, apseye kadar geniş klinik bulgu yelpazesi ile karşımıza çıkar. Nadiren balgamdan etken gram veya kültür ile izole edilmektedir.

Brusellozis'li hastaların idrarından etken izole edilmesine rağmen böbrek tutulumu nadirdir. Intersitisiyal nefrit, pyelonefrit, eksudatif glomerulonefrit ve IgA nefropatisi bu hastalarda rapor edilmektedir. Orşit %20 orguda gelişmektedir. Kadınlarda nadiren salpenjit, servisit veya pelvik apse saptanabilir. Hayvanlarda bu hastalığın ana bulgusu düşük nedeni olması bu etkene duyarlı

Cefizox® IM/IV-IM

seftizoksim sodyum

ENFEKSİYON TEDAVİSİNDE DESTEĞİNİZ TAM OLMALI



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

Pharmaceutical Co., Ltd.
pan
geliştirilmiştir.

i ve Üretim yeri
İLAÇ

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

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

|||Eczacıbaşı

SU
sefiks

laktar
tedav

Dir

• 8-laktama
• Günde tek
• Herhangi
• Besinlerd
• Çilek tadı

UYARILAR: 1) Blue
100 mg, 12 (1), 75
medicis media
taste of four
Uygulama yolu
seftizoksim ve t
parasetamol, bakte
altı solunum yolu
günde 400 mg te
Etkiler/Advers
Etkileşimleri
çözücü ampul
hastalarda
solunum ve doz
400 mg s

• Fujisawa Pharm
Osaka, Japonya
• Üretim yeri
• Üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç

Suprax® GÜNDE
TEK
DOZ

GÜNDE
TEK
DOZ



maz üreten mikroorganizmalar
ide başarısızlığa yol açabilir¹

enç Bariyerini Suprax® ile Aşın...

β-laktamaz direnci artmaktadır²

z enzimlerine dayanıklıdır.

doz uygulama kolaylığıyla hastaların tedaviye uyumunu artırır.

bir ilaç etkileşimi bildirilmemiştir.

en etkilenmez.

ndaki süspansiyon formu çocuklar tarafından tercih edilmektedir.³

stone C., "Review of cefixime in the treatment of otitis media in infants and children", *Pediatr. Infect. Dis. Journal*, 1982, 21: 22-23. 2) Sunderland R., "Cefixime vs. Co-Amoxiclav in the treatment of pediatric upper respiratory tract infections", *Curr. Therapy Res.*, 1994, 55 (Suppl.A) 22-30. 3) Ruff M.E., "Antimicrobial drug suspensions: a blind comparison of common pediatric drugs", *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1991, 10: 30-33. **KISA ÜRÜN BİLGİSİ:** Suprax® pediyatrik oral tablet. Bileşimi: 5 mL'lik bir ölçekte 100mg ve her tablette 400 mg sefiksim. **Farmakolojik Özellikleri:** Geniş spektrumlu β-laktamaz enzimlerine dirençli bir sefalosporindir. **Endikasyonları:** Üst solunum yolları enfeksiyonları, orta kulak enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları. **Kullanım Şekli ve Dozu:** Yetişkinler ve 12 yaşından büyük çocuklarda, her 8 saatte bir 2 tablet (400 mg) dozda uygulanabilir. Çocuklarda günde 8 mg/kg toplam doz, bir veya iki defada verilir. **Yan Etkiler:** Mide barsak bozuklukları, baş ağrısı, baş dönmesi, deri döküntüleri, kaşıntı, eklem ağrıları görülebilir. **İlaç Etkileşimleri:** Diğer ilaçlarla etkileşimi bildirilmemiştir. **Kontrendikasyonları:** Sefalosporinlere karşı alerjik reaksiyonları olan hastalarda kullanılmamalıdır. **Uyarılar/Önlemler:** Özellikle penisilin başta olmak üzere başka ilaçlara duyarlılığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Zorunlu olmadıkça gebelerde kullanılmamalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda gereken ayarlaması yapılmalıdır. **Takdim Şekli:** 5 mL'sinde (bir ölçek) 100 mg sefiksim içeren 50 mL'lik şişelerde ve her 400 mg sefiksim içeren 5 tabletlik blister ambalajlarda. Reçete ile satılır.



Pharmaceutical Co., Ltd.

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

Büyükdere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

Eczacıbaşı

hayvanların mukozalarında eritritol'un bulunması olduğu düşünülmektedir. İnsanda da düşük nedeni olabilmektedir ancak diğer bakteremik durumlara göre düşük oluşturma insidans farkı bilinmemektedir.

Deri komplikasyonları hastaların %5'inde saptanır. Geçici özgül olmayan papüller, ülserler, vaskülit, peteşiler ve eritema nodosum şeklinde görülür.

Oküler komplikasyon olarak geç dönemde üveit keratit, multifokal korioidit ve optik nörit saptanabilir. Non-infeksiyöz immunolojik yanıt olarak gelişen Brusella üveit'i topikal ve sistemik kortikosteroid tedavisine yanıt verir (4,22).

Dr. Akova: Bruselloziste kas iskelet sistemi tutulumu ne sıklıkta görülür ve en çok hangi bölgeleri tutar?

Dr. Çeliker: Bruselloziste osteoartiküler komplikasyonlar Brusella'nın bulunmasından yaklaşık 20 yıl sonra 1904 yılında tanımlanmıştır. Brusellanın lokalize komplikasyonları arasında en sık görülen kas iskelet bulgularıdır. Sık görülen komplikasyonlar olmasına karşın prevalansı çalışmadan çalışmaya farklılık göstermektedir. Artralji en sık görülen belirtidir ve diğer febril hastalıklara oranla daha sık bulunur. Erişkin hastalarda %58-87, çocuklarda ise %74-87 oranında artralji bildirilmiştir ve bu belirtinin varlığı Brusella için bir ipucu olabilir(25).

Brusella artriti erişkin hastalarda %22-29, çocuklarda ise %19-38 oranında bildirilmiştir. Klinik özellikleri diğer infeksiyöz artritlerdeki gibidir. Genellikle monoartikülerdir, ancak hastaların %18'inde bir eklemde fazla tutulum olabilir. Artiküler tutulum en sık büyük eklemler, sakroiliak eklem ve omurgada görülür. Daha nadir olarak bursit ve osteomyelit görülebilir(25,26). Brusella artriti dağılım ve sıklığı bölgelere göre farklılık göstermektedir. Osteoartiküler komplikasyonlar erkeklerde daha siktir, spondilit ise ileri yaşlarda görülmektedir. Osteoartiküler bulguları olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında serolojik, laboratuvar ve bakteriolojik açıdan bir fark bulunmadığı saptanmıştır (27).

Dr. Akova: Brusella spondilitinin klinik özellikleri nelerdir ve nasıl tanı konur?

Dr. Çeliker: Osteoartiküler komplikasyonlar içinde en sık görülenlerden birisi spinal brusellozdur. Spinal tutulum sıklıkla lomber spondilit ve sakroiliit şeklinde görülür. Omurgada infeksiyon %7-53 oranında bildirilmiştir. Daha çok yaşlı hastalarda görülür, çocuklarda görülmez(28). En sık lomber omurga tutulumu görülür, bunu torakal bölge izler.

Servikal tutulum oldukça nadirdir. Ancak servikal tutulumda nörolojik belirti riski ve paravertebral kitle daha fazladır(29). Birden fazla disk aralığı tutulumu olabilir. Sakroiliitin tersine spondilit daha geç dönemde ortaya çıkar. Başlangıç sinsi seyredebilir. Genellikle orta derecede şiddetli lokal ağrı vardır ve hasta normal yaşamını sürdürebilir. Spinöz prosesler üzerine basınç veya perküsyon ile ağrı meydana gelir, paravertebral adaleler üzerinde hassasiyet vardır, deformite nadirdir(25). Spondilitte, intervertebral diskit, vertebra osteomyeliti, korpus marjinlerinde skleroz, nadiren paraspinale apse ve osteofit oluşumları görülür. Paravertebral apse hastaların %16 sında olur ve genellikle tuberkülozdan daha küçüktür. Servikal bölgede ise retrofarengeal şişlik olur(25).

Erken dönemde etkilenen segmentte radyografik bulgu saptanmaz. Ortalama iki ay gibi bir sürede radyolojik değişiklikler oluşmaktadır. İlk olarak etkilenen seviyede disk mesafesinde daralma saptanır, kemik yapılar tümüyle normaldir. Takiben ilerleyen dönemde vertebra korpus kenarlarında sınırlı olan eroziv ve sklerotik değişiklikler oluşur. Onarımın erken bulguları olan osteofitik değişiklikler görülebilir. İki tip lezyon brusella spondiliti için karakteristikdir. Birincisi vertebra anterior superior açıdaki erozyon ve tabandaki sklerozdur, bu Pedro Pons belirtisi olarak adlandırılır. İkincisi ise diffüz formdur ve vertebra son-plağının tümünde erozyon ve buna eşlik eden disk aralığında daralma şeklinde görülür. Vertebral kollaps ve spondilolistezis nadirdir(28,30). Patolojik ve radyolojik bulgular infeksiyonun vertebrada başladığını, daha sonra disk mesafesine yayıldığını desteklemektedir(25).

Bilgisayarlı tomografi ile lokalize epifizyal değişiklikler veya korpus marjinlerindeki yaygın düzensizlik ve erozyonların daha erken saptanması mümkündür. Yine kemik sintigrafisi ile erken dönemde etkilenen disk aralığında artmış tutulumun gösterilmesi mümkündür. Sintigrafi ile en sık görülen bulguların özellikle lomber bölgede olmak üzere vertebra tutulumu (%50) ve sakroiliit (%41) olduğu bildirilmiştir(31).

Dr. Akova: Sakroiliak eklem tutulumu ne şekilde belirti verir?

Dr. Çeliker: Sakroiliak eklem tutulumu brusella artritinin büyük bir kısmını oluşturur. Özellikle Akdeniz ülkelerinde yüksek oranlarda bildirilmiştir. %5-50 arasında değişen oranlarda rapor edilmektedir. Çocuklarda nadirdir ancak genç erişkinlerde risk belirgin olarak artmıştır. B. Abortus ve B. Suis ile sakroiliit nadirdir(25). Sakroiliit çoğunlukla tek taraflıdır ve hastalığın akut, ateşli döneminde görülür. Başlangıçtan itibaren semptomatik seyreder. 2-3 gün içinde çok şiddetli hale gelir. Ağrı hastaların bir

kısımında harekete izin vermeyecek ölçüde şiddetlidir, kalça ve bacaklara yayılım gösterebilir. Bundan dolayı lomber kök irritasyonu ve kalça patolojileri ile karışabilmektedir. Fizik muayenede sakroiliak manevralar pozitifdir. Erken dönemde radyolojik testler tanıyı destekler nitelikte olmayabilir. Kronik dönemde eklem kenarlarında düzensizlik ve genişleme tanıya yardımcıdır. Erken dönemde bilgisayarlı tomografi infeksiyon varlığını gösterebilir. Kemik sintigrafisi de erken dönemde sakroiliit varlığını destekler. Sintigrafide kantitatif yaklaşım tüm yaş gruplarında sakroiliit tanısında duyarlılığı artırır(32). Prognoz komplike olmayan vakalarda olduğu gibi iyi bir seyir gösterir ve tedaviye yanıt verir.

Dr. Akova: Periferik eklem tutulumu en çok hangi eklemlerde görülür ve ayırıcı tanıda hangi hastalıklar düşünülmelidir?

Dr. Çeliker: Sıklıkla büyük eklemlerin tutulumu görülmekte olup, çoğunlukla brusellozun diğer semptomlarından daha fazla yakınmaya neden olmaktadır. Tüm yaş gruplarında en sık kalça tutulumu görülür, bunu diz eklemi izler. Ayak bileği, omuz, dirsek, elbilek ve sternoklaviküler eklem tutulumu daha az sıklıkta görülür. El ve ayak küçük eklemleri ise çok nadir etkilenir. Hastalığın akut döneminde ortaya çıkabildiği gibi relaps fazında da görülebilir. Fizik muayenede tutulan eklemlerde hareket kısıtlılığı, lokal şişlik, efüzyon gözlenir. İnflamasyon bulguları pyojenik bakterilerin neden olduğu septik artritler kadar şiddetli olmayabilir. Kızarıklık ve ısı artışı seyrekdir. Nadir de olsa popliteal kist rüptürü gibi lokal komplikasyonlar tabloya eklenebilir. Tanı ve tedavide geç kalınan olgularda radyolojik olarak diğer infeksiyöz artritlerde saptanan eklem aralığında daralma ve eklem yüzlerinde hasar görülür. Tedavinin erken dönemde başlatılması sekellerin önlenmesi açısından önemlidir. Çocuklarda brusellaya bağlı gelişen kalça artritini takiben dislokasyon ve aseptik nekroz rapor edilmiştir (25).

Osteomyelit nadir görülen osteoartiküler komplikasyonlardanır. Fizik muayenede lokal ağrı ve hassasiyet saptanır. Uzun, kısa veya yassı kemik tutulumları olabilir. B. Melitensis daha çok kosta ve uzun kemiklerin epifizlerinde infeksiyona neden olurken, B. Suis tipi daha çok uzun kemikleri tutma eğilimi gösterir. Brusellada oldukça nadir olmakla birlikte bursa ve tendon infeksiyonları da görülebilir. Subdeltoid ve prepatellar bursa tutulumları daha sıktır. Ayrıca tam olarak kesinlik kazanmamış olmakla birlikte brusellozda reaktif spondilartropatilerden de bahsedilmektedir. Etken patojen izole edilemediği ve bu durumun daha çok dolaşımdaki immün komplekslerle ilişkili olabileceği belirtilmektedir(25).

Osteoartiküler bulgularla seyreden bruselloz vakalarında mutlaka ayırıcı tanıda diğer osteoartiküler

tutulmuş gösteren akut veya kronik infeksiyon nedenleri araştırılmalıdır. Bunlar arasında klinikte en çok kaşan tüberküloz osteomyelitidir. Brusellanın tersine tüberkülozda ilk tutulan yer vertebra sonplaklarıdır. Yine brusellaya göre tüberkülozda vertebra korpuslarındaki yıkım daha ciddi ve osteoporoz angülasiyona neden olabilecek kadar belirgindir. Ayrıca paraspinal apse oluşumları brusellaya göre daha sıktır.

Ayırıcı tanıda ayrıca spondiloz gibi dejeneratif hastalıklar, lomber disk herniasyonları, primer ve metastatik kemik tümörleri, osteoporoz, Paget hastalığı, osteomalazi, ochronosis gibi metabolik hastalıklar romatoid artrit, sero (-) artropati gibi inflamatuvar hastalıklar mutlaka akla gelmelidir.

Dr. Akova: Brusella infeksiyonunun tanısı nasıl konur?

Dr. Kocagöz: Brusella infeksiyonunun özgül belirti ve bulgusu olmadığı için hastadan öncelikle çok iyi öykü almak gerekmektedir. Özellikle hastanın mesleği, hayvan teması, pastörize edilmemiş süt ve süt ürünü tüketme öyküsü, enzoonotik bölgelere seyahat edip etmediği çok iyi sorgulanmalıdır. Kesin tanı kan, kemik iliği veya enfekte dokulardan etkenin kültürde üretilmesi ile konur. Kan kültürlerinde üreme oranı %15-%70 arasında değişmekle birlikte intraselüler bir mikroorganizma olduğu için kemik iliğinden %90 oranındadır. Geç ve zor üreyen bir etken olduğu için Brusella'dan şüpheleniliyor ise mikrobiyoloji laboratuvarı (kültürlerin 4 hafta tutulması gerekmektedir) bu konuda uyarılmalıdır. Bir çok laboratuvar hızlı izolasyon teknikleri (BACTEC, Dupont Isolator... gibi) kullanmaktadır. Lizis santrifüjasyon tekniği ile çabuk izolasyon sağlanabildiği rapor edilmektedir. Bakteriyolojik izolasyon ile konformasyonun yapılamadığı durumlarda serumda özgül antikor titrelerinin yüksekliği tanıda yardımcıdır. Yüksek saptanan tek bir titre yüksekliği tanı için yeterli olmamasına rağmen aktif infeksiyonlu kişilerin titreleri genellikle 1:160'dan yüksektir. Tüp agglutinasyon testi, Rose-Bengal, immünofluoresans antikor testleri ve ELISA gibi bir çok serolojik metotlar brusellozis tanısında kullanılmaktadır. Ancak Serum agglutinasyon testi (SAT) diğerleri ile karşılaştırıldığında standarttır. Bu test serumdaki sadece immunglobulin düzeyini saptar alt gruplarını tanımlayamaz. 1:160 ve üstü titreler pozitif olarak kabul edilir. Bu testten önce serumun 2-merkaptetanol ile inkübasyonu immunglobulin alt gruplarının saptanabilmesini sağlar. IgG düzeylerinin bir yıldan daha uzun süre yüksek kalması infeksiyonun kronikleştiğini, titrelerin düştükten sonra tekrar yükselmesi ise relaps'ı gösterir. IgM ilk haftada yükselmeye başlar bir yıla kadar pozitif olarak kalır. IgG 6-8 haftada yükselmeye

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

Yüksek emilim oranı
Yüksek doku afinitesi
Uzun etki süresi

Püf Noktası



Neuvitan®

Tiamin, riboflavin

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

Ruhsat sahibi ve üretim yeri

Eczacıbaşı İlaç

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

Eczacıbaşı



• Sa

sp

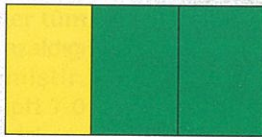
• Ad

MSA GRÜ
Küresel
sistem için
güçlü bir
yapıya sahip
daha fazla
bilgi için
www.eczacibasi.com.tr
Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama
Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

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

ra yolları ve üriner sistemin
nizm ve ağrılarında
et sancılarında



Buscopan®
plus

BİLGİSİ: Buscopan Plus film kaplı tablet **FORMÜLÜ:** Her film kaplı tablet, 10 mg Hyosin-N-butilbromür ve 500 mg parasetamol içerir. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** Gastro-intestinal, safra ve üriner sistem ve kadın genital organlarının düz kaslarındaki spazmları giderir. Parasetamolün analjezik özellikleri bu etkiyi artırır. **ENDİKASYONLARI:** Mide ve barsak hastalıklarındaki paroksizmal ağrılar, safra ve üriner sistem kanalları ve kadın genital organlarındaki dismenore gibi işlev bozuklukları ve spasmlı ağrılar. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Eriskinler için günde 3 kez 1-2 tablet az miktarda suyla yutulur. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Ender olarak deri kızarıklıkları olabilir. Daha ender olarak, ekzantem biçiminde alerjik reaksiyonlar ve nadiren olarak alerjik trombastopeni ya da lökopeni görülebilir. Predispoze astimli hastalarda bronkospazm görülebilir. Kserostomi, taşikardi, dihidroz, akomodasyon bozuklukları ve idrar retansiyonu gibi antikolinerjik yan etkiler görülebilir. **İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER:** Trisiklik antidepressanlar, antihistaminikler, kinidin, amantadin, dizopramid, metaklopramid, beta-adrenerjik ilaçlar, antiplateletikler, rifampisin, propantelin, metoklopramid, kloramfenkol, ya da diğer ilaç etkileşimleri olabilir. **KONTRENDİKASYONLARI:** İçindeki maddelere karşı duyarlılık gösteren kişiler, megakolon, myasthenia gravis. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Karaciğer işlev bozukluğu, böbrek işlev bozukluğu, dar açılı glökom, ya da üriner obstrüksiyon ve taşı-aritmi, Gilbert sendromu gibi durumlarda Buscopan Plus yalnızca tıbbi gözetim altında kullanılmalı, gerektirse doz azaltılmalı ya da dozlara daha seyrek verilmelidir. Hyosin-N-butilbromürün emziren kadınlarda emziren bebeğin güvenli bir uygulama olup olmadığı henüz gösterilmemiştir. **TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI:** 20 film tabletlük ambalajlarda. Reçete ile satılır.

Belheim İlaçları ile
ve üretim yeri
İlaç
Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.
Eczacıbaşı İlaç Pazarlama
Büyükdere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

İlaç Eczacıbaşı

başlar yıllar boyu pozitif olarak saptanır. IgA 8-10 haftada yükselir yıllarca yüksek kalır. Relaps'larda hem IgM hem de IgG yükselir. Bu test ile yalancı negatif sonuçlar görülebilir. Hasta serumunun antikor titresi çok yüksek olduğu halde 1:160 titrede negatif sonuç alınması durumunda dilüsyonlar daha yüksek titrelerle çıkartılırsa pozitifleşmesi durumunda (prozone) saptanmaktadır. Bu test B.canis infeksiyonlarının saptanmasını sağlayamaz. Ayrıca aktif infeksiyonu olduğu halde bazı hastalarda erken dönemlerde serolojik testler negatif olabilir. Dört hafta içinde titrede 4 kattan fazla artış saptanması da pozitif sonuç olarak değerlendirilir. Bu test ile Vibrio cholorea, Francisella tularensis, Yersinia enterocolitica infeksiyonları ve kolera aşısı sonrasında yalancı pozitiflik saptanabilir (4,23,24).

Dr. Akova: Brusellada osteoartiküler tutulum varlığında başka hangi incelemeler tanıda yardımcıdır?

Dr. Çeliker: Osteoartiküler komplikasyon olan ve olmayan vakalar arasında hematolojik ve biyokimyasal bir farklılık yoktur. Laboratuvar bulguları spesifik değildir. Eritrosit sedimentasyon hızında çoğunlukla bir artış söz konusudur. Tam kan sayımında lenfositlerle birlikte artmış, normal veya düşük lökosit sayısı saptanabilir. Daha ciddi ve komplike vakalarda lenfopeni görülebilir. Yine trombositopeni, anemi ya da pansitopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk olabilir. Sinovyal sıvı analizinde spesifik olmayan inflamatuvar bulgular saptanabilir. Beyaz küre sayısı 50.000/mm³ ün altındadır. Glukoz düzeyleri normal sınırlardadır. Laktik asit normal bulunur. Sinovyal sıvı kültürü yapılmalıdır. B. Melitensis %73'e varan oranlarda üretilmektedir. Sakroiliak eklem veya disk mesafesinden alınan materyallerde de gösterilebilir(25,27). Özellikle endemik bölgelerde sebebi belirlenememiş artrit, akut unilateral sakroiliit ve diskit varlığında brusellaya ait uygun testler mutlak yapılmalıdır. Kesin tanı için kan veya kemik iliği aspirasyon kültürlerinin pozitif olması veya Brusella aglütinasyon titrelerinin 1/160'ın üzerinde olması, kemik sintigrafisi, düz radyografiler ve bilgisayarlı tomografi ile iskelet bulgularının gösterilmesi veya histopatolojik incelemede kazeöz olmayan granülatöz dokunun saptanması önerilmektedir (25,30).

Radyolojik bulgular oluşmadan önce 99m technetium phosphate ile üç fazlı kemik sintigrafisi tanı için büyük önem taşır(33). Ancak özellikle çocuklarda yalancı pozitif veya negatif sonuçlar bildirilmektedir. Böyle durumlarda özellikle sakroiliak eklem tutulumunun erken tanısında bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans önerilmektedir. Manyetik rezonans özellikle aktif evrede ve rezolüsyon aşamasında subkondral kemik iliği

değişikliklerinin gösterilmesinde duyarlıdır. Gadolinium ile alınan görüntüler aktif inflamasyonu, kronik tutulumdan ayırır(34).

Dr. Akova: Ülkemizde endemik olarak bulunan Brusellozis tedavisinde uygulanan farklı tedavi protokollerinden söz etmek istiyorum.

Hastalığın en sık rastlanan etkeni Brucella melitensis intrasellüler yerleşim gösteren ve bu nedenle tedavide ciddi sorunlara yol açan bir patojendir. Hücre içi lokalizasyonu nedeniyle, brusellozis tedavisinde kullanılacak antibiyotiklerin: a) makrofajlar içine penetre olabilmeleri, b) hücre içindeki asidik ortama direnç göstermeleri gereklidir.

Brusellozis tedavisinde günümüze dek kullanılan tedavi protokolleri aşağıdaki biçimde özetlenebilir (21,35):

- 1) Tetrasiklin-streptomisin kombinasyonu: Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ)'nün önerdiği ilk rejimdir. Tetrasiklin günde 4 eşit dozda toplam 2 gram, streptomisin günlük ek injeksiyon biçiminde 1 gram süreyle kullanılmıştır. Tetrasiklinin 3 hafta streptomisin 2 hafta süreyle kullanımı sonucunda %26'ya varan oranda relaps bildirilmiştir. Tetrasiklinin kullanım süresinin 6 haftaya çıkartılması relaps oranını %8.5'a düşürmüştür.
- 2) Tek başına ko-trimoksazol kullanımı: Bu tedavi rejiminde çok yüksek relaps oranları görülmesi nedeniyle hiç önerilmemektedir.
- 3) Tek başına rifampisin kullanımı: Rifampin hücre içine çok iyi penetre olup, yüksek anti-brusella aktivite göstermekle birlikte, tedavi sırasında direnç gelişimi ve buna bağlı relaps nedeniyle kullanımı önerilmemektedir.
- 4) Tek başına doksisisiklin kullanımı: 1970'li yılları başında denenmiş ve %30'a varan relaps nedeniyle kullanımı terkedilmiştir.
- 5) Doksisisiklin-rifampisin, veya doksisisiklin-streptomisin kombinasyonu: Günümüzde en sık önerilen kombinasyonlardır. Streptomisin 2 hafta süreyle, diğerleri ise 6 hafta süreyle uygulanmaktadır. Streptomisinli kombinasyonda relapsın daha düşük olduğu bildirilmiştir. Son yıllarda streptomisin yerine netilmisin veya gentamisin kullanımının da etkili olduğunu gösterir çalışmalar yayınlanmıştır.
- 6) Rifampisin ve kotrimoksazol kombinasyonu: Bu kombinasyonun etkili olduğuna dair az sayıda çalışma olmakla birlikte, genellikle önerilen bir tedavi protokolü değildir.

Daha önceden de belirtildiği üzere, akut brusellozisin tedavisinde kullanılacak antibiyotiklerin

intraselüler penetrasyon göstermesi ve hücre içinde, özellikle de intralizozomal düşük pH'da inaktive olmamaları gerekir. Kinolon türevlerinin gram-negatif bakteriler üzerine gösterdikleri iyi bakterisidal etki ve in vivo koşullarda yüksek hücre içi yoğunluklara ulaşmaları, brusellozis tedavisinde kullanılacakları konusunu gündeme getirmiştir. Yapılan in vitro çalışmalarda ofloksasin ve siprofloksasin ile elde edilen sonuçlarda MIC50 ve MIC90 düzeyleri, bu antibiyotiklerin kan ve doku düzeylerine kıyaslandığında tedavide kullanılabilir olduğunu düşündürmüştür. Ancak tek başına kinolon türevlerinin kullanıldığı tedavi rejimlerinde %66'ya varan oranlarda relaps görülmüştür (36,37). Bunun üzerine kinolonların "geleneksel anti-brusella" antibiyotiklerle kullanılması düşünülmüş ve ilk kez 1993 yılında Hacettepe Üniversitesi'nde 61 hasta randomize edilerek, bir gruba doksisisiklin (200 mg/gün)+ rifampisin (600 mg/gün), diğer gruba ise ofloksasin (400 mg/gün) ve rifampisin 6 hafta süreyle verilmiştir. Her iki grupta da 6 aylık takip süresi sonunda birer vakada relaps saptanmıştır (%3). Ofloksasin-rifampin kullanan bir hastada ise etkin tedavi başarısı sağlanamamıştır. Ancak doksisisiklinli kombinasyonu kullanan hastalarda %43 oranında gastrik iritasyona ilişkin yan etki saptanırken, ofloksasinli rejimde bu yan etkinin sıklığı %6.5 olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlara dayanılarak ofloksasin-rifampin rejiminin akut brusellozis tedavisinde kullanılacak etkin bir rejim olduğu kanısına varılmıştır (38).

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yaptığımız bir in vitro çalışmada ise kinolon + rifampisin kombinasyonunun intraselüler etkinliğini araştırmaya yönelik deneysel bir model kullanılmış ve hücre içi asidik ortamda değişik antibiyotiklerin ve kombinasyonlarının etkinlikleri araştırılmıştır. Bu amaçla pH 5.0 ve 7.0'de eritromisin, azitromisin, streptomisin, doksisisiklin, rifampisin, siprofloksasin ve ofloksasin'in tek tek ve değişik kombinasyonlarda *B. melitensis* suşlarına karşı in vitro etkinliği araştırılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre sadece doksisisiklin ve rifampisin'in pH 5.0'de (hücre içi lizozomal pH) etkinliklerini sürdürdüğü, diğer tüm antibiyotiklerin asidik ortamda aktivitelerinin azaldığı veya tamamen kaybolduğu gözlemlenmiştir. Doksisisiklin ve rifampin kombinasyonu gerek pH 7.0 gerekse asidik pH'da sinerjistik etki gösterirken, doksisisiklin-streptomisin kombinasyonunun sinerjistik aktivitesi asidik pH'da azalmıştır. Çalışmanın en ilginç sonuçlarından birisi gerek nötral gerekse asidik pH'da ofloksasin + rifampin kombinasyonunun genellikle antagonistik aktivite göstermesidir. In vitro antagonizmaya karşın in vivo etkinlik, kombinasyondaki farklı antibiyotiklerin değişik vücut sıvılarında ve hücre içinde farklı kompartmanlarda

etkin olması ile açıklanmıştır. Bu sonuçlardan çıkarılacak bir diğer yorum ise intraselüler yerleşim gösteren mikroorganizmalara karşı in vitro antibiyotik duyarlılık testi sonuçlarının yorumlanırken dikkatli olma gerekliliğidir(39). Yeni kinolon türevlerinin anti-brusella aktivitesi henüz çalışmayı bekleyen alanlar içinde yer almaktadır.

KAYNAKLAR

1. Gotuzzo E, Carrillo C. Brucella. "Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds). Infectious Diseases. 2nd edition" WB Saunders Company, Philadelphia 1998; 1837.
2. Altan N. Bruselloz epidemiyolojisi. 1. Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, İzmir, 20-23 Nisan 1987, Kongre Kitabı, Sayfa 179-85.
3. Nicoletti PL. Relationship between animal and human disease. "Young EJ, Corbel MJ (eds). Brucellosis: Clinical and Laboratory Aspects kitabında". CRC Press Inc., Florida (1989).
4. Young EJ. Brucella species. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). 5th edition. Churchill Livingstone. 2000; 2386-95.
5. Caprine and ovine brucellosis (excluding Brucella ovis infection). OIE manuel Chapter 3.3.2. 1996.
6. Meyer ME. Evolutionary development and taxonomy of the genus brucella. "Adams LG (eds). Advances in Brucellosis Research. 1st edition" kitabında s. 12, TexasA&M University Press, Texas (1990).
7. Hagan W. The animal reservoirs of brucellosis. Cornell Veterinarian 1973; 26(1):14
8. Bovine brucellosis. OIE Manuel, Vol-II, (B/012), 12 rue de Prony - 75017, Paris, France, 1990.
9. Sözen TH. Bruselloz. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay m (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları Kitabında s. 486, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, (1996).
10. Young EJ. An overview of human brucellosis. Clin Infect Dis 1995;21:283-90.
11. Barroso Espadero D, Arroyo Carrera I, Lopez Rodriguez MJ, et al. The transmission of brucellosis via breast feeding. A report of 2 cases. An Esp Pediatr 1998;48(1):60-2.
12. Golem SB. Memleketimizdeki insan ve ehli hayvanlarda Brucella bakımından serolojik araştırma. Türk Hıfız ve Tecr Biol Mec 1943; 1:105

13. Sığırlarda Brusellosis ve Tüberkülosisi Mücadele Projesi-14 yıllık. T.C. Tarım Bakanlığı Veteriner İşleri Genel Müdürlüğü, Brusellosis ve Tüberkülosis Şubesi, Ankara, 1965.
14. İyisan AS, Akmaz Ö, Düzgün S ve ark. Türkiye'de sığır ve koyunlarda brusellozisin seroepidemiolojisi. Pendik Vet Mikrobiyol Derg 2000; 31(1):2.
15. WHO. Report of MZCP training course on the establishment of a human and animal brucellosis national surveillance system. MZCP/BRUC/93.2, 28-30 October, Heraklion, Greece. 1993.
16. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Şube Müdürlüğü Verileri, Mayıs 2001.
17. Arda M. Türkiye'de hayvan brusellozunun genel durumu ve bruselloz mücadele projesi. 1. Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, İzmir, 20-23 Nisan 1987, Kongre Kitabı, Sayfa 166-78.
18. Çetin ET, Çoral B, Bilgiç A ve Ark. Türkiye'de insan bruselloz insidansının saptanması. Doğa 1990;14:324-34.
19. Fazlı ŞA. Brusellozun epidemiyolojisi. Prof. Dr. Kemal Özsan Tıp Günleri Bruselloz Simpozyumu Kitabı. Ankara, 2000:30-6.
20. Günay O. Brusellozisin epidemiyolojisi ve korunma yolları. 24. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 26-27 Haziran 1990. Kayseri Kongre Kitabı: 83-7.
21. Madkour MM, Gargani G. Epidemiological aspects. In: Brucellosis. M.M. Madkour (ed). Cambridge University Press. 1989:11-28.
22. Aşçıoğlu Akhan S, Akova M. Brusellozis. Temel İç Hastalıkları Biberioğlu K, İliçin G, Süleymanlar G, Ünal S (ed). 1999; 2240-44.
23. Yaylı G. Bruselloz. Antimikrobiyal Tedavi Bülteni. 1999; 3(2):66-72.
24. Young EJ. Brucellosis. Infectious Diseases. Hoeprich PD, Jordan MC, Ronald AR (eds). 5th ed. J.B. Lippincott Company. 1994; 1291-5.
25. Pascual E. Brucellar arthritis. In: Oxford textbook of Rheumatology. Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN (Eds). Oxford University Press 1998:937-45.
26. Gonzales-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Ibanez D, Garcia-Pais MJ. Osteoarticular complications of brucellosis in an Atlantic area of Spain. J Rheumatol 1999; 26: 141-5.
27. Colmenero JD, Rguera JM; Fernandez-Nebio A, Frenquelo FC. Osteoarticular complications of brucellosis. Ann Rheum Dis 1991;50:23-6.
28. Rajapakse CAN, Al-Aska AK, Al-Orainey I, Halim K, Arabi K. Spinal brucellosis. Br J Rheumatol 1987; 26: 28-31.
29. Colmenero JD, Cisneros JM, Orjuela DL, Pachon J, Garcia-Portales R, Rodriguez-Sampedro F, Juarez C. Clinical course and prognosis of brucella spondylitis. Infection 1992; 20: 38-42.
30. Tekkök İH, Berker M, Özcan OE, Özgen T, Akalin E. Brucellosis of the spine. Neurosurgery 1993; 33: 838-44.
31. Bahar RH, Al-Suhaili AR, Mousa AM, Nawaz MK, Kaddah N, Abdel-Dayem HM. Brucellosis: Appearance on skeletal imaging. Clin Nucl Med 1988; 13: 102-6.
32. El-Desouki MI, Benjamin RS. Diagnostic value of quantitative sacroiliac joint scintigraphy in brucellosis. Clin Nucl Med 1999; 24: 756-8.
33. Corolero-Sanchez M, Alvarez-Ruiz S, Lopez-Ochoa J, Garcia-Talavera JR. Scintigraphic evaluation of lumbosacral pain in brucellosis. Arthritis Rheum 1990; 33: 1052-5.
34. Garcia-Pornia C, Gonzales-Gay MA, Vazquez-Caruncha M. Magnetic resonance imaging in the early diagnosis of brucellar sacroiliitis. J Rheumatology 1999; 26: 1422-4.
35. Lang R, Rubinstein E. Quinolones for the treatment of brucellosis. J Antimicrob Chemother 1992;29:357-63.
36. Akalin HE, Ünal S, Gür D, Baykal M. Ofloxacin in the treatment of brucellosis. Eur J Clin Microbiol 1990;326-8 (Special issue: Proceedings of the 3rd International Symposium on Quinolones, Vancouver, Canada, 1990).
37. Baykal M, Akalin HE, Fırat M, Serin A. In vitro activity and clinical efficacy of ofloxacin in infections due to Brucella melitensis. Rev Infect Dis 1989; 11(suppl.5):S993-4.
38. Akova M, Uzun Ö, Akalin HE, Hayran M, Ünal S, Gür D. Quinolones in treatment of human brucellosis: Comparative trial of ofloxacin-rifampin versus doxycycline-rifampin. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:1831-4.
39. Akova M, Gür D, Livermore DM, Kocagöz T, Akalin HE. In vitro activities of antibiotics alone and in combination against Brucella melitensis at neutral and acidic pHs. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:1298-300.

BİRİNCİ BASAMAK

Reçete yazma

Dr. M. Oğuz Güç

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Farmakoloji Anabilim Dalı Profesörü

Hekimliğin "olmazsa olmaz" şartı reçete yazmaktır. Dolayısıyla, hekimden alınıp eczacıya (genellikle) hasta tarafından götürülen bir nesne olarak "reçete", hekimin profesyonelliğinin somut bir yansıması şeklinde algılanır. Bu cümleden olarak hekimlik, diğer mesleklere oranla seçkinliğini, kendisiyle özdeşleşmiş olan rafine ve geleneksel bir entellektüellik ürünü olan reçete ile vurgular diyebiliriz.

Günümüzün sinsi çürütücüsü olan "elit değerlerin sıradanlaşması fenomeni", ne yazık ki, hekimliğin sanatsal yüzünün önemli bir komponenti olan reçeteyi de aşağı çekmeyi başarmıştır. Ülkemizdeki uygulamaları ile reçete, artık hekimler dahil hiçbir kesimin önemsemez olduğu alelade bir evrak kimliğine bürünmüştür. Hatta kimi ilaç şirketleri, sadece kendi müstahzarlarının olduğu ilaç listelerinden oluşan "sözümona reçete defterleri" ni hekim müsveddelerinin ellerinin altına yerleştirerek onları "sadece kutucukları işaretleyip reçete yazma zahmetinden kurtulmak" düzeyine indirgeyebilmişlerdir.

İşte bu sebeplerle tıp eğitimi sırasında reçete yazmanın önemini altın kalınca çizilmesinin gerekliliğine inanmaktayım.

Ana Prensipler

(i) Reçete, hekimin eczacıya hitaben yazdığı bir belgedir. Dolayısıyla, tababet ve eczacılık mensuplarının aralarında geleneksel olarak anlaşıttıkları şekiller, simgeler ve kodları içerir. Her ne kadar "doktor, reçetesini kendi anadilinde yazar" denilirse de, bu kural, evrensel mesleki terminolojinin (jargon) elemanlarının reçetede yer alması ile çelişmez.

(ii) Reçete, herhangi bir kağıda, gelenekselleşmiş usullere uymak kaydıyla yazılabilir.

(iii) Aynı reçetede hem majistral hem de

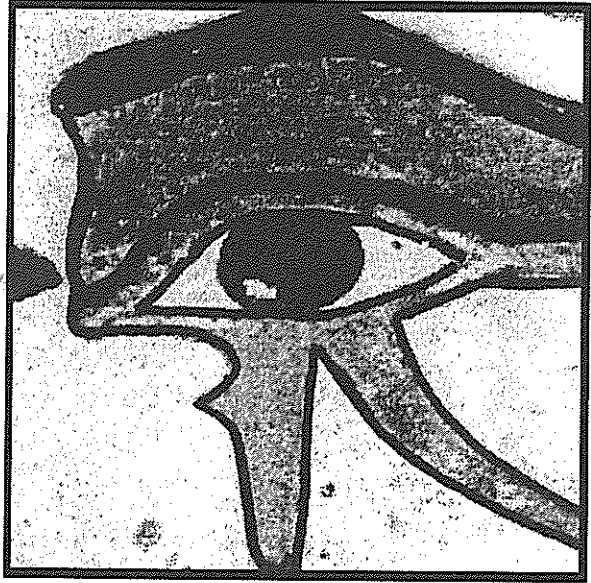
müstahzar ilaçlar beraberce bulunabilir.

Reçetenin Bölümleri

1. Süperskripsiyon: Burası, hekimin eczacıya hitaben "bu belgeyi al (receive, recipe)" dediği kısımdır. Günümüzde aşağıdaki simgeler kullanılmaktadır.

R_p R_r R_x

Öte yandan, "R" simgesinin eski Mısır'da hekimlik tanrısı olan "Ra" ile ilişkili olan Horus'un gözlerinden köken aldığını iddia eden yayınlar vardır (Şekil 1).



Şekil 1 : Eski Mısır'da, 22. Hanedanlığın krallarından Kral II. Şoşenk'in mumyasının üzerinde bulunan yedi adet kutsal simgeyi içeren bilezikte yer alan Koruyucu Tanrı Horus'un sol gözünün simgesi. (Lovure Müzesi, Paris)

Diğer bir ekol ise, "R" simgesinin Ra'dan geldiğini kabul etmekle birlikte, ona yapışık komponentin Yunanca "Ψ" harfi, yani antik Olimpos tanrıların en yücesi Zeus'un simgesinden geldiğini, dolayısıyla antik Yunan hekimlerinin kendi "auraları"nı güçlendirmek ve tedavilerinin gücüne tanrısal bir katkıda bulunmak amacıyla "R_Ψ" simgesini kullandıklarını belirtmektedir.

Hatta bu ekol, olaya Hipokrat'ı da katarak simgenin "H_RΨ" olmasının en doğrusu olduğunu, diğer bütün simgelerin ise bu kökenden geldiğini söylemektedir. Bu son haliyle "süperkripsiyon"un kastettiği oldukça genişlemekte ve "Tanrılar tanrısı Zeus'un emriyle Hipokrat'ın meslektaşısı olan benim reçetemi al !" anlamına gelmektedir.

2. İnskripsiyon: Bu bölüm eczacının hastaya vereceği ilacın adını, formülasyonunu, farmasötik şeklini belirtir. Örneğin,

Atropin sülfat ampul (0.25 mg/ml)

veya

Aspirin® tablet (500 mg) gibi.

3. Subskripsiyon: Bu bölüm hastaya verilecek toplam ilaç miktarını belirler.

Bu bölümde geleneksel olarak örneğin

D: I B

simgeleri kullanılır.

Burada kullanılan **D** (Fransızca Donne = İngilizce Dispense) Türkçe "ver" anlamına gelir. Daha sonra kullanılan simge (örneğin **I**, yani bir) Romen rakamıyla

yazılmış halde o müstahzardan kaç ünite verileceğini belirler. Daha sonra gelen **B** ise Fransızca "boite (=kutu)" kelimesinden gelmekte olup "reçetenin hekimin anadilinde yazılması" kuralının alenen ihlaline en güzel örneği teşkil eder.

Son zamanlarda Emekli Sandığı, Bağ Kur gibi resmi kurumlar, reçetelerde yapılabilecek olası tahrifatı engellemek için verilmesi istenen ünite miktarının el yazısı ile açıkça belirtilmesini şart koşmaktadırlar.

Son durumda örneğin dört kutu verilecek bir ilacın reçetesinin "subskripsiyon"u şu hale gelmiştir.

D: IV B (Dört)

4. İnstrüksiyon: Bu bölümde "ilacın nasıl kullanılacağına ilişkin ilacın ambalajının üzerine yazılması" açıklanır.

Bu işlem için **S** (signa = sign) "yaz-işaretle" simgesi kullanılır. Örneğin,

S: q.i.d.

yani günde dört kez.

Burada yaygın olarak 2x1 3x1 gibi simgeler kullanılmaktaysa da ya hekimliğin geleneklerine uygun olarak aşağıda örnekleri verilen kısaltmaların kullanılması (Şekil 2) ya da açıkça, yani Türkçe, kullanım şeklinin belirtilmesi tercih edilmelidir. Örneğin,

S: sabah ve akşam birer adet suyla yutulacak

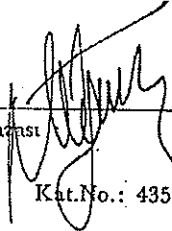
veya

S: Altı saatte bir adet çiğnenecek,

gibi.

Şekil 2: Reçetelerde kullanılan bazı Latince sözlükler ve bunların kısaltılmış şekilleri

ad lib.	ad libitum	arzu edildiği kadar	h.s.	hora somni	yatarken
p.o.	per os	ağızdan (oral)	ss.	semis	yarım
a.c.	ante cibos	yemeklerden önce	q.r.	quantum rectum	miktar doğrudur
p.c.	post cibos	yemeklerden sonra	s.o.s.	si opus sit	gerektiği zaman
b.i.d.	bis in die	günde 2 kez	gtt	gutta, guttae	damla, damlalar
t.i.d.	ter in die	günde 3 kez	no.	numerus	adet
q.i.d.	quater in die	günde 4 kez	q.s.	quantum satis	yeterli miktarda

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANELERİ		Adı : <i>Riştü Ömü</i>
R P		Protokol No. : <i>0000-00</i>
		Ankara : <i>11.15.1999</i>
		Tecrühis : <i>Konjonktivit</i>
<p><i>P. Getunisin Göz/tebrik damlası (% 0.3 lük)</i></p> <p><i>D: IB (Bir)</i></p> <p><i>P: Günde 6 (altı) kez açık gözle 2 (iki) karele damlatınız.</i></p>		
Doktorun Adı :	DÖKTÖR	İmzası 
Diploma No. :	<i>Oğuz Güç</i>	
Bölümü :	<i>Dip. No: 84-AA-108</i>	Kat.No.: 435304

Şekil 3 : Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde kullanılan matbu "Normal Reçete" örneği.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ Hastaneleri		Adı : <i>Herhanı Bey</i>
R P		Dosya No. : <i>9969999</i>
		Ankara : <i>26. Haziran 2000</i>
		Tecrühis : <i>Beşirliğin. Myokard. infarktüsü.</i>
<p><i>P. Isordil oral tablet (10mg) (50'lik kutu)</i></p> <p><i>D: III B (Üç)</i></p> <p><i>P: 6 saatte bir 3 tablet yutulacak.</i></p>		
<p><i>Hacettepe Ü. Tıp Fak. Hastanesinde verilen 26.6.2000 tarih ve 111111 sayılı Sağlık Kurulu raporu vardır.</i></p> <p><i>Myokard infarktüsü. Hastalığı ile ilgilidir ve hayatı önem arz eder.</i></p>		
Doktorun Adı :	<i>Doç. Dr. M. Gövür</i>	Diploma No. : <i>84-AA-108</i>
Kat. No. :	<i>435455</i>	

Şekil 5 : Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde kullanılan matbu "Sağlık Kurul Raporuna Eklenerek Reçete" örneği

Reçete Örnekleri

Bu bölümde (Şekil 3 - Şekil 14) hipotetik hastalara yazılmış olan bazı reçete örnekleri verilmektedir. Dikkat edilecek olursa kullanılan matbu reçete kağıtlarında şimdiye kadar anlatılmış olan kimi simgeler veya standartlar maalesef yer almamaktadır. Vurgulanması gereken nokta ise hekimin

"olabildiğince anlaşılabilir ve okunabilir bir el yazısı ile"

reçetesini yazmasının şart olduğudur.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANELERİ Yatan Hastalar İçin Reçete	
Hastanın Adı ve Soyadı : <i>Herhanı Bey</i>	Tarih : <i>26.6.2000</i>
Hastanın Kurumu : <i>Serbest Mestek</i>	Protokol No. : <i>999999</i>
Hastanın Memurluğu / Em. Sic. No. :	Tabibin Kurumu : <i>Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Yapın Bakım Servisi</i>
Karantina No. : <i>1234567</i>	Klinik : <i>Farmakoloji A.B.D.</i>
Oda No. : <i>000</i>	Klinik Sorumlusu : <i>Baştabip Bey</i>
Yatış Tarihi : <i>26.6.2000</i>	Dr. Dip. No. : <i>84 AA 108</i>
TESHİS : <i>Yılan Sokması</i>	Adı, Soyadı : <i>Dr. M. Gövür A.Ü.</i>
I L A C L A R	
<p><i>P: I. IPSEK EUROPE SERUM (5ml) (Polivitamin Sıfıf Anti-Yılan zehiri serumu)</i></p> <p><i>D: IB (Bir adet 5ml)</i></p> <p><i>S: Klorpirazinide BESREDECA testini tahriben ACİL şartlarda yutulacaktır.</i></p>	
Hastane Eczanesi Kagesi (Kendisi veya Benzeri yoktur	Başhekimin ONAYI
Eczane İmza ve Kaşesi	Reçete Tarihi : (TL :)
Kat. No : 435495	ASİL

Şekil 4 : Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde kullanılan matbu "Yatan Hastalar İçin Reçete" örneği

Sayı No. 14	T.C. EMERLİ SANDIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ	REÇETE	Tarih 26.6.2000
Hastanın adı soyadı Herhançioğlu Hay	Protokol no. 9999-999	Dr. Dip. No. adı soyadı (varsa kaşesi) Doç. B. M. Övüz GÜÇ	
Emeklilik sicil no. 34-000-12345	Sağlık kurumunun adı Hacettepe Ü. Tıp Fak. Hast	Tebhis Esansiyel Hipertansiyon	
GEREKLİ TEDAVİ, İLAÇ, PROTEZ VE YERLEŞTİRİLMİŞ ARAÇLARI			
<p>24</p> <p>2. İndanid kapsül (2.5mg)</p> <p>D: IB (Bir)</p> <p>S: Her sabah bir adet suyla yutulacak.</p>			
Sağlık kurumu müdürü, imza	Hastanın adı soyadı, imza		

Şekil 6 : "T.C. Emekli Sandığı - Emekli Memurlar için Reçete" örneği. Bu reçeteler matbu, kendinden bir adet karbon kopyalı olup, defter halinde hastalarda bulunmaktadır. Yazılan reçetelerin gerekli onaylarının yapılması gerekmektedir.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANELERİ		Adı : KBB Hastası
R P		Protokol No. : 00000...
		Ankara : 26.1.6.12000.
		Tebhis : Eüssemal otit
<p>Alüminyum Sulfat 3 gram</p> <p>Eau distillé 100 cc</p> <p>S: Oluşan solüsyon (%3'lük) tür. Zambaklı siyahı koyun ve Apnli ve az içilen kulapa içinde en az 4 kez bolca kullanılsın.</p>		
DOKTOR		
Doktorun Adı : M. Övüz Güç	Imzası : M. Övüz Güç	
Diploma No. : 84 AA 108	Dip. No: 84-AA-10	
Bölümü : Farmakoloji A.B.D	Kat.No.: 435301	

Şekil 8 : Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde dış kulak yolundaki ödemli gidermek amacıyla kullanılmakta olan "Burow Solüsyonu" majistral reçetesi örneği

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANELERİ		Adı : Herhançioğlu Serap
R P		Protokol No. : 9999
		Ankara : 26.1.6.12000.
		Tebhis : Pnörişis
<p>Huile de cade 3.6 gram</p> <p>Souffre précipité 3.6 gram</p> <p>Lalısılık asit 1.8 gram</p> <p>Vazelin / ad 30 gram</p> <p>S: Cıheli kremi + pembe lezyonlara içinde 2 kez (iki) hariçen kullanılsın.</p>		
DOKTOR		
Doktorun Adı : M. Övüz Güç	Imzası : M. Övüz Güç	
Diploma No. : 84 AA 108	Dip. No: 84-AA-108	
Bölümü : Farmakoloji A.B.D	Kat.No.: 435301	

Şekil 7 : Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde harici psöriasis tedavisinde kullanılmakta olan "Ardıç Katranı" majistral reçetesi örneği

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANELERİ		Adı : Herhançioğlu Gebe
R P		Protokol No. : 9999
		Ankara : 26.1.6.12000.
		Tebhis : Scabies
<p>Baume de Peru 6 gram</p> <p>Talk 7 gram</p> <p>Vazelin / ad 30 gram</p> <p>S: Kaşutlu yerlere içinde iki-üç kez hariçen sürülsün.</p>		
DOKTOR		
Doktorun Adı : M. Övüz Güç	Imzası : M. Övüz Güç	
Diploma No. : 84 AA 108	Dip. No: 84-AA-108	
Bölümü : Farmakoloji A.B.D	Kat.No.: 435301	

Şekil 9 : H.Ü. Hastanelerinde gebe ve bebeklerde harici olarak uyuz tedavisi amacıyla kullanılmakta olan antiinflamatuar ve antiparaziter "Baum de Peru" majistral reçetesi örneği.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
HASTANELERİ

Adı : Herhangi İv
Protokol No. : 9999
Ankara : 26.1.6.1960.
Teşhis : Biryönelme

R
P

Aluminyum asetat 545 cc
Glasiyel asetik asit 20 cc
Bonik asit 0.6 gram
Distile su (ad)1000 cc

S: 1/9 oranında silaştırıldıktan
sonra ıslak pansuman altında
yanaların üzerine hergün
uygulanır.

DOKTOR
Oğuz Güç
Doktorun Adı : M. Özgür Güç
Diploma No. : 84 AA 108
Bölümü : Farmakoloji A.B.D. Kat.No.: 435304

Şekil 10 : Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde sulantılı deri lezyonlarını kurutmak amacıyla yapılan ıslak pansumanda kullanılan "Burow Solüsyonu" majistral reçetesi örneği.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
HASTANELERİ

Adı : Yenidoğan
Protokol No. : 0000-2
Ankara : 26.1.6.1960.
Teşhis : Yenidoğanın
G(+)' konjonktiviti

R
P

Penisilin Kristalin Flakon
1.000.000 ünit
Eau distillée' 10 cc

S: Oluşum solüsyon (10000 ü/cc) dir.
Damlalıklı şişeye koyunuz
Günde 5 (beş) kez iltihaplı
göze iki damla damlatılır.

Doktorun Adı : M. Özgür Güç
Diploma No. : 84 AA 108
Bölümü : Farmakoloji A.B.D. Kat.No.: 435304

Şekil 12 : Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde bebeklerde Gram (+) pürülan konjonktivit tedavisinde kullanılan "Penisilin solüsyonu" majistral reçetesi örneği.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
HASTANELERİ

Adı : Herhangi İv
Protokol No. : 9999
Ankara : 26.1.6.1960.
Teşhis : Blefarit

R
P

Biborate de soude 3.5 gram
Eau distillée' 500 cc

S: Oluşum solüsyon (%0.7'lik tir)
Günde üç kez kirpikler
kırptıktan sonra silaştırıldıktan
sonra kullanılır.

DOKTOR
Oğuz Güç
Doktorun Adı : M. Özgür Güç
Diploma No. : 84 AA 108
Bölümü : Farmakoloji A.B.D. Kat.No.: 435304

Şekil 11 : Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde blefarite kirpik temizliği amacıyla kullanılan "Biboratlı Su" majistral reçetesi örneği.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
HASTANELERİ

Adı : Yenidoğan
Protokol No. : 0000-1
Ankara : 26.1.6.1960.
Teşhis : Yenidoğanın
Pürülan konjonktiviti

R
P

Sefazolin içeren (SEFAZOL) 1 gram flakon
Distile su 20 cc

S: Oluşum solüsyon (50 mg/cc) dir.
Damlalıklı şişeye koyunuz
Günde 5 (beş) kez iltihaplı
göze iki damla uygulanır

DOKTOR
Oğuz Güç
Doktorun Adı : M. Özgür Güç
Diploma No. : 84 AA 108
Bölümü : Farmakoloji A.B.D. Kat.No.: 435304

Şekil 13 : Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde bir yaşından küçük bebeklerde pürülan konjonktivit tedavisinde kullanılan "Sefalosporin Solüsyonu" majistral reçetesi örneği.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
HASTANELERİ

Adı : *Biryaban Büyük*
Protokol No. : *4444*
Ankara : *26.1.6.1986*
Teshis :

R
P

*Çocukta
Pürülan
Konjonktivit*

*Sefazolin içeren (SEFATOL) 1 gram flakon
Distile su 10 cc*

*S: Olusan solüsyon (100 mg/cc) dir.
Damlalıklı şişeye koyunuz.
Günde 5 (bes) kez iltihaplı göze
iki damla damlatınız.*

Doktorun Adı : *Doç. Dr. M. Gökçe*
Diploma No. : *44 AA / 08*
Bölümü : *Farmakoloji (A.B.D)*

Dr. Gökçe
No: 04-77-1986
Rüt.No.: 435304

Şekil 14 : Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde bir yaşından büyük çocuklarda pürülan konjonktivit tedavisinde kullanılan "Sefalosporin Solüsyonu" majistral reçetesi örneği.

Yeşil ve Kırmızı Reçeteler

Ülkemizde psikotrop ilaçları hastalarında kullanmak isteyen hekimler 2 Ocak 1986 tarihinden itibaren müstahzarlarını "Yeşil Reçete"ye yazmak zorundadırlar. Bu mecburiyetin dayandığı T.C. Sağlık Bakanlığı'nın genelgesi Şekil 15 te, yeşil reçeteye yazılması gereken ilaçların bir listesi Şekil 16 da verilmekte olup usulüne uygun doldurulmuş bir "yeşil reçete" örneği de Şekil 17 de verilmektedir.

Benzer şekilde, morfin türevi ve benzeri majör analjezikler ile bazı moleküller de 29 Mayıs 1985 tarihinden itibaren müstahzarlarını "Kırmızı Reçete"ye yazmak zorundadırlar. Bu mecburiyetin dayandığı T.C. Sağlık Bakanlığı'nın genelgesi Şekil 18 de,

PSİKOTROP İLAÇ REÇETELERİ HAKKINDA GENELGE*

Tarih: 2.1.1986

Sayı: 09/2677

1262 Sayılı İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Kanununun 1. Maddesi ve 6197 Sayılı Eczacılar ve Eczaneler Hakkındaki Kanunun 24. Maddesi gereğince ülkemizde satışı yapılan bütün ilaçlar reçeteye tabidir.

Tamimimiz eki listede de belirtilen müstahzarlar bağımlılık yapma özelliği ve suistimal riski olan psikotrop madde ihtiva ettikleri için reçeteleri eczanede alıkonması zorunlu olan ilaçlardır.

Sözkonusu bu ilaçlar 1.2.1986 tarihinden itibaren kopyalı, üç nüshalı, seri numaralı yeşil reçetelere yazılacaktır.

Bu konu ile ilgili olarak Maliye ve Gümrük Bakanlığı Muhasebe Genel Müdürlüğü'nün 1.4.1985 tarih ve 127/02-5/27722 Sayılı yazısı ile "Kontrol tabi ilaçlara mahsus reçetelerin 1 cildinin 2 bin TL karşılığında satılması ve sözkonusu reçeteleri satın alacak ilgililer tarafından ücretlerinin, Bütçe Gelirleri Hesabına "çeşitli gelir" olarak alınmak üzere Bakanlığımız birimlerinin bulunduğu yerlerdeki Defterdarlık Muhasebe Müdürlükleri ile ilçe Mal Müdürlüklerine yatırılması, alınacak ödeme belgesinin ibrazı üzerine reçetelerin ilgilere verilmesi uygun görülmüştür.

Reçetenin yetkili kurum veya kişiye verilmesinden sonra, seri numaraları Bakanlığımıza bildirilecektir. her ay sonu ilinizdeki eczanelerden gönderilen reçetelerin ilk nüshası, izleyen ayın 20'sine kadar Bakanlığa gönderilmelidir.

Reçeteler Sağlık ve Sosyal Yardım Müdürlüğünden ve Bakanlığımızdan temin edilebilecektir. Reçetelerin nasıl doldurulacağı ve reçetelere hangi psikotrop madde ve müstahzarların yazılacakları ektedir.

Daha önce bu konuda çıkmış olan tamimler yürürlükten kaldırılmıştır.

Konunun iliniz dahilindeki bütün sağlık kurum ve kuruluşları ile serbest tabip ve serbest eczacılara duyurulmasını önemle rica ederim.

Dr. Adil Olca
Müsteşar

Şekil 15 : T.C. Sağlık Bakanlığı'nca yayınlanan "Yeşil Reçete Genelgesi" 1 numaralı kaynağın 743. sayfasındaki metin kaynak alınmıştır.

"kırmızı reçete"ye yazılması gereken ilaçlar ile yazılabilecek maksimum dozların bir listesi Şekil 19 da verilmekte olup usulüne uygun doldurulmuş bir "kırmızı reçete" örneği de Şekil 20 de verilmektedir.

Ativan Tablet (lorazepam), Arkodin Tablet (kodein, dionin, fenobarbital), Adumbran Tablet (oksazepam), Algapahan Draje (dekspropoksifen), Althecodine Tablet (fenobarbital, kodein, dionin), Arkodin Şurup (kodein fosfat, efedrin hidroklorür, sodyum benzoat), Asekod Tablet (kodein fosfat, parasetamol), Aparkan Tablet (trihexifenidil), Anksen Kapsül (klorazepat), Akineton Ampul (biperiden hidroklorür), Akineton Tablet (biperiden hidroklorür), Apo-Alpraz Tablet (alprazolam), Balans Draje (fenobarbital), Bellacodin, Barbinal Ampul (fenobarbital), Benzokodin Tablet (kodein, efedrin hidroklorür), Cephthal Tablet (kodein fosfat, efedrin hidroklorür), Calminef Tablet, Calcidine Şurup (pentobarbital), Coderpin Tablet, Codenur Tablet (kodein, dionin, efetonin), Coveral Şurup (kodein fosfat), Corex Şurup (kodein fosfat), Cafegot PB Draje (butalbitol, kafein), Contramal Ampul, Kapsül, Damla, Süpozituar (tramadol hidroklorür), Dikosan Tablet (kodein, dionin), Dorfan CF Kapsül barbital), Kodis Tablet (kodein, dionin), Kodulumin Tablet (kodein, dionin, fenobarbital), Kodibeksin Tablet (fenobarbital, kodein, dionin), Kodineks Tablet (kodein, dionin), Kodipen Tablet (kodein, dionin, efedrin hidroklorür), Kodinal Tablet (kodein, Dover tozu), Kodion Tablet (kodein, dionin), Kodin Komprime (kodein, dionin, fenobarbital), Kodis Şurup (kodein fosfat, efedrin sülfat), Koludine Şurup (kodein fosfat, efedrin hidroklorür, sodyum benzoat), Koludine Tablet (kodein, dionin), Koden Tablet (kodein, efedrin hidroklorür), Ketalar Flakon (ketamin hidroklorür), Librium Draje, Ampul (klordiazepoksit), Lizan Kapsül (diazepam), Librizan Tablet (klordiazepoksit), Luminal Tablet (fenobarbital), Luminaletten Tablet (fenobarbital), Luminal Ampul (fenobarbital), Ludicodine Tablet (kodein, dionin), Ludionin Komprime (dionin, fenobarbital), Libertin Draje (klordiazepoksit), Libroksil Tablet (klordiazepoksit, amitriptilin), Lexotan Tablet (bromazepam), Ludicodine Şurup (kodein fosfat, efedrin hidroklorür), Magodon Tablet (nitrazepam), Meprol Tablet (meprobamat), Milltown Tablet (meprobamat), Minimal Tablet (fenobarbital), Meposedin Tablet (meprobamat), Mergal Draje (meprobamat, atropin sülfat, ergotamin tartarat), Metekodin Draje (kodein, dionin, fenobarbital, aminoprin), Malontin Tablet (klonazepam), Megrefor Komprime (fenfluramin), Nabacodin Tablet (kodein, dionin, fenobarbital), Neocodin Tablet (kodein, dionin), Neocodin Şurup (kodein, efedrin hidroklorür, dionin), Nobral Kapsül (medazepam), Nobrium Kapsül (medazepam), Nervium Tablet (diazepam), Nobraksin Draje (medazepam), Nembutal Kapsül, Ampul, Süspansiyon (nembutal), Nequadon Tablet (meprobamat), Neotiankil Tablet (meprobamat), Noludar Tablet (metiprion), Nevridine Tablet (veronal sodigue), Nucodin Komprime (kodein, dionin, fenobarbital, efedrin), Nörocac Kapsül

(dekstretorfan), Di-Co Tablet (kodein, dionin, fenobarbital), Defrol Tablet (dekspropoksifen), Doloksen Kapsül (dekspropoksifen), Dephedrine Şurup (kodein fosfat), Dionidin Komp. (kodein, dionin), Diocodine Tablet (kodein, dionin), Diazem Kapsül, Ampul (diazepam), Diapam Draje, Ampul (diazepam), Dormicum Ampul (midazolam), Diazepam Desitin Rektal Tüp (diazepam), Enobrin Kapsül (medazepam), Elibrin Draje (klordiazepoksit), Ekivan Draje (klordiazepoksit), Equanil Tablet (meprobamat), Efetal Tablet (kodein, fenobarbital, efedrin hidroklorür), Efeke Şurup (kodein fosfat, efedrin hidroklorür), Efizep Tablet (klonazepam), Fenokodin Tablet (kodein, dionin), Firisium Tablet (klobazam), Gayakodin Şurup (kodein fosfat), Halcion Tablet (triazolam), Hypnomidate Ampul (etomidat), İpnozem Tablet (nitrazepam), İmovane Tablet (zopiklon), Jucodine Draje (kodein, dionin), Jucodine F Draje (kodein fosfat), Klidrax Draje (medazepam), Kodilin Tablet (kodein, dionin, fenobarbital), Öpidrin Tablet (kodein, dionin, efedrin hidroklorür), Opokodin Tablet (kodein, Dover tozu, fenobarbital), Obetrol Tablet (fenfluramin), Ospasmit Tablet (fenobarbital, efedrin hidroklorür), Preveral Şurup (dekspropoksifen), Ponderal Tablet (fenfluramin), Para-Sanol Tablet (meprobamat), Phenobarbital Tablet (fenobarbital), Pektosedil Tablet (kodein, dionin, fenobarbital), Phenobarbitalum Tablet (fenobarbital), Pektoral Şurup (kodein, gliseril gayakolat), Pleuron Şurup (kodein fosfat, sodyum benzoat), Pecute Şurup (kodein fosfat, gliseril gayakolat), Pental Ampul (tiopental), Pentotal Ampul (tiopental), Peracon Damla, Şurup, Draje (izoaminil siklamat), Romilar Draje, Damla, Şurup (dekspropoksifen), Radyocodin Tablet (kodein), Rivotril Damla, Ampul, Tablet (klonazepam), Riedex Şurup (dekspropoksifen, klorfeniramin maleat), Ris-Tussin Tablet, Şurup (dekspropoksifen, klorfeniramin maleat, gliseril gayakolat), Remin Film Tablet (zolpidem hemitarat) Serepax Tablet (oksazepam), Secobarbital Sert Kapsül (sekobarbital), Sintown Tablet (meprobamat), Sedeks B Şurup (kodein fosfat), Secodin Şurup (kodein fosfat, efedrin hidroklorür), Stilnox Film Tablet (zolpidem, hemitarat), Syracol Şurup (kodein fosfat, sodyum benzoat, efedrin), Tranquilin Tablet (meprobamat), Tranxilene Kapsül (klorazepat dipotasyum), Tukaflin Draje (izoaminil sitrat), Tosirol Tablet (kodein, dionin, fenobarbital), Tucodil Tablet (kodein, dionin, fenobarbital), Tiocodin Tablet (kodein, dionin, fenobarbital), Tiocodil Tablet, Tranko-Adamon Draje (meprobamat), Tusso Şurup B (kodein fosfat, efedrin hidroklorür, potasyum sülfogayakolat), Valibrin Kapsül (diazepam), Valium Süspansiyon, Tablet, Ampul (diazepam), Volpan Kompoze Tablet (kodein fosfat, parasetamol, kafein), Xanax Tablet (alprazolam), Zepam Tablet (diazepam)

Şekil 16 : Yeşil reçeteye yazılması gereken ilaçlar listesi. Bu liste zamanla değişmekte olup bazı preparatlar günümüzde üretilmemektedir. BNF/TİK - Türkiye İlaç Kılavuzu-1999 Formülleri sayfa 7-8'deki metin kaynak alınmıştır.

KONTROLE TABİ İLAÇLARA MAHSUS REÇETE		№ 4642	
Seri : Dn			
Hastanın Adı ve Soyadı Herhançî Bey Birinci Sok. İkinci Blok Üçüncü Daire, Biryer 0123		Tarih ve Protokol No. 26.6.2000 / 12345678	
Sig. veya Em. Sicil No. T.C. Em. Sıv. 34-000-12345		Dr. Adı ve Soyadı M. ÖZÜZ ÖZÇ	
Kurumu : Sağlık Bakanlığı Numara 1.		Kurumu : Hacettepe Univ. Tıp Fak. Hast.	
Diploma No. 86 AA 108			
İLAÇLAR			
Ry I. Diazem kapsül (2 mg) 25'lik kutu			
D: IB (bir)			
S: Günde 2 (iki) kez 1 (bir) kapsül yazılacak (12 saat ara ile)			
Veriliş Tarihi : 27 Haziran 2000			
Verilen İlaç Miktarı : Soltor 15 kpti (iki) 2 mg kapsül içeren diazem hastahazıranından 412 kes (25) kapsül içeren bir kutu			
Eczanenin ve Eczacıların Adı Adresi : Herhançî Eczacı, Herhançî Eczanesi, Biryer.			
Kont. No 00000/00000		İmza : ÖZÜZ ÖZÇ	

Şekil 17 : Bir adet "yeşil reçete" örneği

KONTROLE TABİ UYUŞTURUCU MADDE VE MÜSTAHZARLARIN REÇETELERİ HAKKINDA GENELGE*

Tarih: 29.5.1985

Sayı: 5768

1961 Uluslararası Tek Sözleşmesi 30. maddesi 2. fırası gereğince tamimiz eki listede yer alan uyuşturucu madde ve müstahzarları kendinden kopyalı seri numaralı 3 nüsha reçeteye yazılacaktır.

Halen 14.3.1956 tarih ve 3493 Sayılı Tamkim gereğince dip koçanlı reçeteler kullanılmaktadır. Daha önce ilinize gönderilmiş bulunan uyuşturucu madde ve müstahzarlara mahsus yeni reçeteler 1.6.1985 tarihinden itibaren eski dip koçanlı reçeteler ile birlikte 1.8.1985 tarihine kadar kullanılacak, bu tarihten sonra sadece yeni gönderilen kendinden kopyalı, seri numaralı, 3 nüshalı kırmızı renkli reçeteler kullanılacaktır.

Bu konu ile ilgili olarak Maliye ve Gümrük Bakanlığı Muhasebe Genel Müdürlüğü'nün 1.4.1985 tarih ve 127/02-5/27722 Sayılı yazısı ile "Kontrola tabi ilaçlara mahsus reçetelerin bir cildinin 2 bin TL karşılığında satılması ve söz konusu reçetelerin satın alacak ilgililer tarafından ücretlerinin bütçe gelirleri hesabına "Çeşitli gelir" olarak alınmak üzere, Bakanlığımız birimlerinin bulunduğu yerlerdeki Defterdarlık Muhasebe Müdürlükleri ile ilçe Mal Müdürlüklerine yatırılması alınacak ödeme belgesinin ibrazı üzerine reçetelerin ilgililere verilmesi uygun görülmüştür.

Reçetenin yetkili kurum veya kişiye verilmesinden sonra, seri numaraları Bakanlığımıza bildirilecektir. Her ay sonu ilinizdeki eczanelerden gönderilen reçetelerin ilk nüshası, izleyen ayın 20'sine kadar Bakanlığa gönderilmelidir.

Reçeteler Sağlık ve Sosyal Yardım Müdürlüğünden ve Bakanlığımızdan temin edilebilecektir. Reçetelerin nasıl doldurulacağı ve reçetelere hangi uyuşturucu madde ve müstahzarların yazılacakları ektedir.

Daha önce bu konuda çıkmış olan tamimler yürürlükten kaldırılmıştır. Konunun iliniz dahilindeki bütün sağlık kurum ve kuruluşları ile serbest tabip ve serbest eczacılara duyurulmasını önemle rica ederim.

Prof. Dr. Yunus Müftü
Müsteşar

Şekil 18 : T.C. Sağlık Bakanlığı'nca yayınlanan "Kırmızı Reçete Genelgesi". 1 numaralı kaynağın 742. sayfasındaki metin kaynak alınmıştır.

Aldolan Ampul (petidin [mepredin]), Basta Ampul (pentazosin laktat), Dolantin Ampul, Tablet, Süpozituar (petidin), Fentanyl Ampul (fentanil), Morfin Ampul (morfin hidroklorür), M-Esion Mikropellet Kapsül (morfin sülfat), M.S.T. Continus Tablet (morfin sülfat), Rapifen Ampul (alfentanil), Ritalin Tablet, Ampul (metilfenidat), Rohypnol Ampul, Tablet (flunitrazepam), Redalfa Ampul, Sosegon Ampul, Tablet (pentazosin), Opyum Tozu (morfin, kodein), Opyum Tentürü (morfin, kodein), Tıbbi Afyon (morfin, kodein), Sufenta Ampul (sufentanil), Temgesic Ampul, Sublingual Tablet (buprenorfin), Vental Retard Tablet (morfin hidroklorür), Fentanyl Citrate Ampul, Flakon (fentanil)

İLACIN ADI	REÇETEDeki MAKSİMUM MİKTAR (MİLGİRAM)	KAÇ GÜNDEN ÖNCE TEKRAR YAZILAMAYACAĞI*
Morfin Sülfat (Oral)	2700	10
Morfin Hidroklorür (Parenteral)	300	5
Petidin Hidroklorür (Oral)	6000	10
Petidin Hidroklorür (Parenteral)	1500	5
Kodein (Oral)	1000	10
Kodein Fosfat (1/2. H ₂ O)	1400	10

*Tolerans gelişmesi, ağrının şiddetlenmesi ve benzeri nedenlerle hasta bir reçetede ilacı daha erken bitirirse, gerekçeli bir raporla süre kısaltılabilir. Terminal kanser ağrısı dışında kalan kronik ağrı durumlarda opioid analjezikler tavsiye edilmediğinden, bu hüküm kanserli hastalar için konulmuştur.

Şekil 19 : Kırmızı reçeteye yazılması gereken ilaçlar listesi. Bu liste zamanla değişmekte olup bazı preparatlar günümüzde üretilmemektedir. BNF/TİK-Türkiye İlaç Kılavuzu 1999 Formülleri Sayfa 7'deki metin kaynak alınmıştır.

KONTROLLE YAKI İLAÇLARA MAHSUS REÇETE		No: 1079	
Hasta İsmi ve Yaşı: <i>Herhanı Bayan</i>		Tarih ve Protokol No: <i>26.6.2000 / Muayene oldu</i>	
Adres: <i>Bir sokaklı İkinci Apt. 3/4, Birleşe, Biril</i>		Dr. İsmi ve Soyadı: <i>U. ÖZÜZ ÖZÜ</i>	
Ev hanımı		Formülasyon: <i>Serbest Heliol, Adren VAL</i>	
Ev hanımı		Formülasyon: <i>84 AA 108</i>	
İLAÇLAR			
<p><i>R</i> I. MST Continus tablet (30mg) Morfın sülfat (0,025 mg) tablet D: II B (iki adet on başlıklı kutu) S: Günde en çok iki (2) kez, (12 saatte bir) Hastanın ağrısına bağlı olarak en çok dört tablet kullanılabilir</p>			
Harici Veriler, Tarih: <i>27 Haziran 2000</i>			
<p>• Soluk miktarı: $30 \text{ mg} \times 30 \text{ tül} = 900 \text{ mg}$ TOTAL • Yarılabilecek maksimum miktar = 2700 mg En erken 10 (on) gün sonra telim-bazabilir</p>			
Eczacı Adı: <i>Herhanı Eczacı, Herhanı Eczacı, Biril, Birleşe</i>			
Kontrollü Eczacı No: <i>00000/0000</i>		Eczacı Adı: <i>Serapay Bey</i>	

Şekil 20 : Bir adet "Kırmızı Reçete" örneği.

TEŞEKKÜR

Bu yazının hazırlanması sırasında doğrudan ve dolaylı olarak yardımlarını gördüğüm Doç. Dr. Sedef Şahin, Doç. Dr. Şefik Hoşal, Doç. Dr. Cumhuri Şener ve Doç. Dr. Nuri Kalyoncu'ya teşekkürü bir borç bilirim.

KAYNAKLAR

1. Abacıoğlu N. Farma List. Türkiye Tıbbi İlaç Rehberi. Farma Tıp Yayıncılık, Ankara, 1997.
2. Çelik S. Reçete ve Uygun İlaç Tedavisi In: Farmakoloji Ders Kitabı. Türk Farmakoloji Derneği Yayını, Bökesoy A, Çakıcı İ, Mellî M. (eds). Gazi Kitabevi, Ankara 2000:648 - 54.
3. Kayaalp SO. Reçete Yazma. In: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Kayaalp SO. (ed) Hacettepe - Taş Kitabevi, Ankara 2000: 165-171.
4. BNF/TK Türkiye İlaç Kılavuzu. 2001 Formüleri. İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası Yayını. Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş., İstanbul, 2001.

Akut bakteriyel menenjit

Dr. Ömrüm Uzun

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

Akut bakteriyel menenjit (ABM), dünya çapında önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Solunum yolu enfeksiyonları ve üriner sistem enfeksiyonları kadar sık rastlanmamakla birlikte günümüzde hala çocuklar ve erişkinler ABM nedeniyle ölmekte veya kalıcı nörolojik hasarlarla yaşamlarını sürdürmektedir. Günümüzde gram-pozitif ve gram-negatif bakterilerdeki direnç durumu, öte yandan bu hastalığın büyük ölçüde önlenabilir olması, patogenezin daha iyi aydınlatılması, farmakokinetik ve farmakodinamik arasındaki etkileşimin anlaşılması, ve kötü prognoz taşıyan hastaların belirlenmesi ABM tanısı ve tedavi pratiğini etkileyen önemli gelişmelerdir.

EPIDEMİYOLOJİ ve ETYOLOJİ:

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1978-1981 yılları arasında 27 eyalette yapılan bir araştırmada bakteriyel menenjitin yıllık atak hızının 100.000 kişide 3.0 olduğu saptanmıştır. Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis ve Streptococcus pneumoniae olguların %80'ini oluşturmuştur. Ancak son 15 yıl içinde bakteriyel menenjitin epidemiyolojisinde büyük değişiklikler meydana gelmiştir. 1995 yılında yapılan bir başka çalışmada bakteriyel menenjit insidansında dramatik bir düşüş olduğu izlenmiştir (Tablo 1). Bu düşüşün en önemli nedeni, Finlandiya, İzlanda, Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, İsveç, Danimarka, Norveç, Hollanda, İngiltere, Fransa, Almanya, Uruguay, Şili ve Gambia gibi ülkelerde konjugat Haemophilus influenzae tip b (Hib) aşısının rutin bebek aşılama programına girilmiş olmasıdır. Hib aşılamasından sonra bu ülkelerde bakteriyel menenjit insidansı yarı yarıya azalmıştır. Aşılanmanın bir diğer etkisi, olguların yaş dağılımında izlenmiştir. Hib aşılamasından önce olguların üçte-ikisi ilk 5 yaş içinde görülürken (tepe insidans 6.-8. aylar) artık çoğunluğu erişkin yaş grubunda gelişmektedir.

Sosyoekonomik koşulların menenjit insidansı üzerine etkisi iyi bilinmektedir. Yoksulluk, kalabalık

Tablo 1: Amerika Birleşik Devletleri'nde 1986 ve 1995 yıllarında bakteriyel menenjit insidansı.

Patojen	100.000'de olgu sayısı		
	1986	1995	% değişiklik
Haemophilus influenzae	2.9	0.2	-%94
-Streptococcus pneumoniae	1.1	1.1	+ %4
Neisseria meningitidis	0.9	0.6	-%33

(9 ve 11 no.lu kaynaklardan alınmıştır).

yaşam, sağlık hizmetlerine ulaşmadaki güçlük ve ebeveynlerin düşük eğitim düzeyi, menenjit insidansını arttıran faktörlerdir.

Son 15 yılda ABM epidemiyolojisindeki bir diğer önemli değişiklik adolesan ve genç erişkin yaş grubunda meningokokkal menenjit vakalarındaki kümeleşmedir. "Kümeleşme", zaman aralığı ve mesafe olarak, gözlem altındaki popülasyon veya grupta beklenenden daha yakın olan iki veya daha fazla olgunun bulunması (örneğin bir okulda aynı serogruptan birkaç olgu) şeklinde tanımlanabilir. "Epidemi" ise yakın kişisel temas veya ortak bir zeminde maruziyet gibi bir ilişki olmaksızın olgu sayısında artış olmasıdır. Kümeleşmelerin büyük kısmı lise düzeyinde ve çoğunlukla serogrup C ile gelişmiştir. Kümeleşmelerin saptandığı ülkelerde daha önceden predomınan olan serogrup B'dir. Yeni kazanılan bir serotip ile invaziv hastalık riskinin artması, bu suşa karşı bakterisidal antikorların bulunmaması ile açıklanabilir. Hastalık prevalansının adolesan ve genç erişkinlerde en yüksek olması ise bu yaş gruplarında meningokok taşıyıcılığının sıklığı ile ilişkilidir.

Son yıllarda yapılan olgu-kontrollü araştırmalarda sigara içilmesi ile menenjit riskinin 2-4 kat arttığı saptanmıştır. Sigara içenlerde pnömokok, meningokok ve Hib taşıyıcılığı daha sık, sonuçta yakın temaslılara bu bakterilerin bulaşma riski daha yüksektir. Ancak sigara içilmesinin bu bakterilerin bulaşma riskini arttırarak mı, yoksa mukoza hasarı

yoluyla doku invazyonunu kolaylaştırarak mı menenjit riskini arttırdığı açık değildir. En azından, sigaranın çocuklar üzerindeki etkisi konusunda ebeveynler uyarılırken bu noktaya da dikkat çekmek gerekir.

ABM'in etyolojisinde rol oynayan bakterilerin dağılımı coğrafik bölgeye, yaşa ve alta yatan hastalığa göre değişir (Tablo 2 ve 3).

Tablo 2: Çeşitli ülkelerde ABM etyolojisi.

Organizma	Toplam olguların yüzdesi (%)				
	Amerika Birleşik Devletleri (1962-1988)	İzlanda (1975-1994)	İngiltere (1980-1984)	Dekar. Senegal (1970-1979)	Salvador, Brezilya (1973-1982)
Haemophilus influenzae	4	5	29	20	23
Neisseria meningitidis	14	56	25	11	22
Streptococcus pneumoniae	38	20	20	29	17
Streptococcus agalactiae	—	—	7	4	—
Listeria monocytogenes	11	6	2	<0.5	—
Diğer	20	—	16	9	20
Bilinmeyen	13	8	—	26	18

(10 no.lu kaynaktan alınmıştır)

Tablo 3: Predispozan faktöre göre ABM etkenleri ve empirik tedavi

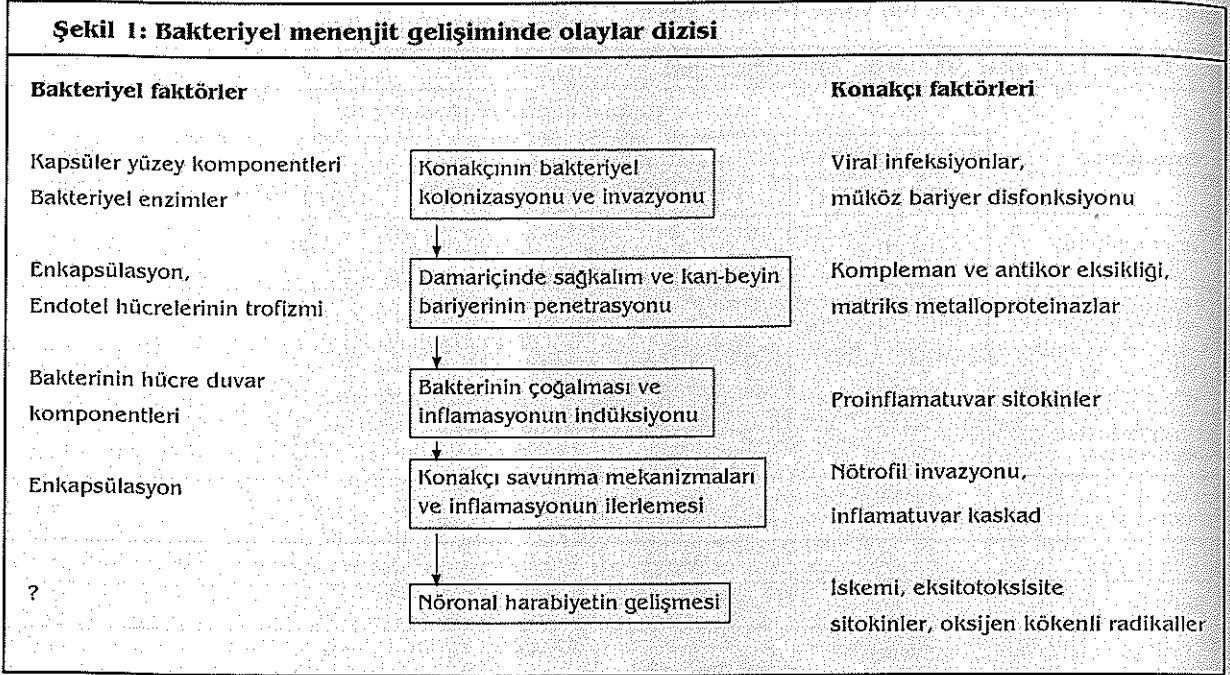
Predispozan faktör	Sık rastlanan patojenler	Empirik antibiyotikler
Yaş		
0 - 4 hafta	S. agalactiae, E. coli, L. monocytogenes, K. pneumoniae, Enterococcus sp. Salmonella sp.	Ampisilin + sefotaksim veya seftriakson
4 - 12 hafta	S. agalactiae, E. coli, L. monocytogenes, H. influenzae, S. pneumoniae, N. meningitidis	Ampisilin + sefotaksim veya seftriakson
3 ay - 18 yaş	H. influenzae, N. meningitidis, S. pneumoniae	Sefotaksim veya seftriakson
18 - 50 yaş	S. pneumoniae, N. meningitidis	Sefotaksim veya seftriakson
> 50 yaş	S. pneumoniae, N. meningitidis, L. monocytogenes, aerobik gram - negatif basiller	Ampisilin + sefotaksim veya seftriakson
İmmüno-kompromize konakçı	S. pneumoniae, N. meningitidis, L. monocytogenes, aerobik gram-negatif basiller (P. aeruginosa dahil)	Ampisilin + seftazidim (± aminoglikozid)
Kafa kaidesi kırığı	S. pneumoniae, H. influenzae, A grubu beta-hemolitik streptokoklar	Sefotaksim veya seftriakson
Kafa travması, nöroşirürji sonrası	S. aureus, S. epidermidis, aerobik gram-negatif basiller (P. aeruginosa dahil)	Nafsilin veya vankomisin + seftazidim (± aminoglikozid)
Serebrospinal şant	S. epidermidis, S. aureus, aerobik gram-negatif basiller (P. aeruginosa dahil), Propionibacterium acnes	Nafsilin veya vankomisin + (seftazidim (± aminoglikozid)

(10 no.lu kaynaktan alınmıştır)

PATOGENEZ:

ABM patogenezi son yıllarda oldukça iyi aydınlatılmıştır (Şekil 1). Menenjit etkenlerinin çoğu kişiden kişiye solunum yoluyla bulaşır. Bu mikroorganizmalar, polisakarid yapısındaki kapsül,

hücreleri, perisit kökenli bazal membran, astrositik ve mikroglyal prosesler arasında sıkı bileşkeler söz konusudur. Menenjit etkeni bakteriler koroid pleksus ve serebral kapiller endotel hücreleri üzerindeki reseptörlere yapışır; daha sonra transsellüler,

Şekil 1: Bakteriyel menenjit gelişiminde olaylar dizisi

fimbria veya pili ve bakteriyel enzimlerin yardımıyla siliasız nazofarinks epiteline yapışır ve kolonizasyon meydana gelir. Konakçı mukoza bütünlüğünün viral infeksiyonlarla bozulması sonucu invaziv hastalık riski artar. ABM etkenleri olan *H. influenzae*, *S. pneumoniae* ve *N. meningitidis* IgA1'i menteşe bölgesinden parçalayan metalloproteinaz enzimleriyle bu önemli savunma elemanını ortadan kaldırır.

Mukozada kolonizasyon ve invazyonun ikinci adımı kan dolaşımıdır. Kan dolaşımına geçen bakteriyi dolaşımdaki antikorlara, kompleman ile gelişen öldürmeye ve nötrofil fagositozuna karşı koruyan temel mekanizma kapsüldür. Antikapsüler antikorlar, opsonizasyonla bakterinin ortadan kaldırılmasını sağlar. Spesifik antikapsüler antikor yokluğunda alternatif kompleman sistemi konakçı savunmasını üstlenir. Orak hücre anemili veya splenektomili bireylerde alternatif kompleman sistemi bozulacağından dolayı *N. meningitidis* ile invaziv infeksiyon riski yüksektir.

Üçüncü aşama mikroorganizmanın kan-beyin bariyerini aşmasıdır. Kan-beyin bariyeri, makromoleküllerin, hücrelerin ve patojenlerin girişini engelleyerek homeostaz görevini görür. Anatomik olarak koroid pleksus, araknoid membran ve serebral kapiller endotelinden meydana gelir. Endotel

parasellüler yolla veya lökositleri invaze ederek diapedez sırasında subaraknoid boşluğa ulaşır. Bir kez subaraknoid boşluğa ulaştıktan sonra bakterinin çoğalmasını engelleyen nötrofil, plazma hücresi, kompleman komponentleri ve immunoglobulinleri olmadığından dolayı kolaylıkla çoğalır, otoliz ile açığa çıkan lipopolisakarid, teikoik asit ve peptidoglikanlar inflamatuvar sitokinlerin (tümör nekroz faktörü, interlökin-1, IL-6, IL-8, IL-10) salıverilmesini tetikler. Sitokin ve kemokinlere yanıt olarak nötrofillerin serebrospinal sıvıya geçişi başlar. Nötrofil göçü infeksiyonu sınırlandırma amacını gütsen de menenjitte beyin ödeminin artışı, serebral kan akımının bozulması nedeniyle istenmeyen sonuçları doğurur.

KLİNİK BELİRTİLER:

ABM'in belirti ve bulguları hastanın yaşına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Çocukların %75'inde üst solunum yolu infeksiyonunu düşündüren bir hikaye mevcuttur. Hastaların %85'inden çoğunda ateş saptanır. Ateş erişkinlerde çocuklara göre daha siktir. İştahsızlık, bulantı ve kusma yaştan bağımsız sık rastlanan yakınmalardır. Büyük çocuklar ve erişkinler, başağrısı, fotofobi, ense ve sırt ağrısı gibi santral sinir sistemiyle daha doğrudan ilişkili

belirtilerden yakınabilir. Buna karşılık, konvülsiyonlar çocuklarda erişkinlere göre daha sıktır (%20-30'a karşılık %0-12).

Fizik incelemede bilinç durumu değişkenlik gösterir. Çocuklarda letarji veya huzursuzluk saptanabilir. Ense sertliği çocuklarda %60-80, erişkinlerde ise %90'ın üzerinde mevcuttur. Kernig ve Brudzinski belirtileri meningeal irritasyonun göstergesidir, ama yokluğu menenjitte ekarte ettirmez. Bebekte fontanel bombeliği intrakranial basınç artışının yanısıra menenjit dışı ateşli hastalıklarda da izlenebilir. Meningokokkal menenjitli erişkinlerin yarısından çoğunda peteşi ve purpuralar saptanır, ancak meningokoklar dışında S. pneumoniae ve Hib ile de aynı bulgular gelişebilir.

Hastaneye başvuru sırasında saptanabilen fokal nörolojik belirti ve bulgular artan kafa içi basıncı veya kan akımı bozukluğuna bağlı infarktlarla açıklanabilir. Özellikle altıncı sinir paralizişi kafa içi basınç artışının bir göstergesidir. Hemiparezi ise serebral vasküler dolaşımında tıkanıklık anlamına gelir. Görme alanı defektleri, oksipital loblarda kan akımının değişmesinin sonucudur. Papilödem venöz sinüs trombozu, beyin absesi, serebrospinal sıvı (BOS) akımında tıkanıklık veya subdural ampiyem gibi bir komplikasyon geliştiğinin habercisidir.

Ateş ve bilinç bozukluğu olan bir hastada diabetes mellitus, alkolizm, BOS sızıntısı (otore veya rinore) veya yakın zamanda bir nöroşirürji ameliyatı geçirmiş olma gibi bir faktör de varsa menenjit tanısı mutlaka akla getirilmelidir.

TANI VE PROGNOZ:

Genel kural olarak, bakteriyel menenjit şüphesi varsa hemen lomber ponksiyon yapılmalıdır. Özellikle intrakranial basınç artışı veya papilödem olan bir hastada herniasyon riski nedeniyle lomber ponksiyonun ne zaman yapılması gerektiği açık değildir. Intrakranial bir kitle lezyonu şüphesi veya

papilödem varsa lomber ponksiyon öncesi görüntüleme tetkikine başvurmak gerekir. Bu durumda antibiyotik tedavisini geciktirmemek için kan kültürleri alınmalı ve tetkik öncesi hasta menenjit kabul edilerek uygun antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.

Bilgisayarlı tomografi veya manyetik görüntüleme indikasyonları, fokal nörolojik bulgular, uygun tedaviye karşın BOS kültürlerinin pozitif devam etmesi, 10 günden uzun süreli uygun tedaviye karşın BOS'da polimorfonükleer lökosit yüzdesinin (%30-40) yüksek sebat etmesidir. Rekürren menenjitli hastalarda koronal ince kesitli bilgisayarlı tomografi ile anatomik defekt araştırılmalıdır.

ABM'in laboratuvar tanısı, BOS morfolojik ve kimyasal incelemesinin yanısıra kan ve serebrospinal sıvı kültürleriyle konur (Tablo 4). Hemen hemen bütün olgularda açılış basıncı yüksektir. Tedavi edilmemiş hastada lökosit sayısı 1000-5000/mm³ civarındadır ve çoğunluğunu polimorfonükleer hücreler oluşturur. Yenidoğan menenjitlerinde ve Listeria menenjitinde lenfosit hakimiyeti görülür. BOS'da bakteri sayısının yüksek olmasına karşın çok az sayıda lökosit saptanması kötü prognozun işaretidir. Bu nedenle BOS'da lökosit olmasa bile gram boyası rutin yapılmalıdır.

Hastaların %60'ında BOS glukoza 40 mg/dl'nin ve serum glukozuna oranı 0.31'in altındadır. Kan-beyin bariyerinin bozulmasından dolayı BOS proteini yüksektir. Ancak menenjitin başlangıç döneminde, yenidoğan menenjitinde ve ağır immünkompromize hastalarda BOS'da lökosit sayısı ve protein düzeyi normaldir. Retrospektif bir çalışmada, 34 mg/dl'nin altında BOS glukozu, 0.23'ün altında kan glukozuna oranı, 220 mg/dl'nin üzerinde protein düzeyi, 2000/mm³'den yüksek lökosit sayısı ve 1180/mm³'den yüksek polimorfonükleer lökosit sayısı parametrelerinin herbirinin ABM'i viral menenjitte %99 kesinlikle ayırt ettiren değişkenler olduğu gösterilmiştir.

Tablo 4: Bakteriyel menenjitli hastada tipik BOS bulguları

BOS parametresi	Tipik bulgular
Açılış basıncı	>180 mmHg
Lökosit sayısı	1000-5000/mm ³ (sınırlar <100 - > 10.000)
Nötrofil yüzdesi	≥ %80
Protein	100 - 500 mg/dl
Glukoz	≤ 40 mg/dl
Laktat	≥ 35 mg/dl
Gram boyası	%60 - 90 pozitif
Kültür	%70 - 85 pozitif
Limulus lizat	Gram - negatif menenjitte pozitif
Bakteriyel antijen saptanması	%50 - 100 pozitif
PCR	Umut verici

(10 no.lu kaynaktan alınmıştır)

Gram boyası, menenjitte şüphelenilen bir hastada ilk değerlendirmede yapılan hızlı ve çok yararlı bir incelemedir. Yayımda mikroorganizma görülme oranı bakterinin BOS konsantrasyonu ve bakterinin türüyle ilişkilidir. Gram boyası, ABM etkeni *S. pneumoniae* ise %90, *H. influenzae* ise %86, *N. meningitidis* ise %75, gram-negatif aerobik basiller ise sadece %50 oranında pozitifdir. Önceden antibiyotik tedavisinin gram boyasının pozitiflik oranını düşürüp düşürmediği tartışmalıdır. Alınan örneğin sitosantrifügasyonu yaymada mikroorganizma görülme oranını artırır. Öte yandan, kişinin yanlış yorumu ve boya malzemelerinin kontaminasyonu yalancı pozitif sonuçlar da almak mümkündür.

ABM'de kesin etyolojik tanı etkenin kültürde üretilmesiyle konur. Kan kültürleri mutlaka alınmalıdır, bazen BOS kültürü negatif olduğu halde bakteri kandan izole edilebilir. BOS kültürlerinin en uygun ekim yöntemleri uzun süre tartışılmıştır.

Standard yaklaşım %5'lik koyun kanlı agar, zenginleştirilmiş çukolata agar ve zenginleştirilmiş sıvı besiyerine ekimdir. Etkenin sadece sıvı besiyerinden izole edildiği ve agar plaklarında üreme olmadığı durumlarda izole edilen bu bakterinin gerçek patojen olma olasılığı düşüktür. Sıvı besiyerine ekim, yabancı cisim varlığında, anatomik bir defekt söz konusu ise ve anaeroblar gibi olağandışı organizmalardan şüpheleniliyorsa kullanılmalıdır.

Hib'e bağlı invaziv infeksiyonlarda gözlemlenen hızlı düşüş, BOS veya diğer vücut sıvılarında antijen saptanmasına yönelik tetkiklerin tekrar sorgulanmasına neden olmuştur. Pozitif bir sonuç tedaviyi nadiren değiştirmektedir. Ayrıca yalancı pozitif sonuçlar da elde edilmektedir. Bu testlerin gram yayması negatif olan ve ilk 48 saat içinde BOS kültürlerinde üreme olmayan hastalarda kullanılması önerilmektedir. Bu hastaların büyük bir kısmı tanı öncesi antibiyotik kullananlardır.

Tablo 5: Bakteriyel menenjitte prognozu etkileyen faktörler

Yazar	Yıl	Organizma	Yaş	Başvuruda veya hastanede saptanan faktör	Sonuç
Durand ve ark	1993	Hepsi	Erişkin	Yaş > 60 Mental küntlük İlk 24 saat içinde kovülziyonlar	↑ mortalite ↑ mortalite ↑ mortalite
Kaplan ve ark	1986	Hib	Çocuk	Başvuru öncesi hastalığın süresi	↑ sağrlık
Wald ve ark	1995	Hepsi	Çocuk	BOS glukoza ↓	↑ işitme kaybı
Kornelisse ve ark	1995	<i>S. pneumoniae</i>	Çocuk	Başvuruda şok BOS lökosit <1000/m ³ BOS glukoza <0.6 mmol/L Koma Solunum zorluğu Şok Periferik lökosit ≤5000/m ³ Serum sodyum <135 mEq/mm ³ BOS protein >250 mg/dl	↑ sekel ↑ sekel ↑ sekel ↑ mortalite ↑ mortalite ↑ mortalite ↑ mortalite ↑ mortalite
Arditti ve ark	1998	<i>S. pneumoniae</i>	Çocuk	Koma Şok Başvurudan en erken 72 saat sonra konvülziyon BOS glukoza <20 mg/dl	↑ mortalite ↑ mortalite ↑ nörolojik sekel ↑ işitme kaybı
Lebel ve ark	1998	Hepsi	Çocuk	Düşük BOS glukoza	↑ işitme kaybı
Richardson ve ark	1997	Hepsi	Çocuk	Başvurudan önce hastalığın süresi	↑ işitme kaybı eğilimi
Lebel ve ark	1989	Hepsi	Çocuk	BOS sterilizasyonunda gecikme	↑ nörolojik sekel ve işitme kaybı
Taylor ve ark	1997	Hib	Çocuk	Konvülziyonlar Fokal nöbetler Hemiparezi Koma	↓ algılama yeteneği ↓ zeka katsayısı, aritmetik Okumada zayıflık ↓ algılama yeteneği
Pomeroy ve ark	1990	Hepsi	Çocuk	Konvülziyonlar, ağır nörolojik bozukluklar BOS glukoza <20 mg/dl Bilinç kaybı Konvülziyon öyküsü Hemoglobin <11 g/dl Trombosit <100,000/mm ³ Kogagülasyon indeksi <0.5	Afebril nöbet ↑ mortalite

(5 no.lu kaynaktan alınmıştır)

Enfeksiyon tedavisinde orijinal bir çözüm...



Cefamezin®
IM/IV-IM sefazolin sodyum



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

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

İlaç sahibi ve üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

Büyükdere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

Eczacıbaşı

PCR ile ABM etkenlerinin büyük bir kısmı saptanabilmektedir. PCR'in bir diğer avantajı, penisilin bağlayan protein 2B geninin amplifikasyonu ile penisilin-duyarlı veya penisilin-dirençli pnömokokal menenjit tanısının hızla konulabilmesidir. Bu yöntemde sadece 15 mikrolitre BOS yeterli olmaktadır. PCR'nin bir başka önemli rolü de viral menenjitlerde etkenin belirlenebilmesi, böylelikle gereksiz antibiyotik uygulamasının kısıtlanmasıdır. Viral ve bakteriyel menenjit ayırımında C-reaktif protein (CRP) değerinin yeri ise çok tartışmalıdır.

Çeşitli klinik çalışmalarda ABM'de prognozu etkileyen faktörler incelenmiştir (Tablo 5). Genel olarak, bilinç durumundaki değişikliğin derecesi, 60 yaş üzeri, konvülsiyonlar ve BOS bulguları sonucu etkilemektedir.

TEDAVİ:

BOS'na Antibiyotik Geçişi:

Antibiyotiklerin etkili olabilmesi için infeksiyon bölgesinde etkili konsantrasyona erişmesi ve bu düzeyin devam ettirilmesi gereklidir. Antibiyotiklerin BOS'a geçişini etkileyen çeşitli faktörler vardır (1). İlaç penetrasyonunun temel belirleyicisi lipide eriyebilirliktir. Bu nedenle kinolonlar, metronidazol ve rifampinin geçişi iyidir (2). Bir diğer önemli faktör antibiyotüğün büyüklüğü veya molekül ağırlığıdır. Vankomisin gibi molekül ağırlığı büyük olan glikopeptidlerin BOS'a geçebilmesi için kan-beyin bariyerindeki sıkı bileşkelerin ciddi boyutta tahrip olması gerekir (3). Antibiyotüğün proteine bağlanma derecesi de rol oynar. Proteine yüksek oranda bağlanan moleküller proteinlerin hidrofob olmalarından ve molekül ağırlığının artmasından dolayı BOS'a iyi geçiş göstermez (4). Koroid pleksusda molekülleri BOS dışına pompalayan enerji-bağımlı bir pompa vardır. Bu efluks pompası penisilin

eliminasyonunun %70'inden sorumludur ve probenesid ile inhibe edilir (5). Meninks inflamasyonu antibiyotik kinetiğini etkileyen önemli bir parametredir. İnflamatuvar sitokinlerin salınımıyla serebral kapiller endotel hücreleri arasındaki sıkı bileşkeler tahrip olur ve kan-beyin bariyerinin birçok ilaca geçirgenliği artar. Bu sitokinler koroid pleksusdaki efluks pompasının çalışmasını da inhibe eder. Hayvan modellerinde menenjitli hayvanlarda vankomisin BOS düzeyi sağlıklı hayvanlardakinin dört katına ulaşır. Zamanla meningeal inflamasyonun azaldığı unutulmamalıdır, sonuçta BOS'a geçen antibiyotik miktarı tedavinin her geçen günü azalır. Bir diğer önemli nokta, kortikosteroid kullanımı ile inflamatuvar sitokinlerin azaltılması klinik olarak istenen bir etki olmasına karşın antibiyotiklerin BOS'na geçişini büyük oranda ve hızla azaltır. Bu durum özellikle büyük molekülü ve hidrofobik (vankomisin vb.) antibiyotikler için geçerlidir.

Genel olarak penisilinler bir çok gram-pozitif bakteri ile oluşan menenjitte başarılı tedavi için gereken %90 minimal bakterisidal konsantrasyonun 10 katına ulaşır. Birinci ve ikinci kuşak sefalosporinler sefuroksim dışında BOS'da yeterli düzeye erişmez. Üçüncü kuşak sefalosporinlerden sefotaksim, seftriakson ve sefepim ile duyarlı *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *E. coli* için yeterli terapötik düzeyler sağlanır. Karbapenemler BOS'da serum düzeylerinin %10-40'ı oranında bulunur ve bu *P. aeruginosa* dışında sık rastlanan bakteriler için yeterlidir. Aminoglikozidler ise meninks inflamasyonunda bile BOS'a yeterli geçiş göstermez ve intratekal uygulama gerekir. Fluorokinolonların BOS'a geçişi en iyidir, ancak diğer antibiyotiklerde olduğu gibi, *P. aeruginosa* menenjitinde monoterapide siprofloksasin düzeyleri yeterli değildir.

Tablo 6: Bakteriyel menenjitte etkene yönelik spesifik tedavi

Bakteri	İlk seçenek	Alternatifler
<i>N. meningitidis</i>	Penisilin veya ampisilin	Sefotaksim veya seftriakson
<i>H. influenzae</i>	Sefotaksim veya seftriakson	Ampisilin, kloramfenikol
<i>S. pneumoniae</i>	Penisilin G	Sefotaksim veya seftriakson
Penisilin duyarlı (MIC ≤ 0.1 µg/ml)	Sefotaksim veya seftriakson	Sefepim veya meropenem
Penisilin orta - dirençli (MIC = 0.1-1 µg/ml)	Sefotaksim veya seftriakson*	Sefepim veya meropenem
Penisilin dirençli (MIC ≥ 1.0 µg/ml)	Sefotaksim veya seftriakson+	Meropenem?
Sefalosporin dirençli (MIC ≥ 0.5 µg/ml)	vankomisin	
<i>L. monocytogenes</i>	Ampisilin + gentamisin	Vankomisin + gentamisin
<i>S. agalactiae</i>	Penisilin G + gentamisin	Ampisilin + gentamisin
Enterobacteriaceae	Sefotaksim veya seftriakson	Sefepim, meropenem
<i>P. aeruginosa</i>	Seftazidim + aminoglikozid	Sefepim, meropenem

(8 no.lu kaynaktan alınmıştır)

Antimikrobiyal Tedavi:

Meningeal bulguları olan hastalarda lomber ponksiyonun geciktirilmesi ya da gram-boyasının negatif olduğu durumlarda empirik tedavinin hastanın yaşına ve alta yatan sağlık durumuna göre belirlenmesi gerekir (Tablo 3). Birçok hastada sefotaksim veya seftriakson ile tedaviye başlamak uygun bir seçimdir. Ancak yenidoğanda ve yaşlılarda *S. agalactiae*, enterokoklar ve *L. monocytogenes* sık rastlandığından dolayı ampisilin tedaviye eklenmelidir. Pnömonokollarda yüksek penisilin direncinin gözlemlendiği bölgelerde ilk şemaya vankomisin eklenmesi akılcı bir yaklaşımdır. Etken bakteri izole edildikten sonra ya da gram boyasında saptanırsa etkene yönelik spesifik tedavi verilmelidir (Tablo 6).

Antibiyotik tedavisinin süresi empirik olarak belirlenir. Meningokokkal menenjitte 5-7 gün, Hib'de 7-10 gün, pnömonokokkal menenjitte 10 gün, grup B streptokoklar ve *Listeria* menenjitinde 14-21 gün, gram-negatif basillere bağlı menenjitte ise en az 21 gün tedavi klasik uygulamadır. Ancak bu genel kural olarak alınmalı ve her hasta kendi içinde değerlendirilmelidir.

Antiinflatuvar Tedavi:

Meningeal inflamasyonun azaltılması, intrakraniyal basıncın düşürülmesi ve serebral ödemin azaltılmasında deksametazonun yeri hayvan modellerinde kanıtlanmıştır. Bu yarar, erken uygulama ile elde edilmektedir. Pediyatrik olgularda kontrollü, çift-kör ve prospektif çalışmalarda deksametazon uygulamasıyla meningeal inflamatuvar

indekslerde ve klinik seyirde düzelme sağlanmış, nörolojik ve işitme sekelleri plasebo grubuna göre daha az gelişmiştir. Bu çalışmaların büyük çoğunluğunda etken mikroorganizma Hib'dir. *S. pneumoniae* ile sadece 3 çalışma bildirilmiştir. Son zamanlarda yapılan bir meta-analizde penisiline duyarlı pnömonokollarla gelişen menenjitte antibiyotik ilk dozundan önce deksametazon başlanmasıyla daha iyi bir prognoz sağlandığı saptanmıştır. Ancak deksametazonun rutin uygulanmasıyla kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinin hızla azalması tedavi sonucunu olumsuz şekilde etkileyebileceği endişesini doğurmuştur. Klinik çalışmalarda çocuklarda bunun bir sorun yaratmadığı belirlenmiştir. Eldeki verilerin ışığında, bebeklerde ve çocuklarda etkeni ne olursa olsun menenjit tedavisinde parenteral antibiyotikten önce deksametazon verilmesi uygun görünmektedir. Deksametazon antibiyotikten 1 saat sonra başlanırsa yararının olup olmayacağı şüphelidir. Günde 4 kez 0.4 mg/kg dozunda toplam 2 gün süreyle deksametazon yeterlidir. Erişkinde ise deksametazon ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

KORUNMA:

Kemoprofilaksi:

Meningokok ve pnömonokollarda nazofarinkste geçici taşıyıcılık karakteristiktir. Bu gerçekten yola çıkarak, hedef kişinin yakın temaslılarına kemoprofilaksi uygulanması sözkonusudur. Aşılama ile elde edilecek yanıt geç olacağından dolayı aşılama kemoprofilaksinin yerini alamaz (Tablo 7). Hangi

Tablo 7: Meningokokkal ve Hib menenjitinde kemoprofilaksi

KİME?	Hastalar ve yakın temaslılara* aynı anda	
SEÇENEKLER	Rifampin (po)	Erişkinde : 600 mg günde 2 kez, 2 gün süreyle Çocukta : meningokok : 10 mg/kg günde 2 kez, 2 gün süreyle Hib: 20 mg/kg günde 1 kez 4 gün süreyle
	Seftriakson (IM)	Erişkinde : 250 mg tek doz Çocukta : 125 mg tek doz
	Ofloksasin (po)	Erişkinde : 400 mg tek doz
	Siprofloksasin (po)	Erişkinde : 500 mg tek doz
	Azitromisin (po)	Erişkinde : meningokokkal hastalıkta 500 mg tek doz
	Sülfonamid** (po)	Erişkinde : 1000 mg günde 2 kez 2 gün süreyle Çocukta : 500 mg günde 2 kez 2 gün süreyle
	BOĞAZ KÜLTÜRÜ	Önerilmez

(7 no.lu kaynaktan alınmıştır)

* İndeks olgu ile aynı yerde uyuyan ve yemek yiyenler (aile, yuva veya kreş, kız veya erkek arkadaş)

** Bakterinin duyarlı olduğu biliniyorsa

DE-NOL®

Kolloidal bizmut subsitrat



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

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

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

Eczacıbaşı

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 sodyum hidroksit (pH: 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, kan-çi 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 karşı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır. **UYARILAR/ÖNEMLER:** Cefizox[®] tedavisine başlamadan önce, hastanın daha önce sefalosporinlere, penisilinlere ya da başka ilaçlara karşı duyarlılık reaksiyonu gösterip göstermediği araştırılmalıdır. Penisiline karşı duyarlı olan hastalarda bu preparat büyük bir miktarda kullanılmamalıdır. Herhangi bir maddeyle ve özellikle ilaçlarla alerjik olan hastalarda antibiyotik verilirken dikkatli olunmalıdır. Akut karşı duyarlılık reaksiyonlarında adrenalin uygulanmalı ve diğer acil önlemlere başvurulmalıdır. **UYARILAR/ÖNEMLER:** Geniş spektrumlu antibiyotiklerde olduğu gibi, Cefizox[®] IM, mide-barsak hastalığı, özellikle kolit geçirmiş hastalara dikkatle uygulanmalıdır. Seftizoksımın uygulanmasına bağlı olarak hemolitik anemi ve şok görülebilir. **UYARILAR/ÖNEMLER:** Genelde iyi tolere edilir. %5'den düşük olmak üzere kızartı, kusma, diare, bulantı, SGGT 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 göre 2 veya 3 g/gün 2 veya 3 kez 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 2 veya 3 kez 1-2 gramdır. Uygun dozaj, hastanın durumuna, enfeksiyonun şiddetine ve etken mikroorganizmanın duyarlılığına göre belirlenir. **SAKLAMA KOŞULLARI:** Cefizox[®] IM, 15°C-30°C aralığında saklanmalıdır. **TİCARİ ADI:** Cefizox[®] 500 mg IV./IM. Enjektabl Flakon: 500 mg seftizoksım aktivitesine eşdeğer miktarda steril, apirojen sodyum içeren 1 flakon ile 2 mL enjeksiyonluk su içeren 1 adet çözücü ampul bulunan ambalajlarda. Cefizox[®] 1 g IM. Enjektabl Flakon: 1 g seftizoksım aktivitesine eşdeğer miktarda steril, apirojen sodyum içeren 1 flakon ile 3 mL enjeksiyonluk su içeren 1 adet çözücü ampul bulunan ambalajlarda. Cefizox[®] 500 mg IM. Enjektabl Flakon: 500 mg seftizoksım aktivitesine eşdeğer miktarda steril, apirojen sodyum içeren 1 flakon ile 2 mL enjeksiyonluk suda %0.5 lidokain hidroklorür içeren 1 adet çözücü ampul bulunan ambalajlarda. Cefizox[®] 1 g IM. Enjektabl Flakon: 1 g seftizoksım aktivitesine eşdeğer miktarda steril, apirojen sodyum içeren 1 flakon ile 3 mL enjeksiyonluk suda %0.5 lidokain hidroklorür içeren 1 adet çözücü ampul bulunan ambalajlarda. 13.01.2000 tarihi 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.

sat sahibi ve üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç

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

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

|||Eczacıbaşı

ilaç seçilirse seçilsin, akılda tutulması gereken önemli noktalar vardır: Kemoprofilaksi, inkübasyon dönemindeki invaziv hastalığı önlemez. Bu nedenle, kemoprofilaksi asla yalancı bir güven duygusu yaratmamalı ve yakın sürveyansın yerini almamalıdır.

Karar vermede en zor konu profilaksinin kimde indike olduğu sorusudur. Bu, genel olarak, indeks kişi ile aynı yerde uyuyan ve yiyip içen kişi olarak tanımlanabilir. Buna göre, aynı sınıfta olsa bile, yakın temaslı olmayan öğrencilere kemoprofilaksi gerekli değildir. Hastane personeli de ağızdan ağıza solunum yapmadıkça ve hastanın sekresyonlarıyla teması olmadıkça risk altında değildir. Boğaz kültürünün profilaksi indikasyonu olup olmadığını belirlemede hiç bir rolü yoktur. Aynı suşu taşıyan bir kişinin risk altında olup olmadığı bile kesin değildir. Öte yandan, taşıyıcılık bazen aylarca devam edebilmektedir. Taşıyıcılarda doğal bağışıklığın gelişmesi de söz konusu olabilir.

Aşılama:

Meningokok: Meningokokkal menenjit olgularının %90'ından fazlasında serogrup A, B ve C rol oynamaktadır. Avrupa ve Latin Amerika'da serogrup B, A.B.D. ve Kanada'da serogrup C ve Y hakimdir. Monovalan aşıların insanda immunojenik olduğu gösterilmiştir, ancak serogrup C'nin immunojenitesi

2 yaşın altında düşüktür. Serogrup B'ye karşı etkili bir polisakkarid aşı ne yazık ki yoktur. Tek doz aşılama sonrası etkinlik ilk 3 yılın sonunda hızla düşmektedir, ancak koruyuculuk süresi bilinmemektedir, çünkü koruyucu antikor düzeylerinin ne olduğu henüz saptanmamıştır. Benzer şekilde, aşılama indikasyonları da kesin olarak belirlenmemiştir, ancak genel kabul gören bazı ilkeler sözkonusudur (Tablo 8)

Pnömonokok: Pnömonokokkal menenjitin önlenmesinde aşının yeri konusunda veri çok kısıtlıdır. Aşılamanın hedefi sık rastlanan pnömoni ve otitis medianın önlenmesidir. Çocuklarda yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda aşı ile menenjit dahil invaziv pnömonokokkal hastalığın etkili bir şekilde önlenemediği gösterilmiştir, ancak menenjite yönelik olarak aşılama konusunda kabul gören bir yaklaşım henüz yoktur.

Hib: Hib aşılmasının etkinliği konusunda fazla söze gerek yoktur. Hib aşısı ile çocuklarda en sık menenjit etkeni olan Hib insidansı %90'ın üzerinde bir düşüş göstermiştir. Amerikan Pediatri Akademisinin önerisi 2, 4 ve 6. aylarda olmak üzere üç doz aşılama şeklindedir. Bu aşı difteri-tetanoz-boğmaca ile kombine edilerek uygulanabilmektedir.

Tablo 8: Meningokok aşısının indikasyonları.

1. SALGIN - DIŞI DURUMLAR : (A+C veya A+C+W₁₃₅ + Y polisakkaridleri veya MenC yada MenA konjugatı)
MenC yada MenA konjugatı
 - ❖ Rutin aşılama indikasyonu yoktur.
 - ❖ Risk grupları:
 - Askerler
 - İndeks vakasının yakın temaslıları
 - Güney Arabistan'a göç edenler (Hac uygulaması)
 - Allta yatan hastalık (terminal kompleman eksikliği, aspleni, alkolikler)
 - Risk bölgelerine seyahat
2. SALGIN ("OUTBREAK") DURUMU : (polisakkarid veya konjugat aşılar)
 - ❖ Kemoprofilaksi alan yakın temaslılar
 - ❖ Atak hızı 3 ayda 10 olgu/100.000 üzerine ise*
 - ❖ Kapalı gruplarda atak hızı $\geq 1/1000$ ve son 4 haftada en az 3 olgu ise
3. EPİDEMİK DURUMLAR: (polisakkarid veya konjugat aşı ya da protein bazlı MenB aşısı)
 - ❖ Ardarda 2 hafta için 1 haftada 15 olgu/100.000 üzerinde ise
 - ❖ Giderek artan bir insidans
 - ❖ Daha büyük yaş gruplarına kayma

(7 no.lu kaynaktan alınmıştır)

KAYNAKLAR

1. Begg N, Cartwright KAV, Cohen J et al. Consensus statement on diagnosis, investigation and prevention of acute bacterial meningitis in immunocompetent adults. *J Infection* 1999;39:1-15.
2. Gold R. Epidemiology of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:515-25.
3. Gray LD, Fedorko DP. Laboratory diagnosis of bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 1992;5:130-45.
4. Hall LMC, Duke B, Urwin G. An approach to the identification of pathogens of bacterial meningitis by polymerase chain reaction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:1090-4.
5. Kaplan SL. Clinical presentations, diagnosis and prognostic factors of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:579-94.
6. Leib SL, Tauber MG. Pathogenesis of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:527-48.
7. Peltola H. Prophylaxis of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:685-710.
8. Saez-Llorens X, McCracken GH. Antimicrobial and antiinflammatory treatment of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:5619-36.
9. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1995. *N Engl J Med* 1997;337:970-6.
10. Tunkel AR, Scheld WM. Acute meningitis. In Mandell GL, Bennett JE ve Dolin R eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed. Churchill Livingstone, Phi, Penn. , 2000:959-97.
11. Wenger JD, Hightower AW, Facklam RR et al. Bacterial meningitis in the United States, 1986: Report of a multistate surveillance study. *J Infect Dis* 1990;162:1316-23.

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

Enoksetin



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

Enoksetin[®]
Enoksasin

DAIIPPON PHARMACEUTICAL CO. LTD.
İsansi ile
Ruhsat sahibi ve Üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç

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

İİEczacıbaşı

Erişkinde akut bronşit tedavisinde akılcı antibiyotik kullanımının ilkeleri

Dr. Pınar Zarakolu

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi Öğretim Görevlisi

Akut bronşit solunum yollarında trakeobronşial bölgede, çoğunlukla infeksiyona bağlı olarak meydana gelen akut bir klinik tablodur. Öksürük şikayeti ön plandadır. Bazı hastaların balgam çıkarma şikayeti de vardır. Akut solunum yolu infeksiyonlarının sık olduğu kişilerde daha çok görülür. Amerika Birleşik Devletleri'nde erişkinlerin %5'inin her yıl akut bronşit atağı geçirmekte olduğu ve bunların %90'ının tıbbi tedaviye ihtiyaç gösterdiği bildirilmektedir.

Olguların büyük kısmı sağlıklı insanlar olduğu için komplike olmamış akut bronşit olarak da adlandırılmakta olan bu tabloda kronik veya persistan öksürüğün aksine 3 haftadan daha kısa süreli öksürük şikayeti söz konusudur. Öksürüğün değerlendirilmesinde klinisyenler arasında bazı uyumsuzluklar yaşanmaktadır. Bazı hekimler prodüktif öksürük, bazıları pürülan balgam varlığında akut bronşit tanısını düşünmektedir.

Etiyoloji

Komplike olmamış akut bronşit olgularının %90'dan fazlasında etken bakteriyel değildir. Toplumda kazanılmış pnömonilerde olduğu gibi kronik bronşit tanısını alan olgularda az bir kısmında (%16-40) bir patojen tanımlanabilmektedir. Verilmekte olan bu orandaki farklılığın nedeni patojen etkenlerin gösterdiği farklı epidemiyolojik özellikler ve kullanılmış olan tanı tekniklerinin yetersizliğine bağlanmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar incelendiğinde kullanılan kültür, antikor serolojisi ve polimeraz zincir reaksiyonu gibi yöntemlerle influenza başta olmak üzere respiratuvar virüslerin etken olarak saptandığı gözlenmektedir. Bu virüsler içinde primer olarak alt solunum yolu infeksiyonlarına sebep olan influenza A ve B, parainfluenza 3, respiratory syncytial virus ve daha çok üst solunum yolu infeksiyonu etkeni olan coronavirus, adenovirus ve rhinovirus sayılabilir.

Bugüne dek erişkinlerde görülen komplike olmamış akut bronşitlerin viral olmayan etkenleri arasında *Bordetella pertussis*, *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) tanımlanmıştır. Bu etkenler olguların %5-10'unda saptanmışlardır. Kronik ya da persistan öksürüğü olan olgularda daha sık (%10-20) görülmektedirler. Bu verilerin elde edildiği çalışmalarda tanı serolojik konversiyona bağlı olup aslında asemptomatik kişilerde de görülebilen bir durum olduğu düşünülmüşse de polimeraz zincir reaksiyonu ile yapılan yeni çalışmalarda da benzer oranlar elde edilmiştir. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* gibi bakterilerin altta yatan akciğer hastalığı olmaksızın akut bronşit oluşturabileceğini gösteren bir kanıt elde edilmemiştir. Ayrıca yapılan çalışmalarda bu bakterilerin kolonizan ya da infeksiyon etkeni bakteri olduğunun gösterilmesinde yetersizlikler yaşanmaktadır. Ayrıca *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae* ve *B.pertussis* gibi bakterileri üretmek ve tanımlamakta kültür ve Gram boyama yöntemleri güvenilir olmadığından hastaların değerlendirilmesinde kullanılması önerilmemektedir.

Patogenez

Virüslerin akut bronşit patogenezinde oynadıkları rol yeterince tanımlanabilmiş değildir. Influenza alt solunum yollarında invazyona neden olurken rhinovirus infeksiyonunda bu durum görülmektedir ve çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Influenza'nın etken olduğu durumlarda epitelde ileri derecede deskuamasyon söz konusu iken rhinovirus'un etken olduğu durumlarda bu etkinin minimal olduğu gözlenmiştir. Akut infeksiyon durumunda trakeobronşial bölgede mukoz membranlar ödemli ve hiperemik hal alıp, bronşial sekresyon artış göstermektedir. *M.pneumoniae* ve *B.pertussis* infeksiyonlarında organizma epitel hücrelerinin siliolarına tutunmaktadır.

Sigara dumanı ve hava kirliliği gibi faktörler de akut bronşit ataklarının şiddetini arttıran etkenler arasındadır. Tekrarlayan bronşial infeksiyonlar bölgede kalıcı hasara neden olabilmekte ve kronik obstrüktif akciğer hastalıklarının gelişimine neden olmaktadır. Akut bronşiti olan erişkinlerde akciğer fonksiyonları ile ilgili yapılan çalışmalar hava yollarının direnci ve reaktivitesi ile ilgili bozuklukların varlığını ortaya koymuştur. Sık akut bronşit atakları geçiren kişilerde bronş astmasının daha sık görüldüğü saptanmıştır. Akut bronşiti olan kişilerin öykülerinde astım ya da atopik hastalık öyküsü sıklıkla mevcuttur. Bu nedenle akut solunum yolu infeksiyonları sırasında gözlenen uzun süreli öksürükte bronkospazmın rol oynadığı düşünülmektedir.

Klinik

Öksürüğe neden olan birçok infeksiyon ve inflamatuvar hastalık söz konusudur. Klinik tabloda öksürüğün (3 haftadan kısa süreli) ön planda oluşu ve eşlik eden boğaz ağrısı, rinore gibi diğer klinik bulgular bronşiti diğer üst solunum yolu infeksiyonlarından ayırt etmede önem taşımaktadır. Akut öksürükte daha önce tanısı konmamış astım akla gelmelidir ancak 2-3 haftadan kısa süreli öksürükte astımın ayırıcı tanısı zordur, çünkü akut bronşiti olan birçok hastanın da geçici bronşial hiperreaktivite durumu ve spirometride normalden farklı sonuçları söz konusudur. Geçici ve kronik bronşial hiperreaktivitenin ayırımını yapan tanı kriterleri belirlenmiş değildir. Uzun dönem takip çalışmalarında komplike olmamış akut bronşiti olan hastalarda solunum fonksiyon testlerinin 2-3 haftada düzeldiği bazen 2 aya dek bozukluğun sürdüğü gözlenmiştir. Öksürükle seyreden astımın tanısı 2-3 haftadan uzun süreli öksürüğü olan, 'wheezing' tanımlanmayan ve genellikle solunum fonksiyon testleri normal olan hastalarda konmaktadır. Bu hastalarda öksürük geceleri, soğuğa maruz kalma ya da egzersiz sonrası artış göstermekte ve semptomlar bronkodilatör tedavisi ile azalmaktadır.

Komplike olmamış akut bronşiti olan sağlıklı erişkinlerde tanıda öncelikle pnömoni ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Sağlıklı ve yaşlı olmayan kişilerde vital bulgularda bozulma (kalp atım sayısı ≥ 100 /dk, solunum sayısı ≥ 24 /dk, oral ısı $\geq 38^\circ\text{C}$) ve göğüs muayenesinde bulgu olmadığı durumlarda bir başka testin de (göğüs grafisi dahil) yapılmasına gerek duyulmaksızın pnömoni tanısından uzaklaşabileceği ifade edilmektedir.

Pürulan balgam inflamatuvar hücrelerin veya dökülmüş mukozal epitelyal hücrelerin varlığında oluştuğu için viral ya da bakteriyel infeksiyonlar sonucu meydana gelebilmektedir.

Ateşin klinik tabloya eşlik etmesi hastanın yaşı ve etken patojene bağlıdır. Rhinovirus ve coronavirus infeksiyonlarında ateş beklenmez ancak influenza,

adenovirus ve *M.pneumoniae* infeksiyonlarında sıklıkla ateş saptanmaktadır.

Tedavi

Komplike olmamış akut bronşitin tedavisinde öksürüğün süresinden bağımsız olarak antibiyotik kullanımı önerilmemektedir. 1990'ların ortalarından itibaren yapılmakta olan randomize, plasebo kontrollü çalışmalar ile akut bronşitin tedavisinde antibiyotik kullanımının hastalığın süresi, ciddiyeti veya pnömoni gibi komplikasyonların gelişimi üzerinde etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır.

Bakteriyel ya da mikoplazma bronşiti olan olguların tanımlanması antimikrobiyal tedaviden faydalanmak açısından önem taşımaktadır ancak şimdiye dek yapılan çalışmalarla klinik özelliklerine göre bakteriyel ve viral bronşitleri ayırmanın mümkün olmadığı gösterilmiştir. *M.pneumoniae* infeksiyonlarında eritromisin ya da tetrasiklin, *C.pneumoniae* infeksiyonunda tetrasiklin, eritromisin ya da yeni makrolid veya azalid antibiyotiklerden birinin kullanımı önerilmektedir.

Antibiyotik tedavisinden fayda göreceği ispatlanmış bir diğer durum nadir görülen bir hastalık olan boğmacadır. 2-3 haftadan uzun süren öksürüğü olan hastaların %10-20'sinde boğmaca saptanmıştır. Ancak boğmaca şüphesi örneğin ancak dokümanite edilebilmiş salgınlar gibi kişinin mikroorganizma ile karşılaşma olasılığının yüksek olduğu durumlarda söz konusu olmalıdır. Bağışıklığı olan erişkinlerde primer infeksiyona sahip çocuklarda olduğu gibi klasik klinik bulgular gözlenmemektedir. Erişkinlerde boğmaca şüphesi olan durumlarda antimikrobiyal tedavi verilmesi patojenin bölünmesini ve yayılmasını önlemek için önerilmektedir, ancak hastalık belirti ve bulgularının başlamasından 7-10 gün sonra tedaviye başlamanın semptomların iyileşmesini hızlandırmadığı gözlenmiştir. Boğmacanın halk sağlığı açısından önemi nedeniyle tedavinin yanı sıra tanı testlerinin kullanılması önem taşımaktadır. Boğmacada kullanılması önerilen antibiyotik eritromisindir.

İnfluenza komplike olmamış akut bronşiti olan hastalarda en sık izole edilen etkindir. Nörominidaz inhibitörlerinin inhale (zanamivir) ve oral (oseltamivir) formlarının doğal olarak influenza A ve B geçiren hastalarda semptomların başladığı ilk 48 saat içinde kullanımı hastalığın süresinin kısaltılmasında etkili bulunmuştur. Nörominidaz inhibitörlerinin avantajı influenza A ve B'ye etkili olmalarıdır. Amantadin ve rimantidin sadece influenza A'ya karşı etkilidirler. İnfluenza olgularının oranı yıldan yıla değişiklik göstermektedir. ABD'de 1999-2000 yılı influenza mevsiminde görülen influenza olgularının %99'u influenza A ile meydana gelmiştir. Kullanılmakta olan tüm ilaçların etkisi benzer bulunmuştur, buna göre hastalığın süresi 1 gün kısalması, normal

aktivitelere başlama süresi ise yarım gün daha hızlı olabilmektedir. Rimantadinin yan etkilerinin (hastaların %32'sinde ve santral sinir sistemi ile ilgili) nörominidaz inhibitörlerinin yan etkilerinden (hastaların %24'ünde ve gastrointestinal sistemle ilgili) daha sık olduğu gözlenmiştir. Nörominidaz inhibitörleri rimantadine göre daha pahalıdır. Dökümanite edilmiş influenza salgınlarında hekimlerin klinik bulgulara dayalı koydukları tanının pozitif prediktif değeri, kullanılmakta olan hızlı tanı testleri kadar iyi ve uygulanabilir bulunmuştur. Bu testlerin duyarlılıkları %63-81 arasında değişmektedir. Yıllık salgın dönemlerinin dışında influenzanın klinik tanısını kesin olarak koyabilmek oldukça güçtür. Bu durumda salgın dönemlerinin dışında tanı testlerinin kullanımı epidemiyolojik amaçlara hizmet etmektedir.

Tedavi planlanırken hastayı en çok rahatsız eden semptomun ne olduğu saptanmalıdır. Birçok olguda öksürük hastaların en sık şikayet ettikleri semptomdur. Komplike olmamış akut bronşiti olan hastalarda randomize ve kontrollü yapılan çalışmalarda albuterol ve plasebo (bir çalışmada eritromisin plasebo olarak kullanılmıştır) karşılaştırıldığında hastaların oldukça fayda gördüğü saptanmıştır. Hemen hemen hastaların %50'den azı 7 günlük tedaviden sonra öksürüğün devam ettiğini ifade etmişlerdir. Bu grup hastalarda sıklıkla bronşial hiperreaktivite varlığı söz konusu olduğu için bronkodilatatörlerin kullanımı etkili olmaktadır. Albuterol için randomize ve plasebo kontrollü yapılan çalışmalarda tedaviden fayda gören hasta grubunun tanımlanmasında karışıklıklar olduğu için 'wheezing' ya da rahatsız edecek derecede öksürük varlığı gibi bronşial hiperreaktiviteye işaret eden durumu olmayan hastalarda tedavi hastanın durumuna göre planlanmalıdır.

Hastaların antitusiv tedaviden fayda görmesi ise öksürüğe neden olan hastalığa bağlı olarak değişmektedir. Dekstrometorfan veya kodein soğuk algınlığı veya viral üst solunum yolu infeksiyonlarına bağlı akut öksürükte faydalı olmaz iken, 3 haftadan uzun süren altta yatan bir akciğer hastalığının olduğu kronik öksürükte veya deneysel olarak indüklenebilen öksürükte bu ajanlara cevap iyi olmaktadır. Komplike olmamış akut bronşiti olan hastalarda dekstrometorfan veya kodein içeren preparatlar öksürüğün süresi ve şiddetini orta derecede azaltmışlardır. Ancak randomize ve plasebo kontrollü yapılan çalışmalarda yeterli delil mevcut değildir.

Plasebo kontrollü çalışmalar non-steroid antiinflamatuar ilaçların öksürüğün supresyonunda etkili olduğunu göstermiştir. Yapılan iki çalışmada naproksenin (250-500 mg, 3x1) rhinovirus infeksiyonlarında öksürüğün şiddetini azalttığı saptanmıştır. İbuprofenin de (400 mg, 2x1) klinik olarak öksürüğü baskı altına aldığı gözlenmiştir.

Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda birinci jenerasyon antihistamin bronkofeniraminin (12 mg, 2x1) rhinovirus infeksiyonlarında öksürüğün şiddetini azalttığı saptanmıştır.

Hekimlerin komplike olmamış akut bronşiti olan hastalarla iletişimleri tedavinin bir parçası olarak son derece önem taşımaktadır. Hastalar sıklıkla kendilerine antibiyotik verilmesini bekledikleri için onlara antibiyotik tedavisinin ek bir faydasının olmadığı anlatılmalıdır. Hasta tarafından hastalığın ve kendisine uygulanacak tedavinin anlaşılması antibiyotik tedavisinden çok daha faydalıdır. Hastaya öksürüğünün 10-14 gün içinde sonlanacağı söylenmelidir. Bronşit deyiminden ziyade 'göğüsde üşütme' olarak hastalığın tanımlanması daha uygundur. Bu durumda hasta antibiyotiğe ihtiyacının olmadığına daha kolay inanmaktadır. Hastalara gereksiz antibiyotik kullanımının riskleri ve yan etkileri anlatılmalıdır. Antibiyotik kullanımının dirençli bakterilerle infeksiyon riskini arttırdığı, yan etkilerinin olduğu (gastrointestinal semptomlar vb), bunların arasında nadir olarak anafaksi gibi ciddi yan etkilerinde yer aldığı açıklanmalıdır. Ayrıca hastalar antibiyotik kullanımı konusunda son derece seçici olmanın günümüzde ne kadar önemli bir kavram olduğu hususunda da bilgilendirilmelidirler. Kendilerine antibiyotiklerin sadece klinik yararlanımlarının ispatlanmış olduğu durumlarda kullanımlarının ne kadar önemli olduğu açıklanmalıdır. Günümüzde toplumda kazanılmış infeksiyonlarda etken olan bakterilerin antibiyotik direncinin bir epidemi halini aldığı ve önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu anlatılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Snow W, Mottur-Pilson C, Gonzales R. Principles of Appropriate Antibiotic Use for Treatment of Acute Bronchitis in Adults. *Ann Int Med* 2001; 134 (6): 518-20.
2. Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE et al. Principles of Appropriate Antibiotic Use for Treatment of Uncomplicated Acute Bronchitis: Background. *Ann Int Med* 2001; 134 (6): 521-9.
3. MacKay DN. Treatment of Acute Bronchitis in Adults without Underlying Lung Disease. *J Gen Intern med* 1996; 11 (9): 557-62.
4. Hueston WJ, Mainous AG. Acute Bronchitis. *Am Fam Physician* 1998; 57 (6): 1270-6.
5. Gwaltney JM. Acute Bronchitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fourth ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 703-6.

Plevral fissürlerin radyolojisi

Dr. Meltem Gülsün¹, Dr. Macit Arıyürek²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Radyoloji Anabilim Dalı Uzmanı¹ ve Profesörü²

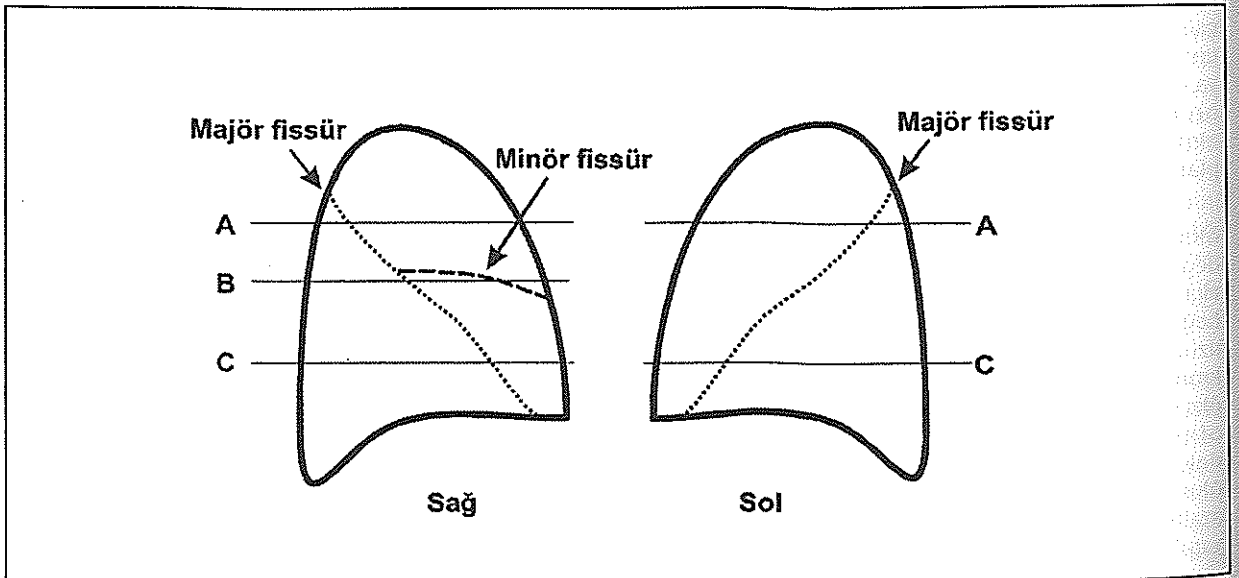
Çift katlı visseral plevradan oluşan fissürler, akciğerin dış yüzeyinden loblar arasında doğru uzanan yarıklardır. Genellikle inkomplet olup hilusa ya da mediastene tam olarak uzanmazlar. Bu bölgelerde loblar arasında parenkimal füzyon söz konusudur. İnkomplet fissür kollateral hava akımına imkan vererek hastalığın fissürleri geçmesine neden olur ve tam büyük hava yolu obstrüksiyonunda bile atelektazi gelişmemesini sağlayabilir. Ayrıca plevral sıvının plevral kavitenin interlober kısımlarında birikmesine sebep olur (1).

Plevral fissürler akciğerleri sağda üç, solda iki loba ayıran interlober (normal) fissürler ve lobların içinde bulunan aksesuar fissürler olmak üzere iki grupta incelenirler.

İnterlober fissürler:

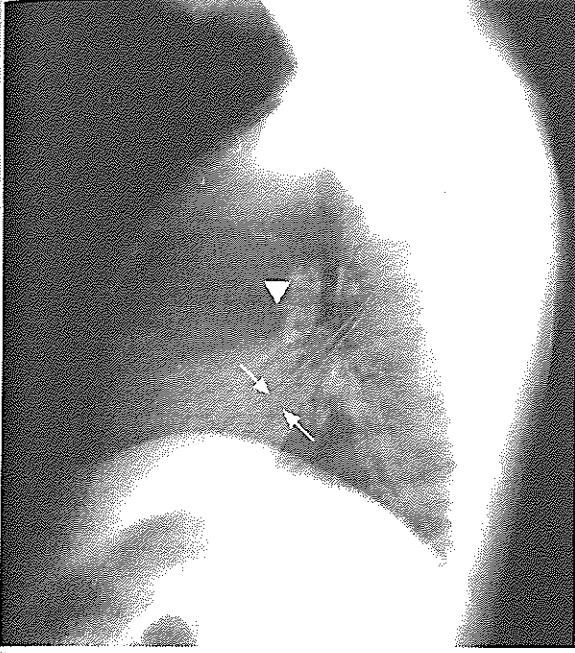
Sağ üst ve orta lobun arasındaki minör (horizontal) fissür, sağ üst ve orta lob ile alt lob arasında bulunan sağ majör (oblik) fissür ve sol üst ve alt lobu ayıran sol majör (oblik) fissür normal fissürleri oluştururlar (Şekil 1).

Majör fissürler yaklaşık 5. torasik vertebra



Şekil 1. Her iki akciğerin lateralden görünümünde minör ve majör fissürlerin yerleşimleri oklarla işaretlenmiştir. Akciğerin üst seviyesinden geçen kesitte (A) sadece majör fissür izlenirken, orta seviyeden geçen kesitte (B) sağ akciğerde hem majör hem de minör fissür görülebilmektedir. Alt düzeyden geçen kesitte (C) ise majör fissür sağda orta lobu, solda ise lingulayı alt lobdan ayırmaktadır.

düzeyinden aşağıya ve öne doğru oblik olarak 6. kostaya paralel şekilde anterior kostofrenik açının birkaç santimetre gerisine, diyaframa doğru uzanırlar (1,2). Her iki majör fissür pervaneye benzer şekilde orta hatta hafif bükülmüştür. Bükülme, fissürün üst yarısında genellikle öne doğru konkav ve dışa alt yarısında ise öne doğru konveks ve mediale bakacak şekildedir. Direkt grafide en iyi lateral projeksiyonda görülürler (Resim 1). Proto ve Speckman'ın lateral



Resim 1. Lateral akciğer grafisinde her iki majör fissür (oklar) ve minör fissür (okbaşı) ince çizgi halinde izlenmektedir.

direkt grafilerle yaptığı bir çalışmada olguların %22'sinde sağ majör fissürün bir parçası, %14'ünde sol majör fissürün bir parçası ve %62'sinde hangi taraf olduğu belirlenemeyen majör fissürün bir parçası görülürken; komplet majör fissür olguların sadece %2'sinde tespit edilmiştir (3). Majör fissür inkomplet olarak görüldüğünde grafide izlenen kısım hemen her zaman fissürün alt parçasıdır.

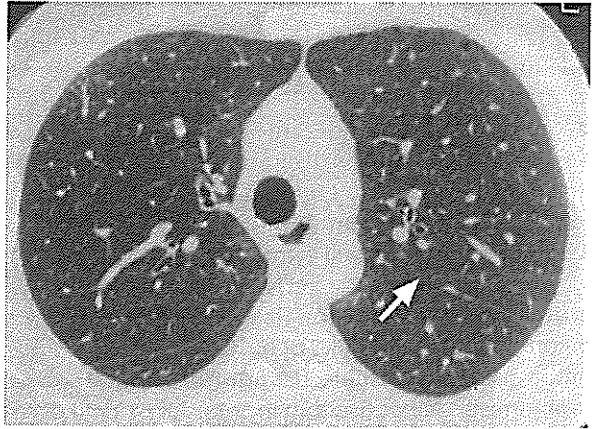
Lateral akciğer grafisinde sol majör fissürü sağdan ayırt etmede sağ majör fissürün daha oblik olması, inferiorda daha anteriorda sonlanması, sağ hemidiyaframa katılması ve minör fissürle birleşmesi göz önüne alınır.

Majör fissür 10mm kalınlığındaki standart bilgisayarlı tomografi (BT) kesitlerinde hastaların %80 ile %100'ünde tespit edilebilir ve üç değişik şekilde görülür (2,4). Bunlar azalan sıklık sırasına göre lüsent bantlar, çizgiler ve dens bantlardır. Fissürlerin değişken görünimleri kesit kalınlığına (kolimasyon) ve fissürlerin kesitsel görüntüdeki

düzlemine bağlıdır. Bu nedenle, üst hemitorakstaki gibi dik olan bir fissür daha çok lineer bir konfigürasyon oluştururken daha oblik bir oryantasyon, iyi sınırlı dens bir bant (buzlu cam) meydana getirir. Eğer majör fissürün üst parçası kesitsel görüntü düzlemine çok fazla dik değilse, lobların periferinde fissürün her iki tarafındaki pulmoner damarların nispeten az sayıda olması, fissürün avasküler bir bant şeklinde görülmesine yol açar. BT ile 100 hastada yapılan bir çalışmada, tarama düzeyine göre (üst, orta veya alt toraks), lüsent bant konfigürasyonu sağda olguların %60 ile 73'ünde, solda ise %58 ile 74'ünde görülmüştür (4). Lineer konfigürasyon üç seviyede, sağda %1-10, solda ise %1-20 olguda tespit edilmiştir. En az rastlanan form dens bantlar olup sağda %4, solda %6 olguda görülmüştür.

Majör fissür yüksek çözünürlüklü BT (YÇBT)'de tek bir çizgi, birbirine paralel iki çizgi ya da daha nadiren dens bant şeklinde görülebilir. Paralel bantlar hareket artefaktına bağlı olup fissürler ince ve nispeten uzun olduğu için meydana gelirler (5). Sonuç olarak X-ışını atenuasyonu, sadece fissür X-ışınlarına tanjansiyel olduğu zaman meydana geldiğinden ve X-ışınlarının tanjansiyel olmadığı zamanlardaki hareketler görülmediğinden fissür konvansiyonel BT'deki gibi harekete bağlı bulanıklık ya da sprej artefaktından çok fissür iki paralel çizgi şeklinde görülür. Bu artefakt genellikle kardiyak harekete bağlı olduğu için en sık lingula ve alt lobda izlenir.

İnterlobar fissürün çizgi şeklinde görülmesi, inkomplet fissürlerin tespit edilmesine olanak tanır (Resim 2). Inkomplet fissürler bir çalışmada sağda %64, solda %52 olguda saptanmıştır (6). Bu



Resim 2. Arkus aorta düzeyinden geçen yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi kesiti (Çizim 1'deki A seviyesi). Bu olguda sağ majör fissür bu düzeyde komplet olup konkav şekildedir ve açıklığı dışa doğru bakmaktadır. Sol majör fissür ise inkomplet olup medial kısmı (beyaz ok) izlenmemektedir.

bölgelerde bazen bronş ve damarların birbiriyle birleşmiş iki lobun arasından geçtiği görülmüştür. YÇBT ile 154 hastada yapılan prospektif bir çalışmada inkomplet interlober fissürler 154 sağ akciğerin 128'inde (%83) ve 154 sol akciğerin 77'sinde (%50) saptanmıştır (7). Bronş ve damarların en sık üst ve alt lobların arasından ve nadiren orta lob veya lingula ile alt lobların arasından uzandığı görülmüştür.

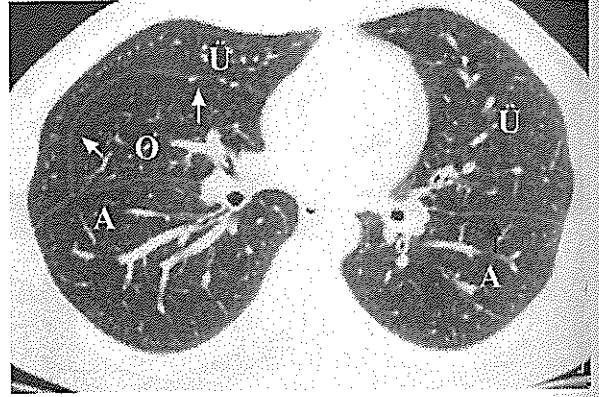
Minör fissür sağ üst ve orta lobu birbirinden ayırır ve genellikle 4. interkostal aralığın anterior kesimi seviyesinde horizontal bir seyir gösterir. Frontal grafilerde %56 ve lateral grafilerde %44 oranında izlenir (8). Hastada pnömotoraks varsa ve minör fissürün içine hava uzanyorsa, direkt grafide üst ve orta lobların visseral plevral yüzeyleri görülebilir (9).

Minör fissürün oryantasyonu değişken olmakla birlikte genel olarak anterior kesimi posteriora göre ve lateral tarafı mediale göre daha aşağıdadır. Sağ orta lobun superior yüzeyi konveks veya düzdür. Oryantasyonu transvers kesit düzlemine paralel olan minör fissür 10mm kolimasyon ile yapılan rutin incelemelerde çizgi şeklinde görülebilir, ancak genellikle tepesi hilusta bulunan üçgen şekilli avasküler bir alan olarak izlenir. Bu tip kesitlerde fissürün anteriorunda kalan akciğer sağ üst lobun anterior segmenti; posteriorundaki akciğer ise sağ alt lobun superior segmentidir. Minör fissürün BT görünümü ilk olarak Goodman tarafından 'sağ orta akciğer penceresi' adı verilerek, bronkus intermediusun lateralinde ve bu bronşun başlangıcının 3-4cm aşağısındaki bir seviyede görülen fokal azalmış vaskülarite alanı olarak tariflenmiştir (10). Damarların sayıca az olması, orta lobu besleyen desendan interlober arterden majör dalların gelmemesine bağlıdır. Minör fissürün rutin BT incelemelerinde saptanma oranı %50 ile %100 arasında değişmektedir (2,4). Berkmen ve arkadaşları ince kesit BT kullanarak 40 olgunun 32'sinde (%80) minör fissürü tespit etmiştir (11). Bu çalışmada minör fissürün BT görünümü, orta lobun superior kesiminin en yukardaki parçasının medialde (Tip 1) ya da lateralde (Tip 2) yerleşmesine göre iki ana gruba ayrılmıştır. Minör fissürün yokluğu ya da inkomplet olması 31 (%78) hastada görülmüştür ve inkompletlik genellikle fissürün medial tarafında saptanmıştır. Minör fissürün ince kesitli BT'deki diğer varyasyonları da tarif edilmiştir; bunlar sınırları net ayırdedilemeyen büyük radyoopasite ve santral lüsent yuvarlak radyoopasitedir.

Bazen ağır parenkimal ya da plevral patolojiler nedeniyle minör fissür distorsiyona uğrayabilir veya görünmeyebilir. Bunun gibi durumlarda BT'de

bronkopulmoner segmental anatomiye dikkat edilerek sağ üst ve orta loblar ayrılabilir. Üst lobaaki arterler bronşların medialinde; orta lobaaki arterler ise bronşların lateralinde bulunurlar (12). Bu ilişki atelektazi varlığında bile değişmez.

Minör fissürün tipik yukarı doğru konveks konfigürasyonu YÇBT ile görülebilir ve genellikle bir dairenin çeyreğini ya da yarısını oluşturan yüksek dansiteli kurvilineer bir opasite olarak izlenir (Resim 3). Minör fissür karakteristik olarak bir ya da birkaç milimetre kalınlığındadır ancak kesit kalınlığı ve transaksiyel düzleme göre fissür açısının azalmasıyla



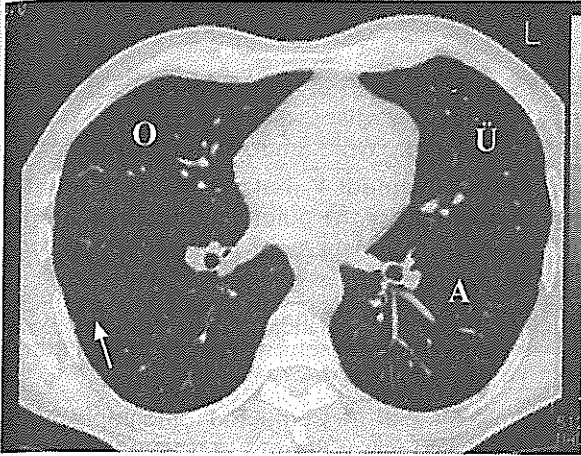
Resim 3. Minör fissür (beyaz oklar) düzeyinden geçen kesitte (Çizim 1'deki B seviyesi) interlober fissürlerin komplet olduğu görülmektedir. Minör fissürle majör fissür arasında kalan parenkim orta loba, minör fissürün anterior ve lateralinde yer alan parenkim ise üst loba aittir. Her iki majör fissürün sağda daha belirgin olmak üzere öne doğru konveks olduğu ve komplet oldukları görülmektedir. Ü: Üst lob, O: orta lob, A: alt lob.

birlikte 15 milimetreye kadar kalınlaşır ve kesit kubbe şeklindeki fissürün apeksinden geçerse oval bir opasite ortaya çıkabilir.

Aksesuar fissürler

Aksesuar fissürler genellikle bronkopulmoner segmentler arasında bulunan, visseral plevra ile kaplı değişik derinlikteki yarıklardır. Anatomiik çalışmalarda daha sık saptansalar da direkt grafi ya da BT ile de gösterilebilirler (13). En sık rastlanılanlar superior ve inferior aksesuar fissür, azigos ve sol minör fissürdür. Bunun dışında herhangi iki segment arasında intersegmental hatta intersubsegmental aksesuar fissürler de bulunabilir.

Superior aksesuar fissür alt lobun superior segmenti ile diğer bazal segmentlerin arasında bulunur (Resim 4). Sağda daha sıktr ve otopsi olgularının %5-30'unda görülür (13). Horizontal olduğu için minör fissüre benzer, ancak frontal grafide daha inferiora bulunur. Lateral grafide majör fissürden posteriora doğru uzanır. Proto tarafından



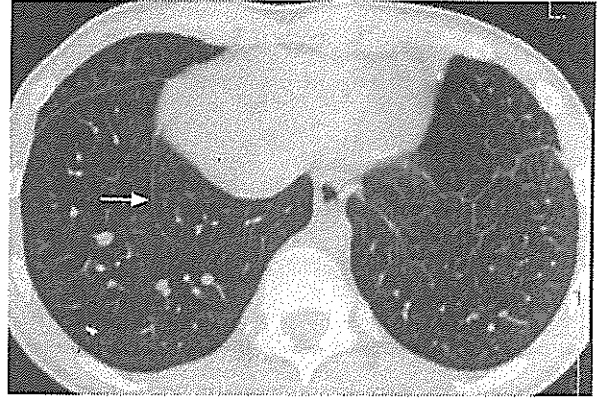
Resim 4. Superior aksesuar fissür. Inferior pulmoner venler düzeyinden geçen kesitte her iki majör fissür öne doğru konveks görünümündedir ve komplet yapıdadır. Sağda alt lobda inkomplet superior aksesuar fissür (beyaz ok) görülmektedir. Ü: Üst lob, O: orta lob, A: alt lob.

lateral grafilerin %6'sında tespit edilmiştir (3). Superior aksesuar fissür BT'de minör fissüre göre daha kaudalde ve posteriordadır. Bu görünüm alt lob atelektazisi nedeniyle majör fissürün horizontal düzleme doğru yer değiştirmesinden ayırt edilmelidir. Superior aksesuar fissür hafif oblik olduğu zaman da majör fissüre benzeyebilir.

inferior aksesuar fissür medial bazal segmenti geri kalan alt lobdan ayırır ve sağda daha sık görülür. Bu fissür otopsi olgularının %30-50'sinde görüldüğü de radyolojik olarak hastaların sadece %5-10'unda gösterilebilir (13). Inferior aksesuar fissür frontal ve lateral grafilerde diyaframın medial kesiminden başlayan vertikal seyirli ince lineer bir opasite olarak görülür. Majör fissürün posteriorunda bulunur ve hilusa doğru superior ve oblik olarak seyrederek BT görünümünü standart ya da ince kesitlerde elde edilmesine bağlıdır. YÇBT kesitlerinde inferior pulmoner ligamentten majör fissüre doğru uzanan ince bir çizgi şeklinde görülür (Resim 5).

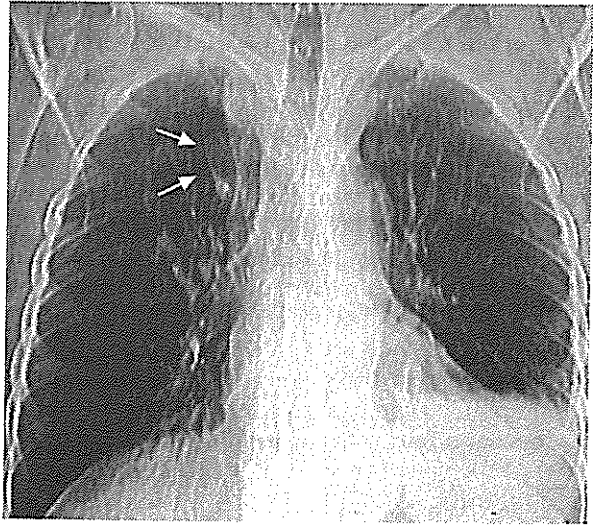
Anatomik spesimenlerin %8-18'inde izlenen sol minör fissür lingulayı geri kalan sol üst lobdan ayırır. Direkt grafilerde hastaların %2'sinden azında görülür (14). BT görünümü sağ minör fissürün analogudur ancak sol minör fissür daha kranialde bulunabilir.

Azigos fissürü diğer fissürler gibi iki kat değil dört kat plevradan oluştuğu için bütün diğer fissürlerden farklıdır. Apeksine invajine olan bu fissür laterale doğru yer değiştiren azigos veninin etrafını çevreler. Anatomik spesimenlerin %1'inde bulunur ve radyolojik olarak hastaların %0.5'inde gösterilebilir



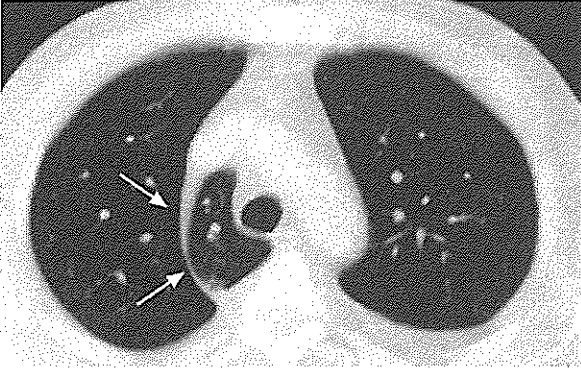
Resim 5. Alt loblar düzeyinden geçen YÇBT kesitinde sağda alt lobun mediobazal segmentini diğer segmentlerinden ayıran inferior aksesuar fissür görülmektedir (beyaz ok).

(15). Olguların hemen hepsi sağda görülür ancak sol superior interkostal venle birleşen birkaç azigos fissürü bildirilmiştir. Azigos fissürü vertikal seyirli olmasından dolayı genellikle BT'de üst torakal vertebra korpuslarından birinin posterolateral kesiminden superior vena kava veya sağ brakioyosefalik vene uzanan kavisli lineer bir opasite olarak görülür (Resim 6a ve b). Azigos veninin intraparenkimal olması nedeniyle azigos fissürünün posterior kesimi nodüler görülebilir.



Resim 6a. PA akciğer grafisinde azigos fissür (beyaz oklar) görülmektedir.

Normal bir anatomik varyant olan vertikal (sagittal anterior) minör fissür, sağ üst ve orta lob hastalıklarının görünümü ile ilgili karışıklıklara yol



Resim 6b. Aynı hastanın arkus aorta düzeyinden geçen BT kesitinde sağ akciğer üst lobda azigos fissürü (beyaz oklar) izlenmektedir.

açabilir. Sağ akciğerin inferomedial kesiminde vertikal ve az çok oblik lineer bir opasite olarak ortaya çıkması, sağ üst lobun inferomediale uzanmasına olanak tanır. Sonuç olarak üst lobun anterior segmenti parakardiyak alanı doldurur ve diyaframa ulaşabilir. Bu nedenle sağ üst lob hastalığı kalpte silüet belirtisi oluşturabilir ancak sağ orta lob medial segmentteki patolojik hadiseler genellikle kalbin kenarlarını etkilemezler. Hastalık her iki durumda da hatalı olarak lokalize edilebilir.

Plevral fissürlerin ince kesitli BT ile daha iyi gösterilmesinin klinik olarak önemli olduğu birkaç alan vardır. Majör ve minör fissürlerin tanınması akciğer loblarının ve bu loblar içindeki lezyonların daha doğru lokalize edilmesine olanak tanır, plevral ve parenkimal hastalıkların ayırımını sağlar. Fissürlere komşu olan nodüllerin ve diğer hastalıkların kesin anatomik lokalizasyonlarının belirlenmesi bronkoskopi, transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi ya da cerrahi gibi invazif torasik işlemler planlanan durumlarda çok yardımcıdır. Hastalığın fissürün diğer tarafına yayıldığına gösterilmesi yapılacak cerrahi işlemi değiştirebilir. Örneğin lobektomiden çok pnömonektomiye zorunlu kılabilen transfissürel tümör yayılımı ince kesit BT ile değerlendirilebilir.

Fissürlerin anatomisinin anlaşılması, sıvıların inkomplet majör fissüre uzanması ya da çeşitli hastalıkların bazı yollarla yayılması gibi başlangıçta karışıklık yaratan direkt grafi bulgularının açıklanmasında yardımcıdır. Bunun yanında fissürlerin normal varyasyonlardan kaynaklanan akciğer grafisindeki belirsizlikler de BT ile kolayca açıklanabilir. Pulmoner rezeksiyonu takiben yer değiştiren fissürlerin ya da başka bir deyişle 'neofissürlerin' olağan BT görünümüne aşına olmak ise postoperatif hastaların optimum şekilde değerlendirilmesi için zorunludur.

KAYNAKLAR

1. Fraser RS, Müller NL, Colman N, Pare PD. Diagnosis of diseases of the chest. 4th ed. Philadelphia, WB Saunders 1999;153-65.
2. Frija J, Schmidt P, Katz M et al. Computed tomography of the pulmonary fissures: normal anatomy. J Comput Assist Tomogr 1982; 6:1069-74.
3. Proto AV, Speckman JM. The left lateral radiograph of the chest. Med Radiogr Photogr 1979; 55:30-74.
4. Proto AV, Ball JB. Computed tomography of the major and minor fissures. AJR 1983; 140:439-48.
5. Mayo JR, Müller NL, Henkelman RM. The double-fissure sign: A motion artifact on thin-section CT scans. Radiology 1987; 165:580-1.
6. Glazer HS, Anderson DJ, DiCroce JJ, et al. Anatomy of the major fissure: Evaluation with standard thin section CT. Radiology 1991; 180:839-44.
7. Otsuji H, Uchida H, Maeda M, et al. Incomplete interlobar fissures: Bronchovascular analysis with CT. Radiology 1993; 187:541-6.
8. Felson B. Chest Roentgenology. Philadelphia, WB Saunders 1973:74-81,379.
9. Spizarny DL, Goodman LR. Air in the minor fissure: A sign of right-sided pneumothorax. Radiology 1986; 160:329-31.
10. Goodman LR, Golkow RS, Steiner RM. The right mid-lung window: A potential source of error in computed tomography of the lung. Radiology 1982;143:135-8.
11. Berkmen YM, Auh YH, Davis SD, et al. Anatomy of the minor fissure: Evaluation with thin section CT. Radiology 1989; 170:647-51.
12. Otsuji H, Hatakeyama M, Kitamura I. Right upper lobe versus right middle lobe. Differentiation with thin-section high-resolution CT. Radiology 1989; 172:653-6.
13. Godwin JD, Tarver RD. Accessory fissures of the lung. AJR 1985; 144:39-47.
14. Austin JH. The left minor fissure. Radiology 1986; 161:433-6.
15. Speckman JM, Gamsu G, WebbWR. Alterations in CT mediastinal anatomy produced by an azygous lobe. AJR 1981; 137:47-50.

Beta-laktam antibiyotiklerin klinik kullanımı ve beta laktamazlara bağlı direnç gelişimi

Dr. Murat Akova

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

Beta-laktam antibiyotikler günümüzde gerek hastane içinde gerekse hastane dışında en sık kullanılan antibiyotik türlerinin başında gelmektedir. Ancak bu denli yaygın kullanımın kaçınılmaz sonucu olarak beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç de giderek artmaktadır.

Klinikte beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç gelişmesinden sorumlu mekanizmalar içinde en önemlisi, bakterilerin ürettiği beta-laktamaz enzimleridir (1 - 3). Doğadaki pek çok bakteri beta-laktamaz enzimi üretmektedir. Ancak bunlar arasında stafilokoklar ve enterobakteriyal beta-laktamazlar, klinikte önemli direnç sorunu yarattıklarından en çok üzerinde durulan enzimlerdir (5). Bu yazıda Gram-negatif enterik bakterilerin beta-laktamazları örnek alınarak, klinikte beta-laktam kullanımı ve direnç gelişimi arasındaki ilişki incelenecektir.

Klinikte beta-laktam antibiyotik kullanımı ile direnç gelişmesi arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (4 - 6). Bu ilişki, özellikle altta yatan ciddi hastalığı olan, konakçı savunma mekanizmaları bozuk hastalarda beta-laktam antibiyotiklerle tedavi sonrasında belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Chow ve arkadaşları (4) tarafından yapılmış bir çalışmada enterobakter cinsi ile gelişen bakteremilerde izole edilen bakterinin antibiyotik direnci ile, aynı hastalarda daha önceden antibiyotik kullanımı arasındaki doğrusal bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bakteremi gelişmeden önceki iki hafta içinde her hangi bir antibiyotik kullanan 103 hastadan 26'sında (% 35) çoklu direnç (tikarsilin, mezlosilin ve piperasilin gibi geniş spektrumlu penisilinler ve 3. kuşak sefalosporinlere karşı dirençli) gösteren enterobakter cinsi bakteri izole edilirken, daha önceden antibiyotik kullanmamış 26 hastanın ancak birinde (% 4) dirençli enterobakter ile bakteremi gözlenmiştir (P=0.002). Bakteremi öncesinde her hangi bir 3. kuşak sefalosporin kullanmış hastalarda dirençli enterobakter bakteremisi görülme sıklığı ise çok daha anlamlı bulunmuştur (kullananlarda %

69, kullanmayanlarda % 20, P=0.001). Önceden sefalosporin kullanan ve takiben dirençli enterobakter bakteremisi geliştiren hastaların hepsinde bakterinin yüksek miktarda kromozomal beta-laktamaz sentezlediği gösterilmiştir. Ayrıca uni- ve multivariate analizde çoklu dirençli enterobakter bakteremisi ile enfeksiyon halinde hastalarda mortalitenin de anlamlı şekilde yükseldiği saptanmıştır.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapılan çalışmalarda yukarıda özetlenen araştırmaya benzer sonuçlar alınmıştır. Beta-laktam antibiyotikler Hacettepe'de en sık kullanılan antibiyotiklerin başında gelmektedir. 1992-1994 yılları arasında elde edilen verilere göre hastaneye yatarak antibiyotik tedavisi uygulanan hastaların yaklaşık % 55'ine bir beta-laktam türü verilmektedir. Beta-laktam türleri içinde en sık kullanılanlar ise bir 3 kuşak antipsödomonal sefalosporin olan seftazidim (% 14 hastada) ve bir beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonu olan sulbaktam/ampisilin'dir (% 26). Aynı yıllar içinde elde edilen verilere göre Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde izole edilen Escherichia coli'lerin % 22'si, enterobakter'lerin ise % 44'ü sulbaktam/ampisilin'e dirençlidir. Seftazidim'e ise direnç oranları sırasıyla E. coli için % 13, enterobakter için % 13 ve Pseudomonas aeruginosa içinse % 29 olarak bulunmuştur. Ancak dirençli bakteri enfeksiyonu ile daha önceden antibiyotik kullanımı arasındaki ilişki araştırıldığında, son bir ay içinde antibiyotik kullanan hastalarda üretilen bakterilerin belirgin derecede daha yüksek beta-laktam direnci gösterdiği saptanmıştır.

Beta-Laktamazlar Aracılığıyla Gelişen Antibiyotik Direncinin Mekanizmaları

Beta-laktamaz etkisiyle beta-laktam halkası hidrolize uğrayarak açılır ve sonuçta antibiyotik etkisiz hale geçer. Her Gram-negatif bakteri, türe özgül ve genellikle az miktarda kromozomal beta-laktamaz sentezler (3). Ayrıca pek çok türde plazmid

aracılığıyla sentezlenen beta-laktamazlar da bulunur. Kromozomal ve plazmid aracılığıyla sentezlenen enzimlerin özellikleri birbirinden oldukça farklıdır. Son yıllarda çok sayıda yeni enzimin beta-laktamaz ailesine katılması bu enzimlerin yeniden sınıflandırılmalarını gerekli kılmıştır. Bush (7) tarafından yapılan oldukça geniş kapsamlı bir sınıflamaya göre Grup 1'de *P.aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens* gibi klinikte sık karşılaşılan Gram-negatif bakterilerdeki indüklenebilir kromozomal enzimler yer almaktadır. Grup 2 tüm önemli plazmid aracılığıyla sentezlenen enzimleri ve bunlar arasında son yıllarda tanımlanan 3. kuşak sefalosporinleri ve aztreonam'ı hidrolize eden "geniş spektrumlu" beta-laktamazları içermektedir.

İndüklenebilir kromozomal beta-laktamaz taşıyan Gram-negatif bakteriler klinikte karşılaşılan dirençli infeksiyonların önemli bir kısmında etken olarak ortaya çıkarlar (2-6). Beta-laktamaz indüksiyonu sırasında normalde bakteri tarafında az (bazal) miktarda sentezlenen enzim ortamda bulunan bir indükleyicinin etkisiyle fazla miktarda sentezlenmeye başlar. Farklı beta-laktam antibiyotikler değişik oranlarda olmak üzere Grup 1 beta-laktamazları indükleyebilirler. Ancak normalde indüksiyon geçici ve geri dönüşebilir bir olay olup, indükleyicinin (yani beta-laktamın) ortadan kalkmasıyla bakteri tekrar eski bazal beta-laktamaz sentezine geri döner. Dolayısıyla bu mekanizmanın klinikte kalıcı bir dirence yol açması söz konusu değildir (2). Asıl sorun bu enzimleri doğal olarak fazla miktarda sentezleyen mutant ("dereprese") suşlar nedeniyedir (3 - 6). Bu mutantlar yukarıda sayılan bakteri topluluklarında normalde 10-5 ile 10-8 arasında bir sıklıkta bulunurlar (2 - 6). Öte yandan, çoğu 2. kuşak ve tüm 3. kuşak sefalosporinler, üreidopenisilinler ve aztreonam Grup 1 beta-laktamazlar için zayıf birer indükleyici olmalarına karşın, ortamda her hangi bir nedenle fazla miktarda bulunan enzim etkisine karşı son derece duyarlıdırlar (2). Dolayısıyla indüklenebilir beta-laktamaz taşıyan bakterilerle oluşan bir infeksiyonun tedavisinde tek başına kullanılmaları halinde, duyarlı olan bakterilerin ortadan kalkmasını takiben, antibiyotikğin etkisine dirençli doğal mutantların çoğalarak tedavinin başarısız kalmasına yol açmaları söz konusu olabilir (6).

Gram-negatif bakterilerdeki kromozomal beta-laktamazların indüksiyon mekanizması yakın zamanda ayrıntılı bir biçimde açıklanmıştır (8 - 9). Buna göre bu enzimler ampC adı verilen bir gen tarafından kodlanmaktadır. Bu gen ampR adı verilen komşu bir gen lokusunun ürünü olan ampR adlı protein molekülü tarafından normalde baskılanmaktadır. İndükleyici beta-laktam antibiyotikğin bakteri sitoplazmik membranı üzerindeki penisilin bağlayan proteinlere (PBP) bağlanmasını

takiben peptidoglikan (PG) sentezi bozulur. Ortaya çıkan PG yıkım ürünlerinin periplazmik boşlukta artan yoğunluğu sitoplazmik membran üzerinde bulunan AmpG adlı protein tarafından hissedilir. Bu etkileşim sonucu AmpG duyarlı hale geçerek ampR'de protein modifikasyonuna neden olarak baskılayıcı formdan aktive edici hale dönüştürür. Aktive olan ampR, ampC'nin ekspresyonunu ve dolayısıyla da beta-laktamaz sentezinin artışı sağlar.

İndüksiyonun olmadığı bazal koşullarda AmpD proteini ampE adı verilen bir başka proteinle birleşerek ampR'yi baskılayıcı formda tutar. Ortamda bir indükleyici olması halinde AmpG ve AmpD arasındaki denge ampG lehine bozulur ve beta-laktamaz indüksiyonu başlar. Eğer bakteri hücrelerinde oluşacak bir mutasyonla AmpD ortadan kalkacak olursa ampG'nin etkisi sürekli hale gelir ve ampC sürekli olarak eksprese edilerek yüksek miktarda beta-laktamaz sentezlenir. Bu durumda yukarıda bahsedilen "dereprese" mutant suşların ortaya çıkması söz konusudur (8).

Klinik açıdan son yıllarda önem kazanan bir diğer beta-laktamaz grubu plazmid aracılığıyla sentezlenen, dolayısıyla türler arasında kolayca yayılabilen ve substrat olarak yeni, geniş spektrumlu penisilin ve sefalosporinleri kullanan "geniş spektrumlu" beta-laktamazlardır (10). Bu grup enzimler genetik olarak eskiden beri bilinen TEM-1 veya SHV-1 beta-laktamazlarının amino asit dizilerinde meydana gelen ufak değişiklikler sonucunda ortaya çıkmışlardır. Önceleri sadece *E.coli* ve *K.pneumoniae*'de tanımlanan bu enzimler giderek diğer enterobakterilere de hızla yayılmaktadırlar (3 - 10). Plazmid aracılığıyla sentezlenen beta-laktamazlar, kromozomal olanların aksine beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonu ilaçlara karşı son derecede duyarlıdırlar. Dolayısıyla klinikte bu tip beta-laktamazları taşıyan bakterilerin neden oldukları infeksiyonlar adı geçen antibiyotik kombinasyonları ile etkin bir biçimde tedavi edilebilirler (11 - 12). Ancak yakın zamanda plazmid aracılığıyla sentezlenen beta-laktamazlara ilişkin saptanan iki özellik bu tip beta-laktamaz taşıyan bakterilerle klinikte daha da ciddi tedavi sorunlarının ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Bunlardan ilki *K.pneumoniae*'de bulunan ve plazmid aracılığıyla sentezlenmekle birlikte kromozomal beta-laktamazlara ait (beta-laktamaz inhibitörlerinden etkilenmemesi ve sefoksitin ve diğer sefamisin türevlerini hidrolize uğratma gibi) özellikleri taşıyan bir beta-laktamaz (MIR-1) dir (13). Diğer sorun normalde beta-laktamaz inhibitörlerine yüksek oranda duyarlı olan TEM veya SHV türevi beta-laktamazları yüksek miktarda sentezleyen ("hyperproducer") bakterilerin giderek artan oranda

enfeksiyon etkeni olarak ortaya çıkmasıdır (14,15,16). Beta-laktamaz inhibitörleri bu tür enzimleri kompetitif yolla inhibe ettiklerinden (17), fazla miktarda enzim sentezleyen bakterilerde enzimin bir kısmı inhibitörün etkisinden kurtularak ortamdaki antibiyotiği hidrolize edebilmektedir (11, 14, 17, 18).

Sonuç

Beta-laktam antibiyotikler yaygın kullanımları ölçüsünde klinikte sık olarak direnç sorunu yaratan antibiyotiklerin başında gelmektedir. Ortaya çıkan direnç büyük miktarda ekonomik kaybın yanısıra hastalarda yüksek mortalitenin ortaya çıkmasından da sorumludur. Bu sorunun çözümü için gerekenlerden en önemlisi diğer antibiyotikleri olduğu gibi beta-laktam türevlerini de uygun indikasyonlarda, uygun dozda ve yeterli sürede kullanmaktır. Özellikle altta yatan ciddi hastalığı olan, konakçı savunma mekanizmaları bozulmuş ve enfeksiyona karşı koymada çoğu kere antibiyotikler dışında savunması olmayan hastalarda direncin çok daha kolayca ortaya çıkabileceği düşünülerek, yukarıda sayılan kurallara uymaya daha fazla özen gösterilmelidir. Günümüzde beta-laktamaz direncini yenmek için araştırmacılar ve farmasötik endüstriden beklentilerin başında ise etkili kromozomal beta-laktamaz inhibitörlerinin bulunması gelmektedir.

KAYNAKLAR

- 1) Jacoby GA, Archer GL. New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. *N Engl J Med* 1991; 324: 601.
- 2) Livermore DM. Clinical significance of beta-lactamase induction and stable derepression in gram-negative rods. *Eur J Clin Microbiol* 1987; 6: 439.
- 3) Moellering RC, Jr. Meeting the challenges of beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31(suppl A): 1.
- 4) Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, Quinn JP, Hooper DC, Johnson MP, Ramphal R, Wagener MM, Miyashiro DK, Yu VL. Enterobacter bacteremia: Clinical features of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med* 1991; 115: 585.
- 5) Dworzack DL, Pugsley MP, Sanders CC, Horowitz EA. Emergence of resistance in gram-negative bacteria during therapy with expanded-spectrum cephalosporins. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1987; 6: 456.
- 6) Sanders CC, Sanders WE Jr. Clinical importance of inducible beta-lactamases in gram-negative bacteria. *Eur J Clin Microbiol* 1987; 6: 435.
- 7) Bush K. Characterization of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 259, 264.
- 8) Bennett PM, Chopra I. Molecular basis of beta-lactamase induction in bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:153.
- 9) Lindberg F, Lindquist S, Normark S. Genetic basis of induction and overproduction of chromosomal Class I beta-lactamases in nonfastidious gram-negative bacilli. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 782.
- 10) Philippon A, Labia R, Jacoby G. Extended spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33:1131.
- 11) Livermore DM. Determinants of the activity of beta-lactamase inhibitor combinations. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31 (supplA):9.
- 12) Williams RJ. Beta-lactamase resistance. *Current Opinion Infect Dis* 1990; 3: 751.
- 13) Papnicolaou GA, Medeiros AA, Jacoby GA. Novel plasmid-mediated beta-lactamase (MIR-1) conferring resistance to oxyimino- and alpha-methoxy beta-lactams in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34:2200.
- 14) Sanders CC, Iaconis JP, Bodey GP, Samonis G. Resistance to ticarcillin-potassium clavulanate among clinical isolates of the family Enterobacteriaceae: role of PSE-I beta-lactamase and high levels of TEM-1 and SHV-1 and problems with false susceptibility in disk diffusion tests. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 1365.
- 15) Thomson KS, Weber DA, Sanders CC, Sander WE Jr. Beta-lactamase production and resistance to beta-lactam-enzyme inhibitor combinations. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 622.
- 16) Wu PJ, Shannon K, Phillips I. Effect of hyperproduction of TEM-1 beta-lactamase on in vitro susceptibility of *Escherichia coli* to beta-lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 494.
- 17) Akova M, Yang Y, Livermore DM. Interactions of tazobactam and clavulanate with inducibly- and constitutively-expressed Class I beta-lactamases. *J Antimicrobial Chemother* 1990; 25: 199.
- 18) Livermore DM. Mechanisms of resistance to cephalosporin antibiotics. *Drugs* 1987; 34 (suppl2):64.

Konfokal mikroskop

Dr. Mürvet Tuncel

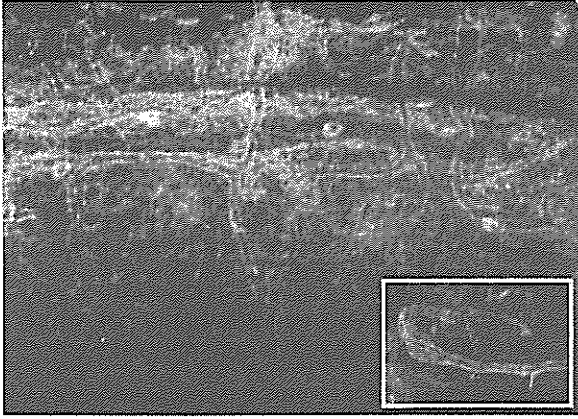
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anatomi Anabilim Dalı Doçenti

Konfokal mikroskop son on yılda biyomedikal araştırmaların pek çok alanında kullanıma girmiş olan, floresan mikroskop esaslarına benzer şekilde çalışan bir optik mikroskop sistemidir. 1990'lı yıllarda kullanılmaya başlamış olan konfokal mikroskop dünyada giderek yaygınlaşmış ve 2500'ü aşan sayılara ulaşmıştır. Türkiyede ise halen kullanımda olan 2 konfokal mikroskop bulunmaktadır.

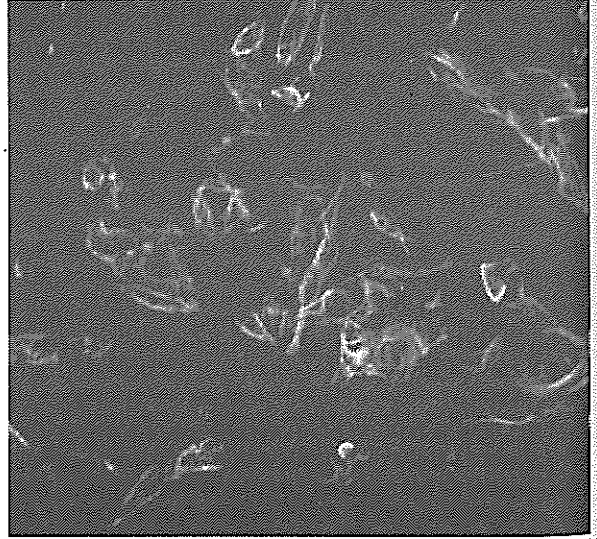
Tam adıyla lazer taramalı konfokal mikroskop (The Laser Scanning Confocal Microscope-LSCM) aydınlatma kaynağı olarak polikromatik ışık kaynağı yerine monokromatik olan lazer kullanır. Lazer (light amplification by stimulated emission of radiation) monokromatik olmasının yanısıra; yüksek parlaklığı, uzaysal düzenliliği, minimum ışın sapma özelliği, düşük gürültü (noise) ve minimum dalgalanma özellikleri nedeniyle de yüksek çözünürlük

sağlamakta ve elde edilen görüntü konvansiyonel ışık mikroskoplarına (floresan) kıyasla çok daha net olmaktadır (Şekil 1-2).

Konfokal mikroskopta incelenecek yapılar floresans verecek şekilde (immün veya non-immün) işaretlenerek hazırlanırlar. Bu sistemde lazer ışını örnek üzerinde bilgisayar kontrolündeki tarayıcı aynalar kullanılarak yüksek hızla gezdirilir (tarama). Bu işlem sırasında lazerin taradığı her noktadan yansıyan (floresans sonucu oluşan ışımaya) ve ayarlanabilir çok küçük bir delikten (pin-hole) geçirilen ışın, duyarlı fotodedektörler (sensitive photomultiplier tube detectors-PMTs) tarafından ölçülerek digital ortamda kaydedilir. Toplanan veriler piksellerden oluşan görüntüyü ortaya çıkarır. Bu işlemler, sistemin kendisinde var olan ileri bilgisayar yazılımları sayesinde gerçekleşir.



Şekil 1: Florescein phalloidin ile işaretlenmiş örnekte, membrana tympanica'nın annulus'a yakın kısımdan alınan optik kesitinde vaskülarizasyonu görülmüyor.



Şekil 2: FITC-konjuge antikor ile boyanmış insan embriyosu fibroblast mikrotübülüsleri.

Lazer ışınları, incelenecek örneğin derinliği boyunca seçilen farklı düzlemlerde odaklanarak seri optik kesitler alır. İncelenen örneğin x,y ve z eksenlerinde taranmış olması sayesinde, bu seri kesitler birleştirildiğinde üç boyutlu görüntüler elde edilir. Bu görüntüler döndürülerek farklı açılardan incelenebilir. İstendiğinde, özel gözlükle bakılınca derinlik kazanan gerçek üç boyutlu görüntü sağlanabilir.

Konfokal mikroskop hücrelerin bütünlüğü bozulmadan seri kesitler alabilme özelliği sayesinde canlı hücrelerle çalışırken de büyük olanaklar sağlamaktadır. Ayrıca canlılık olayları zamana karşı da incelenebilmektedir. Zamana karşı inceleme dördüncü boyut olarak adlandırılmaktadır (4D mikroskopi).

Son yıllarda geliştirilme aşamasında olan bir konfokal mikroskop sisteminde (optiscan endoscope/microscope), kullanılan ek bir parça sayesinde canlı deney hayvanlarında doğrudan çalışma olanağı sağlanmaktadır. Özel floresan maddelerin incelenecek bölgeye enjeksiyonundan sonra deney hayvanı anestezi altında açılıp, mikroskobik görüntüler kaydedildikten sonra kapatılmaktadır. Bu sayede aynı deney hayvanında daha sonraki gelişmeleri incelemek mümkün olmaktadır. Endoskobik mikroskopi insanda kullanılabilir hale geldiğinde bazı hastalıkların

teşhisinde önemli katkılar sağlayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Can A. Konfokal mikroskopü kursu notları, Şubat, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara, 2000.
2. Dailey M, Marrs G, Satz J, Waite M. Concepts in imaging and microscopy. Exploring biological structure and function with confocal microscopy. (Review) Biological Bulletin, 1999;197 (2):115-22.
3. Nickel J, Olschewski F, Quentin I. The imaging of three dimensional structures in confocal microscopy. Leica Microsystems Heidelberg GmbH, 2000.
4. Paddock SW. Confocal laser scanning microscopy. Biotechniques. 1999; 27 (5):992-6.
5. Paddock SW. Confocal laser scanning microscopy. Biotechniques. 1999; 27 (5):998-1004.
6. Paddock SW. Methods in Molecular Biology. Volume:122. Confocal microscopy. Methods and protocols. Humana Press,Totowa, New Jersey,1999.

**HACETTEPE TIP DERGİSİNE
AŞAĞIDAKİ ADRESTEN
ULAŞABİLİRSİNİZ.**

y e n i a d r e s i m i z

www.tip.hacettepe.edu.tr

www.tip.hacettepe.edu.tr / www.tip.hacettepe.edu.tr / www.tip.hacettepe.edu.tr / www.tip.hacettepe.edu.tr

OKUYUCU ANKETİ

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

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

Katkılarınız için teşekkür ederiz. Saygı ve sevgilerimizle

Yayın Kurulu

1. Dergi elinize nasıl ulaşıyor?

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

2. Dergide en çok ilginizi çeken bölümler hangileridir?

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

3. Dergide yer almasını istediğiniz konular nelerdir?

4. Dergi hakkında iletmek istediğiniz düşünce ve görüşleriniz nelerdir?

ADI SOYADI:

ÜNVANI:

MEZUNİYET YILI:

MEZUN OLDUĞU OKUL:

VARSA UZMANLIK ALANI:

UZMANLIK ALDIĞI YER:

ÇALIŐTIĐI KURUM:

.....

.....

İŞ TEL:.....

EV TEL:.....

FAKS:

E-MAIL:

POSTA ADRESİ:

.....

.....

.....

Adres:

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekanlığı

Hacettepe Tıp Dergisi Editörlüğü

06100 Ankara

Faks: 0(312) 310 0580

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

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Mezun ve Uzmanlarına

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

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

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ MEZUNLAR DERNEĞİ ÜYELİK FORMU

ADI, SOYADI :

OKULDAKİ SOYADI :

MEZUNİYET YILI :

İŞ ADRESİ :

İŞ TELEFONU : FAX :

EV ADRESİ :

EV TELEFONU : FAX :

E-MAIL ADRESİ :

UZMANLIK DALI :

UZMANLIK EĞİTİMİ ALDIĞI YER VE TARİH :

Baba Adı :

Ana Adı :

Doğum Yeri :

Doğum Tarihi :

Nüfusa Kayıtlı Olduğu İl :

İlçesi :

Mahalle / Köy :

Cilt No : Sayfa No : SıraNo :

Nüfus Cüzdanı No :

Verildiği Nüfus İdaresi :

Veriliş Tarihi :

Suprax®

Sefiksım

GÜNDE
TEK
DOZ

3. Kuşak Oral Sefalosporin

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

Sefiksım, sefotaksim ve seftriaksona benzer antibakteriyel spektruma sahiptir¹⁻³

beta-laktamaz enzimlerine dayanıklıdır.

Günde tek doz uygulama kolaylığıyla hastaların tedaviye uyumunu artırır.

Herhangi bir ilaç etkileşimi bildirilmemiştir.

Diğer ilaçlerden etkilenmez.

Çocuklar için tatlı tadındaki süspansiyon formu çocuklar tarafından tercih edilmektedir.³

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



Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

Büyükdere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

Eczacıbaşı

solunum yolu enfeksiyonlarında

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

aşmak için!



Suprax® GÜNDE
TEK
DOZ
sefiksım

“aşmak için”

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



Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.
Osaka, Japonya
tarafından geliştirilmiştir.
Ruhsat Sahibi ve Üretim Yeri
Eczacıbaşı İlaç

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

İİEczacıbaşı