

Hacettepe

Tıp Dergisi

Osteoporozla güncel yaklaşımlar

Allerjik rinit tedavisi

Konvülsiyonlu hastaya yaklaşım

Çocukluk yaş grubunda D vitamini intoksikasyonu

Çocukluk yaş grubunda hiperamonemili hastaya yaklaşım

Erişkinlerde lenfoma tedavisi

Sorun vaka: Ateş, cilt döküntüleri ve eklem ağrıları olan hasta

Hücresel ve moleküler evrim: basit moleküllerden hücrelere...

Subkütan venöz portlar

Sfingolipit ve glikojen depo hastalıkları tanı laboratuvarı

Hacettepe
Üniversitesi
Tıp
Fakültesi



ROVA MYCINE®

Spiramisin

Dünden bugüne, bugünden yarınlar

16 C'lu makrolid antibiyotik

- ▶ ASYE ve ÜSYE'de etkili tedavi¹⁻⁴
- ▶ Hücre içi patojenlere karşı belirgin aktivite²
- ▶ İlaç etkileşimlerine güvenilir çözüm³
- ▶ Gebelerde kullanım olanağı

KAYNAKLAR

1. Moriopoulos, L. et al. "Spiramycin versus penicillin V in the empiric treatment of bacterial meningitis." British Journal of Clinical Practice, 43:3, 1989
2. Rubinstein, E., Keller, N. "Spiramycin renaissance." Journal of Antimicrobial Chemotherapy 42, 1998, pp. 572
3. Descoates, J. "Chemical Structure and Safety of Spiramycin." Drug Investigation 6:1, 1993
4. Rocha, RT. "Comparison of spiramycin and clarithromycin for community-acquired lower respiratory tract infections." Int J Clin Prac., September 53:6, 1999

FORMÜLÜ: Her kaplanmış tablet, 3.000.000 IU ya eşdeğer 689,6 mg spiramisin ve boyayıcı madde olarak titanyum dioksit içerir. **ENDİKASYONLARI:** Spiramisin makrolid ailesine ait bir antibiyotiktir. Doğru mikrobiyolojinin neden olduğu aşağıdaki hastalıkların tedavisinde kullanılır: -KBB, bronşopnömon, kütanöz, ağız boşluğu, genital (özellikle prostatit) ve kemik enfeksiyonları -Meningokok menenjitinin profilaksi -Riftampinin kontrendike olduğu durumlarda (spiramisin meningokok menenjitini tedavisinde kullanılmaz) -Akut romatizmal ateş nüksünün profilaksisinde, penisilin alerjisi olan hastalarda -Protozoal enfeksiyon tedavisinde kullanılmaz. **KONTRENDİKASYONLAR:** Spiramisine aşırı duyarlı olan hastalarda kullanılmamalıdır. Ergot türevleriyle kombinasyon (özellikle migren için verildiyse). **UYARILAR/ÖNEMLER:** Renk atılmadığı için böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlaması gerekmez. Laktasyonda süte geçişi için emzirme kesilebilir Spiramisin gebe kadınlarda kullanılabılır. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Tüm akciğerleri, bu madde ile az ya da çok rahatsızlığa neden olabilir. Bazen tedavinin kesilmesi gerektirebilecek bulantı, kusma, diyare gibi sindirim sistemi bozuklukları ve allerjik deri reaksiyonları görülebilir. **BEKLE BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ. İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER:** Spiramisin makrolid grubunda bulunan bir antibiyotiktir. Makrolidlerin ergot türevleri ile eş zamanlı kullanımında bazı iskelet durumları bildirilmiş olmakla birlikte, spiramisin ile ilgili herhangi bir bulgü yoktur. Spiramisin karbidopa emilimini inhibe eder ve kandaki levodopa düzeyini düşürür. Klinik gözlem ve göre levodopa dozu ayarlanmalıdır. Muhtemel etkileşimleri engellemek amacıyla doktor ve eczacınıza almakta olduğunuz tedavileri bildirmeniz. **KULLANIM SEKLI VE DOZU:** Erşkinlerde, Ortalama doz günlük 3 MÜ/gündür. Günlük doz 2 ila 3 defada alınmalıdır. Meningokok menenjitini profilaksisinde, -Yetişkinler: 3 MÜ / 12 saatte bir, 5 gün. -Çocuklar: 75.000 IU/kg / 12 saatte bir, 5 gün. **DOZ AŞIMI:** Spiramisin dozlarında bireysel tolerans edilebilir. Yüksek doz kullanılması nedeniyle ortaya çıkabilecek istenmeyen durumlarda belirtilere yönelik tedavi uygulanır. **SAKLAMA KOŞULLARI:** 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında bir yerde saklanmalıdır. Çocukların ulaşamayacağı bir yerde ve ambalajında muhafaza ediniz. Doktora danışmadan kullanılmamalıdır. **TİCARİ SEKLI VE AMBALAJ MUHTEVASI:** Rovamycine 3 MÜ Tabletler Her bir kaplanmış tablet spiramisin içeren 10 tabletlik ambalajlarda, XDV'li PSE: 14.318.500 - TL (18.11.2002 itibarıyla) Ruhsat Tarihi: 11.04.1994 Ruhsat No.: 168/63

Ruhsat sahibi:
Aventis Pharma S.A. lisansı ile
Eczacıbaşı İlaç Ticaret A.Ş.
İretim yeri

**Eczacıbaşı İlaç
Sanayi**

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.
Eczacıbaşı İlaç Pazarlama
Büyükdere Cad. Ali Kaya Sokak No: 7 / Levent 34394 İstanbul
Danışma ve Bilgi Hattı: 0800 211 70 67
www.eip.com.tr

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

İlEczacı

HACETTEPE TIP DERGİSİ
2003; 34 (4)

Editör
İskender Sayek

Editör Yardımcısı
Macit Anyürek

Yayın Kurulu
Murat Akova (2004)
M. Cemalettin Aksoy (2006)
Yakut Akyön Yılmaz (2005)
Oğuz Çataltepe (2006)
Reyhan Çeliker (2006)
Lütfi Çöplü (2005)
Çağatay Güler (2005)
Serdar Günalp (2006)
Alper Gürlek (2006)
Alper B. İskit (2006)
Rana Karabudak (2006)
Tezer Kutluk (2004)
Uğur Özçelik (2006)
Asuman Özkara (2004)
Levent Sennaroğlu (2006)
İlhan Tezcan (2006)

Yayına Hazırlık
Barış Taşbaş
Selin Çarkacı

*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

Tasarım ve Baskı
Alp Ofset Matbaacılık
Ltd. Şti. Ankara
Tel : (0.312) 230 0997
Fax : (0.312) 230 7629
web : www.alpofset.com.tr

ISSN: 1300-8404

İÇİNDEKİLER

- **Editör'den**195
İskender Sayek
- **Osteoporozu güncel yaklaşımlar**.....196
Mine Durusu, Alper Gürlek
- **Allerjik rinit tedavisi**.....204
Bülent Enis Şekerel
- **Konvülsiyonlu hastaya yaklaşım ve status epileptikus tedavisi**209
Güzide Turanlı
- **Çocukluk yaş grubunda D vitamini intoksikasyonu**218
Ayfer Alikasıfoğlu
- **Çocukluk yaş grubunda hiperamonemili hastaya yaklaşım**222
Ayşegül Tokatlı
- **Erişkinlerde lenfoma tedavisi**.....229
Alpaslan Alp, Banu Sancak
- SORUN VAKA**
- **Ateş, cilt döküntüleri ve eklem ağrıları olan 32 yaşındaki bayan hasta**.....238
Mevlüt Kurt, Kadri Altundağ, Önder O. Eren,
Yahya Büyükaşık, Özay Özkaya
- TEMEL TIPTAN KLİNİĞE**
- **Hücreyel ve moleküler evrim: basit moleküllerden hücrelere**246
Korya Ergünay, Yakut Akyön
- RADYOLOJİ**
- **Subkütan venöz portlar**251
Barbaros E. Çil, Ferhun Balkancı
- **DÜZELTME**254
- TANI LABORATUARI**
- **Sfingolipit ve glikojen depo hastalıkların tanı laboratuvarı**255
Barbaros E. Çil, Ferhun Balkancı

Yazarlara açıklama

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

Yazışma adresi

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

Yazının hazırlanması

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

Kaynaklar

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

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

Örnekler

Dergi

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

Kitap

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

Kitap Bölümü

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

Tablo, şekil ve resimler

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

İzin alınması

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

Merhaba,

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin öğretim üyeleri tarafından hazırlanan ve sürekli tıp eğitimi devam ettirmek amacı ile yayınlanmakta olan dergimizin bu sayısında da önemli konularda en son bilgileri kapsayan yazılar yer almaktadır.

Toplum yaş ortalamasının artışı nedeniyle önemli bir sağlık sorunu haline gelen osteoporozun ele alındığı "osteoporoza güncel yaklaşımlar" yazısını toplumda en sık rastlanan kronik hastalıklardan biri olan allerjik rinit tedavisi konulu yazı izlemektedir.

Acil bir durum olan konvülsiyonun tanı ve tedavisinin ele alındığı "konvülsiyon ve status epileptikus tedavisi" başlıklı yazıyı "çocukluk yaş grubunda vitamin D intoksikasyonu" ve "çocukluk yaş grubunda hiperamonemili hastaya yaklaşım" başlıklı yazılar takip etmektedir.

"Erişkinlerde lenfoma tedavisi" başlıklı yazı lenfoma tedavisindeki son gelişmeleri kapsamaktadır.

Sorun vaka bölümünde; ateş, cilt döküntüleri ve eklem ağrıları olan 32 yaşındaki hasta klinik, laboratuvar ve patoloji sonuçlarıyla tartışılmaktadır.

Temel tıptan kliniğe bölümünde "hücre sel ve moleküler evrim: basit moleküllerden hücrelere..." başlıklı yazı yer almaktadır.

Uzun süreli ve aralıklı tedavi gerektiren hastalıklarda sıkça kullanılmaya başlanan subkütan venöz portlar hakkında bilmemiz gereken temel bilgileri içeren yazıyı radyoloji bölümünde bulabilirsiniz.

Tanı laboratuvarı bölümünde "sfingolipit ve glikojen depo hastalıkların tanı laboratuvarı" tanıtılmaktadır.

Bir sonraki sayıda görüşmek dileğiyle.

Sevgi ve Dostlukla,



Prof. Dr. İskender Sayek
Dekan

Osteoporozla güncel yaklaşımlar

Dr. Mine Durusu¹, Dr. Alper Gürlek²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi¹, Endokrinoloji Ünitesi, Doçenti

Giriş ve osteoporozun epidemiyolojisi

Toplumların yaş ortalamasının artmasıyla beraber osteoporozdan etkilenen insanların sayısında, ondan da önemlisi osteoporozla ilgili "fragilite kırıkları"nın oranlarında artış izlenmektedir. "Fragilite kırığı" normal bir kemiği kırmaya yetmeyecek bir zedelenme ile oluşan kırık olarak tanımlanır. Osteoporozla ilgili mortalite çoğunlukla kalça kırıklarına atfedilir. Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre 50 yaşından sonra yaşamları boyunca her 3 beyaz kadından birinde vertebra kırığı, her 6 beyaz kadından birinde ise kalça kırığı görülmektedir. Kalça kırığı sonrası her 5 ila 10 kadından biri 1 sene içinde ölürken, 4 kadından biri de sürekli bakıma muhtaç hale gelmektedir. Kalça kırığı oranlarındaki artış kadınlarda erkeklerden 10 yıl önce görülmesine rağmen vertebra kırıklarının prevalansı benzerdir. Bu veriler, yapılan sağlık harcamaları ve bakıma muhtaç hale gelen hastaların aileleri üzerindeki etkileri de göz önüne alındığında osteoporozun özellikle Kuzey Avrupa ülkeleri gibi hem kemik kitlesi düşük hem de yaşlanan bir popülasyonda sürekli olarak büyüyen bir toplumsal problem olduğunu ortaya koymaktadır. Günümüzde çalışmalar normal kemikli veya ölçümlerde düşük kemik dansitesine sahip sağlıklı insanlarda önleme; fragilite kırıklı veya ciddi risk faktörleri olan osteoporozlularda da tedavi modalitelerini araştırmaktadır. İkincil osteoporoz ve erkek osteoporozu ise kişiselleştirilmiş tedavi gerektirir ve bu yazıda bu konulara değinilmeyecektir.

Osteoporozun patofizyolojisi

Kemik sürekli olarak yeniden yapılandırılan dinamik bir yapıdır. "Temel multiselüler ünite" kemik yüzeyindeki bir çukuru eritip yeni kemikle tekrar dolduran bir hücre takımıdır. Kemikteki bir mikro zedelenme veya mekanik stres veya doğal süreç bir temel multiselüler ünitenin oluşmasına yol açar. Her bir temel multiselüler ünitenin ortaya

çıkış hızı ve her bir ünite içindeki osteoblast ve osteoklast aktivitesi kemik kaybının belirleyicileridir. Kemiğin yeniden yapılandırılması sürecinde yıkımla oluşan zayıflık, yeni kemiğin artmış gücüyle dengelenir. Ancak ihtiyaçların ötesinde bir yeniden yapılandırma, kemik kaybının baskın olması ve kemiğin mikromimarisindeki bozulma osteoporozun patogenezinde rol oynar ve osteoporozun tanı ve tedavisi bu patogenetik mekanizmaları hedef alır. Mekanik yüklenme, mikrozedelenme, parathormon, östrojen, 1,25-hidroksi-vitamin D, interlökinler ve büyüme faktörleri, asidoz ve kortikosteroidler gibi bir çok faktör temel multiselüler ünitenin oluşum hızını etkiler. Kemik yapımı yeterli olmasına karşın mineralizasyonda bozukluk olması osteoporozu taklit eden bir osteomalazi gelişmesine yol açabilir. Tüm bunların yanında mikrokırıkların iyileşmesi sırasında oluşan kallus yapısı yaşla beraber zayıfladığı için mikromimaride bozulma ve minerallerin yaşlanmasıyla kemiğin gücünde belirgin azalma görülür. Tüm bu faktörler göz önüne alındığında osteoporoz tedavisinin çok yönlü yaklaşım gerektirdiği görülmektedir.

Osteoporozun tanımlanması, risk faktörleri ve tanı yöntemleri

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından modifiye edilmiş şekliyle osteoporoz şöyle tanımlanır; kişiyi artmış kırık riskine predispoze eden kemik gücünde azalmayla karakterize bir iskelet bozukluğu. Kemik gücü iki ana özelliğin beraberliğinin yansımasıdır; kemik dansitesi ve kemik kalitesi. Kemik dansitesi g/cm² olarak mutlak değerlerle veya T- ve Z- skorları ile göreceli olarak tanımlanabilir. T- skoru genç, sağlıklı kadınların zirve kemik kitlelerinin ortalamasından olan standart sapma sayısını, Z- skoru ise aynı yaş grubundaki sağlıklı kadınların ortalamasından olan standart sapmayı gösterir. Referans alınan topluma göre T- ve Z-

değerleri değişir. Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre tanımlamalar Tablo 1' de gösterilmiştir. Kemik gücünün diğer bileşkesi olan kemik kalitesini değerlendirmek için şu anda klinikte günlük uygulamada kullanılacak tek indeks- osteoporoz açısından irdelenen her hastaya kemik biyopsisi yapılamayacağı için- kırılabilir kemik hikayesidir. Trabeküllerin yapısı, kristallerin büyüklüğü, korteks kalınlığı kaliteyi belirleyen faktörlerdir.

Tablo 1: Dünya Sağlık Örgütü osteoporoz tanı kriterleri

Tanım	T-skoru
Normal KMD	+2.5 ile -1.0 arası
Osteopeni	-1.0 ile -2.5 arası
Osteoporoz	-2.5'tan düşük
Ciddi osteoporoz	-2.5'tan düşük ve frajilite kırığı var

Kemik kitlesi ve yapısının değerlendirilmesinde en basit yöntem düz radyografilerdir. Vertebranın anterior veya posterior kenarında veya santralinde %20' den fazla yükseklik kaybı olması kırık deformitesini gösterir. Vertebra kırıklarının 2/3' ü klinikte kendini belli etmeyeceğinden ancak şüphe üzerine çekilen grafilerde kırık deformiteleri görülebilir. Kemik mineralindeki kayıp %30' a ulaşana kadar düz grafiler normaldir. Proksimal femurun "singh indeksi" trabeküler kemik kaybını göstermede kullanılabilir. Kemik kitlesini daha gelişmiş yöntemlerle değerlendirmede iskelet sistemi santral ve periferik iskelet olarak ayrılır. Santral ölçümler için en sık kullanılan yöntem "dual energy X-ray absorptiometry (DEXA)" dir. Bu yöntem en geniş çalışılmış ve postmenopozal beyaz kadınların kırık riskinin değerlendirilmesinde en güvenilir yöntemdir. Antirezorptif tedavi ile kemik mineral dansitesinde (KMD) 3 senede %1-3' lük bir artış izlenir, sağlanan risk azaltımının ancak bir bölümü KMD ölçümlerine yansır. Ölçüm değerlerindeki g/cm² biriminden mutlak fark tedavinin değerlendirilmesinde daha değerlidir. Periferik iskelet için kantitatif ultrason yöntemi ile kalkaneus kitlesi değerlendirilebilir. Kantitatif ultrason ile önkol ve vertebra kırık riski öngörülebilir ancak yapılan çalışmalar kalça kırık riskini öngörmeye etkin tek yöntemin halen DEXA olduğunu göstermektedir. Tedaviye cevabı değerlendirmede de kantitatif ultrason güvenilir değildir, çünkü kalkaneustaki mineral değişiklikleri 1 ila 3 senede ortaya çıkar ve kalkaneus tedaviye femur ve vertebradan farklı cevap verebilir.

Kanada Osteoporoz Derneği 50 yaş üstündeki tüm erkeklerin ve tüm postmenopozal kadınların osteoporoz risk faktörleri açısından değerlendirilmesini önermektedir. Risk faktörlerinin belirlenmesi hastaların ileri tetkikleri ve medikal tedavi kararları açısından gereklidir. Frajilite kırığı riskinin belirlenmesinde en iyi kantitatif yöntem KMD ölçümüdür ancak hangi hastaların KMD ölçümüne gideceğinin belirlenmesi için ek risk faktörlerinin değerlendirilmesi gerekir. Düşmenin ve travmanın şekli de kırık riskini etkiler. Torsiyon tipi travma, yana düşme kalça kırığı riskini artırır. Kanada Osteoporoz Derneği frajilite kırığı için 4 anahtar risk faktörü belirlemiştir:

1. Düşük KMD: KMD her zaman yaş ile beraber değerlendirilmelidir. Z- skorlarından her bir standart deviasyon azalmada kırık riski iki katına çıkar. KMD ölçümleri ancak ve sadece tedavi kararını etkileyecekse yapılmalıdır. Ek risk faktörü olmayan 65 yaş altı postmenopozal tüm kadınların KMD ölçümlerinin yapılması söz konusu değildir ve önerilmez. Ayrıca aynı KMD' ye sahip kişilerdeki ek risk faktörleri kırık riskini arttıracığı için göz önüne alınmalıdır. Hikayesinde 4cm ve üstünde boy kısalması belirten veya izleminde boyunda 2 cm ve üstünde kısalma olan kişiler düz grafiler ile değerlendirilip vertebra kırığı şüphesi olanlar diğer risk faktörlerine bakılmaksızın KMD ölçümüne gitmelidirler.
2. Frajilite kırığı hikayesi: Oluşmuş bir kırık yeni bir kırık riskini arttıran en önemli faktörlerdendir. Aynı KMD' ye sahip olsa dahi vertebral kırığı olan bir kişideki yeni kırık riski olmayana göre 4 kat artmıştır, bunun da kemik kalitesiyle ilgili bir parametre olduğu düşünülmektedir.
3. Yaş: On yıllık ön kol, humerus, vertebra ve femur kırık riski 45-85 yaş arası kadınlarda 8 kat, erkeklerde 5 kat artmıştır.
4. Ailede osteoporoz hikayesi: En önemli belirleyici annede kalça kırığı hikayesi olmasıdır ancak 1. ve 2. dereceden erkek akrabalarındaki hikaye de gözardı edilmemelidir.

Osteoporoz açısından araştırılması gereken kişileri saptamada kullanılan majör ve minör risk faktörleri Tablo 2' de belirtilmiştir. Bir majör veya 2 minör risk faktörü KMD ölçümü endikasyonu koydurmaktadır.

Tablo 2: Osteoporoz için değerlendirilmesi gereken kişileri tanımlayan risk faktörleri

Majör risk faktörleri

- yaş >65
- vertebrada kompresyon kırığı
- 40 yaşından sonra frajilite kırığı
- ailede osteoporoz kırığı (özellikle maternal kalça kırığı)
- 3 aydan uzun süreli sistemik glukokortikoid tedavisi*
- malabsorpsiyon sendromu
- primer hiperparatiroidi
- düşmeye eğilim
- düz radyografide belirgin osteopeni
- hipogonadizm
- erken menopoz (45 yaşından önce)

Minör risk faktörleri

- romatoid artrit
- klinik hipertiroidi hikayesi
- kronik antikonvülzan tedavisi
- diyetle yetersiz kalsiyum alınması
- sigara
- aşırı alkol alımı
- aşırı kafein tüketimi
- vücut ağırlığı <57 kg
- 25 yaşındaki vücut ağırlığının %10'undan fazlasının kaybedilmesi
- kronik heparin tedavisi
- 3 aydan uzun süreli 7.5 mg ve üstünde prednison ve eşdeğeri kullananlarda osteoporoz tedavisine başlanması, 2.5 mg ve üstünde prednison ve eşdeğeri kullananlarda ise KMD ölçümü yapılması önerilmektedir.

Osteoporozun klinik bulguları

Osteoporozu olan kişide kifoza, boyda kısalma, akciğer kapasitesinde azalma, reflü özefajiti ve karın boşluğunda daralma gibi bulgular da görülebilir. Ağrı osteoporozda beklenen bir belirti değildir ve kırık açısından alarm verici olmalıdır. Akut vertebra kırıklarında sırtta hassasiyet farkedilebilir. Önemli

morbidite ve mortalite sebebi olan femur kırıklarının düşük kemik dansitesiyle ilişkili olan şekli intertrokanterik kırıklardır, femur başı kırıkları daha çok mekanik faktörlerle ilişkilidir. Vertebra kırıkları hafif kamalaşmadan tam kompresyon kırığına kadar değişen bir yelpazede görülebilir. Bir çok kompresyon kırığı kronik süreçte ilerlediği için ağrıya yol açmaz. Akut ağrıya yol açan kırıklarda genellikle paravertebral kas spazmı eşlik eder, ağrı 1-2 ay sürer. Devam eden ağrıda altta yatan myelom veya başka bir malignansi, spinal stenoz, dejeneratif eklem hastalıkları aranmalıdır.

Kemik döngüsü belirteçleri

Osteoklast ve osteoblast aktivitesi sonucu ortaya salınan bir takım moleküller kemik döngüsünün hızının göstergeleri olarak kullanılabilir. Kemik rezorpsiyonu sonucunda kollajen yıkılarak çapraz bağlı moleküller kana salınır, bir kısmı idrarla atılır. Bu moleküller kemik döngüsündeki varyasyona bağlı olarak diurnal varyasyon gösterirler. Piridinolinler, tip I kollajen çapraz bağlı N-telopeptid ve C-telopeptid osteoklast aktivitesinin göstergeleridir. Osteoblast aktivitesinin göstergesi olarak osteokalsin, kemiğe spesifik alkalen fosfataz ve prokollajen I karboksiterminal propeptid kana salınır. Serum osteokalsin seviyesi böbrek yetmezliğinde osteomalazide yükselirken, kemiğe spesifik alkalen fosfataz böbrek fonksiyonlarından etkilenmez. Adölesanlarda ve postmenopozal kadınlarda seviyeleri yükselir. Bu moleküller kemik döngüsünün belirteçleri olarak kırık riskini belirlemede, ondan da önemlisi antirezorptif tedaviye cevabı izlemede kullanılabilirler. Özellikle osteoklast aktivitesi göstergeleri tedaviye daha hızlı cevap verirler. Bazı çalışmalarda belirteçlerin seviyesindeki düşme vertebra kırık insidansında azalma ile korelasyon gösterir. Osteopenik değerlere sahip bir kişide kemik döngüsü belirteçlerinin yüksek olması antirezorptif tedaviyi gündeme getirebilir. Ancak tüm bu verilere rağmen bu belirteçlerin erkeklerde ve rutin uygulamada kullanımı henüz tam olarak önerilmemektedir.

OSTEOPOROZ TEDAVİSİ

Kalsiyum ve D vitamini

Osteoporoz tedavisindeki amaç olabildiğince erken müdahale ederek kemik kitlesinin ve iskelet bütünlüğünün korunmasını sağlamaktır. Öncelikle kişinin fizyolojik kalsiyum ve D vitamini ihtiyaçlarını karşılamak gerekmektedir. Osteoporozun önlenmesinde diyetle veya tamamlayıcı tedaviyle yeterli miktarlarda kalsiyum ve D vitamini sağlanmalıdır. Osteoporozun tedavisinde kalsiyum ve D vitamini

tek başlarına yeterli olmamakla beraber tedavinin bir parçası olarak vazgeçilmezlerdir. Kalsiyum kemikle ilgili hormonları ve lokal faktörleri etkiler, en önemli etkisi parathormon sekresyonunun inhibisyonudur. Kalsiyum ihtiyacı yaşla değişir (Tablo 3). D vitamininin ise özellikle güneş maruziyeti yeterli olmayan toplumlarda diyetle alınması, gerekirse dışarıdan desteklenmesi gerekmektedir. Yetmiş yaşından sonra derideki dönüşüm yeterli olmadığı için diyetle alınan miktar daha da önemli hale gelir. D vitamini ihtiyacı da yaşla değişir (Tablo 4). Unutulmamalıdır ki vitamin D' nin eksikliğinin yanında fazlalığı da kemik rezorpsiyonunu artırarak osteoporozla yol açabilir.

Tablo 3: Yaşa göre kalsiyum ihtiyacı

Yaş grubu	Günlük kalsiyum gereksinimi
Prepubertal (4-8 yaş)	800 mg
Adölesan (9-18 yaş)	1300 mg
Kadın (19-50 yaş)	1000 mg
Kadın (>50 yaş)	1500 mg
Gebe veya emziren kadın (>18 yaş)	1000 mg
Erkek (19-50 yaş)	1000 mg
Erkek (>50 yaş)	1500 mg

Tablo 4: Yaşa göre D vitamini ihtiyacı

Yaş grubu	Günlük D Vitamini gereksinimi
Kadın (19-50 yaş)	400IU
Kadın (>50 yaş)	800IU
Gebe veya emziren kadın (>18 yaş)	400IU
Erkek (19-50 yaş)	400IU
Erkek (>50 yaş)	800IU

Kalsitonin

Kalsitonin, kemik üzerinde fizyolojik etkileri olan bir polipeptiddir. Farmakolojik dozlarda osteoklast aktivitesini inhibe eder. Polipeptid olduğu için ağızdan alınan formları etkili değildir, bu sebeple parenteral ve nazal formları geliştirilmiştir. İnsanda balık kalsitonini, insan kalsitonininden daha etkili olduğu için rekombinant somon kalsitonini kullanılır. Osteoporoz tanısı konulmuş postmenopozal kadınların nazal yolla 100, 200, 400 IU/gün dozundan somon kalsitonini almak üzere gruplara ayrıldığı PROOF çalışmasında 200 IU/gün nazal kalsitonin ile vertebra kırıklarında %33-36 oranında azalma

izlenmiş, ancak bu etki 400 IU/gün dozlarında kaybolmuştur. Çalışma, vertebra dışı kırıkların tespit edilmesi için yeterli istatistiksel güce sahip olmadığı için kalsitoninin vertebra dışı kırıklarda etkisi bilinmemektedir. Kalsitonin, üreme çağındaki premenopozal kadınlarda gebelik üzerine olumsuz etkileri olmadığından ve gebelik sırasında başka bir tedavi seçeneği olmadığından akılcı bir alternatif tedavi seçimi olabilir. Kalsitoninin etkisi kanıtlanmış bir diğer kullanım alanı da ağrılı akut vertebra kırıklarıdır. Ağrıyı azaltmada belirgin etkisi olduğu için akut kırıklarda tercih edilebilir ancak vertebra dışı kırıklarda ve kronik kırıklarda kullanımını önerecek yeterli veri yoktur. Kalsitonine veya taşıyıcı maddelere karşı hipersensitivite reaksiyonu tedaviye kontrendikasyon oluşturacak en önemli ve tek yan etkidir. Nazal formlarla lokal iritasyon gelişebilir (%30 oranında) ancak genellikle tedavinin kesilmesi için bir neden oluşturmaz. Somon kalsitonine karşı antikor oluşabilir ancak ilacın etkinliğini değiştirmez.

Parathormon

Parathormon (PTH), üzerinde çalışmaların sürdüğü bir başka tedavi seçeneğidir. Diğer tedavi modalitelerinden farklı olarak etkisini kemik yıkımını inhibe etmek yerine yapımı uyarak gösterir. PTH (1-34)'ün osteoporozlu postmenopozal kadınlarda hem vertebra hem de vertebra dışı kırıkların önlenmesinde etkili olduğu ve hem 1-34 hem de 1-84 formlarının KMD'yi arttırdığı gösterilmiştir. Osteoporotik veya kalça veya vertebra T-skoru -2'nin altında olan postmenopozal kadınların dahil edildiği, yakın dönemde sonuçları açıklanan bir çalışmada PTH (1-84), alendronat ve PTH-alendronat kombinasyonu alan grupların tümünde vertebra KMD'sinde artış izlenmiş ancak vertebra trabeküler kemikinin volumetrik dansitesindeki artış PTH grubunda diğer gruplara göre iki kat fazla olarak izlenmiştir. PTH ile alendronatın beraber kullanımında iki ajan arasında sinerjistik etki olduğuna ait bir kanıt bulunamamış, aksine alendronatın PTH' nin anabolik etkilerini baskıladığı düşünülmüştür.

Bisfosfonatlar

Bisfosfonatlar, vertebra ve vertebra dışı kırıklarda etkinlikleri kanıtlanmış ilk basamak tedavilerdir. Bisfosfonatlar yapı olarak doğal pirofosfatların stabil analoglarıdır. Karbon atomuna bağlanmış 2 fosfonat yapısı (P-C-P) asit ve hidrolitik enzimlere dayanıklılık sağlar. Pirofosfatların daha dayanıklı analoglarını oluşturmak için yapılan araştırmalarda çeşitli kimyasal sınıflar geliştirilmiştir. P-C-P yapısı kemige yüksek afinite gösterir ve karbon atomunun ilk iki pozisyonundaki değişiklikler sınıfları belirler. Bisfosfonatların antirezorptif etkileri sadece adsorpsiyona ve hidroksiapatitin çözünmesinin

engellenmesine bağlı değildir, osteoklastlar üzerinde doğrudan hücresel etkileri vardır. Birinci kuşak bisfosfonatlar olan klodronat ve etidronat, sitotoksik adenozin trifosfat analoglarının yapımına katılırlar. İkinci ve üçüncü kuşakta yer alan, nitrojen atomu taşıyan güçlü bisfosfonatlar olan alendronat ve risedronat (sırasıyla) ise osteoklast apoptosisini indüklerler.

Bisfosfonatların osteoporozda olduğu kadar osteopenik kişilerde de KMD'yi yükseltici etkileri görülmüştür. Kortikosteroid ve erkek osteoporozunda da kanıtlanmış etkileri vardır. Gebelik esnasında kullanımları kontrendikedir ve bisfosfonat tedavisi alan premenopozal kadınlarda doğum kontrolü şarttır.

Klinik kullanıma ilk gelen bisfosfonat olan etidronat, genellikle iyi tolere edilir ancak sürekli kullanımda osteomalaziye benzeyen bir mineralizasyon defekti oluşturduğu için 3 ayda bir 2 hafta 400 mg/gün dozajında kullanılmalıdır. Etidronatın sadece vertebra kırıkları üzerine etkisi gösterilmiştir.

İkinci kuşak bisfosfonat olan alendronat, 10 mg/gün veya 70 mg/hafta/tek gün dozlarında kullanılabilir. Alendronatın vertebra kırıklarını ve vertebra dışı kırıkları önleyici ve ölçüm yapılan tüm bölgelerde KMD'yi artırıcı etkisi gösterilmiştir. Postmenopozal kadınlarda osteoporozda olduğu kadar normal KMD değerlerinde de kemik kitlesi kaybını önleyici etkisi vardır ancak normal KMD değerlerinde kırık insidansını düşürdüğüne dair veri yoktur. Östrojen veya raloksifenle kombinasyon tedavisinde de etkin bir bileşendir. Alendronatın 10 mg'lık günlük dozuyla 70 mg'lık haftalık dozunun karşılaştırıldığı bir çalışmada tedavi süresince KMD'deki artış ve tip I kollajen çapraz bağlı N-telopeptid ve kemiğe spesifik alkalen fosfataz seviyelerindeki azalmalarda benzer oranlar saptanmıştır. Alendronatın haftalık 70 mg'lık dozunun risedronatın günlük 5 mg'lık dozuyla karşılaştırıldığı 3 aylık, randomize, plasebo kontrollü ve 12 aya kadar çift kör uzatmalı çok merkezli bir çalışmanın sonuçları yakın dönemde açıklanmıştır. Risedronatın haftalık 35 mg'lık formunun piyasada olmadığı bir dönemde başlatılan bu çalışmaya 60 yaşının üstünde, lomber vertebra veya total kalça T-skoru -2.5 ve altında olan veya hem lomber vertebra hem de total kalça T-skoru -2 ve altında olan 549 postmenopozal kadın alınmıştır. Primer son noktanın 3. aydaki düzeltilmiş tip I kollajen çapraz bağlı N-telopeptidteki azalma olduğu çalışmada 70 mg alendronat alan grupta 1.,3.,6. ve 12. aylarda düzeltilmiş idrar tip I kollajen çapraz bağlı N-telopeptid ve serum kemiğe spesifik alkalen fosfataz seviyelerinde plaseboya ve

risedronata göre anlamlı ve stabil bir düşme gözlenmiştir. Sekonder son nokta olan lomber vertebra ve kalça KMD'lerinde de alendronat grubunda 6. ve 12. aylarda plasebo ve risedronat grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlenmiştir. İstenmeyen olay insidansı ise her üç grupta benzerdir ve tek peptik ülser olgusu risedronat grubundan bildirilmiştir. Alendronat ve risedronat arasındaki bu etki farklılığının alendronatın daha güçlü antirezorptif etkisinden mi yoksa risedronatın günlük dozunun öğünlerle etkileşiminden mi kaynaklandığını göstermek için iki bisfosfonatın haftalık dozlarıyla yapılan bir karşılaştırmalı çalışmaya gereksinim vardır. Osteoporoz tanımında kemik kitlesinin yanında kemik kalitesi de giderek önem kazanan bir kavram olduğu için bisfosfonatların kemik kalitesi üzerindeki etkileri de araştırılmıştır. Günde 10 mg alendronat verilen osteoporotik postmenopozal kadınlarla yapılan bir çalışmada kemik kalitesi, tedavinin başlangıcında, 2. ve 3. senesinde iliak kemikten alınan biyopsilerde yapılan histomorfometrik analizlerle değerlendirilmiştir. Alendronatın normal lameller yapıyı koruduğu, fibrozis, hücresel toksisite ve gevşek kemik oluşumuna yol açmadığı ve mineralizasyonu etkilemeden kemik döngüsünü yavaşlattığı görülmüştür. Alendronat altında oluşan kemiğin kalitesinin normal olduğunu gösteren bu çalışmanın yanında kemik biyopsilerinin kantitatif mikroradyograflarla değerlendirildiği benzer bir çalışmada da alendronatın sekonder mineralizasyonu fazını uzatarak kemik yapısındaki ünitelerin en üst düzeyde mineralizasyona ulaşmasını sağladığı ve bu sayede kemik kalitesi ve gücünü arttırdığı gösterilmiştir.

Üçüncü kuşak bisfosfonat olan risedronat, 5 mg/gün ve 35 mg/hafta/tek gün dozlarında kullanıma sunulmuştur. Günlük ve haftalık formlarının eşdeğerliliği ve tolerabilite benzerliği kanıtlanmıştır. Alendronat gibi vertebra kırıklarını ve vertebra dışı kırıkları azaltıcı etkileri gösterilmiştir. Günlük 5 mg risedronat ile yapılan, femur başı T-skoru -4' ten düşük veya T-skoru -3'ten düşük olup iskelet dışı en az bir risk faktörü olan 70-79 yaş arası 5445 postmenopozal kadının dahil edildiği bir çalışmada risedronatın KMD ölçümü ile kanıtlanmış osteoporoz olan kadınlarda kalça kırığı insidansını azalttığı izlenmiştir.

Zoledronik asit malign hiperkalsemilerde ağrı ve kemik metastazlarında kullanımda olan bisfosfonattır. Zoledronatın 3 veya 6 ayda bir veya tek doz intravenöz rejimleriyle plasebonun karşılaştırıldığı bir çalışmada vertebra ve kalça KMD'leri üzerinde oral bisfosfonatların etkilerinin

benzer etkiler ve biyokimyasal belirteçlerde azalmalar gözlenmiştir. Bundan da öte tek doz intravenöz zoledronat sonrasında 12. ayda dahi biyokimyasal belirteçlerin serum seviyelerinin düşük kaldığı saptanmıştır. Osteoporozun senede tek doz parenteral bisfosfonat ile tedavi edilip edilemeyeceği daha çok veri elde edildikçe cevaplanacak bir sorudur.

Hormon replasman tedavisi

Östrojenin kemik üzerindeki etkileri ve menopozdan sonra östrojen çekilmesine bağlı kemik kaybının hızlanması senelerdir bilinen bir olgudur. Postmenopozal dönemde başlayan kemik kaybı 10 seneye kadar devam edebilmektedir, bu dönemde kemik kaybının azaltılmasında hormon replasman tedavisinin (HRT) etkinliği gösterilmiştir. Özellikle 45 yaşından önce menopoza giren kadınlarda HRT kullanılması önerilmektedir. Ancak son yıllarda postmenopozal kadınlarda osteoporoz tedavisi amaçlı HRT başlanması sorgulanmaktadır. Kadın Sağlığı Girişimi (Women's Health Initiative-WHI) çalışmasında 16608 postmenopozal kadın 8,5 sene olarak planlanan bir çalışmada randomize edilmiş ve primer son nokta olarak koroner kalp hastalığı alınmıştır. 0.625 mg konjuge östrojen-2.5 mg medroksiprogesteron asetat kombinasyonu alan postmenopozal kadınlarda önceden bilinenin aksine HRT'nin kardiyovasküler hastalığa karşı korumadığı tam tersine özellikle ilk 1 senede koroner kalp hastalığı riskinde artış olduğunun görülmesi üzerine çalışma 5,2 senede sonlandırılmıştır. Çalışmanın yaşam kalitesinin değerlendirildiği kolunda da vazomotor semptomlar üzerinde küçük bir etkinin olduğu, onun dışında yaşam kalitesinde belirgin düzelmeye yol açmadığı görülmüştür. HRT'nin inme ve venöz tromboemboli gibi diğer kardiyovasküler hastalıkların riskini de invazif meme kanseri riski ile birlikte arttığı gösterilmiştir. Tek başına östrojen preparatlarının da endometrium kanserini arttırdığı bilinmektedir. HRT'nin tüm bölgelerde kırık riskini azalttığı gösterilmekle beraber artık bu tedavinin tüm postmenopozal kadınlarda değil sadece ciddi vazomotor semptomları olanlarda kullanılması gerektiği kabul edilmektedir.

Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERMler)

Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERMler), östrojen reseptörlerine eş affiniteye bağlanan, hormon olmayan ajanlardır. Bu ajanlar esas olarak meme kanseri tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmeye başlanmışlardır (tamoksifen gibi), ancak bir 2. kuşak SERM olan raloksifenin idrar kalsiyum atılımını azaltıcı etkisi gözlemlendiğinde sağlıklı postmenopozal kadınların dahil edildiği

çalışmalarda raloksifenin kemiğe spesifik alkalen fosfataz, osteokalsin ve idrar hidroksiprolin ve piridinolin çapraz bağlarında azalmaya yol açtığı saptanmıştır. Raloksifen ile yapılan en büyük çalışma olan 7705 postmenopozal osteoporotik kadını kapsayan Raloksifen Değerlendirmesinin Çoğul Sonuçları (Multiple Outcomes of Raloxifen Evaluation-MORE) çalışmasında 3 senenin sonunda 60 mg/gün ve 120 mg/gün raloksifen verilen gruplarda daha önceden vertebra kırığı olmayanlarda kırık riskinde izlenen %55'lik azalma, başlangıçta vertebra kırığı olanlarda ise yeni kırık riskinde izlenen %30'luk azalma plaseboya göre anlamlıdır. Kemik dansitesindeki ve kemik döngüsü belirteçlerindeki iyi yöndeki değişiklikler alendronat ile elde edilenleri yaklaşık yarısına eşdeğer olmasına karşın kırık riskindeki azalmalar benzerdir. Raloksifen alan grupta venöz tromboemboli insidansında artış olması en önemli yan etkidir ancak meme kanseri riskinde anlamlı azalma izlenmiştir ve hiçbir kadında endometriyal hiperplazi veya kanser saptanmamıştır. MORE çalışmasında 3 senenin sonunda vertebra dışı kırıklarda anlamlı düşüş saptanmadığı için çalışma 4 seneye uzatılmıştır ancak 4 sene sonundaki veriler ve güvenlik profili 3. seneden farklı değildir; vertebra kırığı için relatif risk azalması benzerdir ve vertebra dışı kırıklarda anlamlı risk azalması izlenmemiştir.

Osteoporozun önlenmesinde ve tedavisinde kullanılan ilaçlarla yapılan çalışmaların Ağustos 2002'de yayınlanan bir meta-analizinde vertebra kırıklar üzerindeki relatif risk olarak en büyük etkinin alendronata, onu takiben sırasıyla raloksifen, etidronat, D vitamini ve risedronata ait olduğu görülmüştür. Vertebra dışı kırıklar azaltmada etkileri anlamlı olan ilaçlar ise sadece alendronat ve risedronattır. KMD sonuçlarına göre değerlendirildiğinde ise lomber vertebradaki en büyük etki 10-40 mg/gün alendronat ve HRT ile gözlenirken, etidronat ve risedronat orta derecede etkiye sahiptir. Osteoporoz tedavisi hakkındaki en güçlü çalışmalar ve kanıtlar alendronat ve risedronata aittir.

Yaşam stili değişiklikleri

Frajilite kırıklarının önlenmesinde yaşam stili değişiklikleri de diğer tüm tedavilerle beraber önem taşımaktadır. Kişiler diyetle yeterli protein almaları, fazla tuz tüketmemeleri (2100 mg'dan fazla), sigarayı bırakmaları ve günde 4 bardaktan fazla kahve içmemeleri konusunda uyarılmalıdırlar. Özellikle yaşlı hastalarda görme netliğinin ve dengenin sağlanması, sedatif ajanlardan kaçınılması ve yaşam ortamının koşullarının gözden geçirilerek iyileştirilmesi düşmelerin önlenmesi açısından önemlidir. Çocukluktan itibaren yapılan düzenli ve

özellikle etkili, yük kaldıracı "impact" egzersizlerin zirve kemik kitlesini arttırdığı ve kemiği güçlendirdiği bilinmektedir.

Osteoporoz tam ve tedavisinin geleceği

Osteoporozu ve tedavi yaklaşımlarını klasik "kemik kitlesi kaybı" tanımlamasıyla açıklamanın mümkün ve yeterli olmadığı artık bilinmektedir. Frajilite kırıklarına yol açan hiyerarşik bir yapılanma içerisinde, kemik kitlesinin hormonlardan, diyetten, egzersiz ve yaşam tarzından etkilenen bir parametre olduğu ve kemiğin yapısı, geometrisi, mikromimarisi ve oluştuğu maddelerin özellikleriyle beraber kemiğin gücünü oluşturduğu kabul edilmektedir. Bunlardan da önemlisi kemiğin yeniden yapılanma özellikleri, en az, ölçülen KMD değeri kadar kırık riskini etkilemektedir. Değişimin başladığı nokta burasıdır ve artık kemik kitlesine odaklı statik modelden kemiğin yeniden yapılanmasına odaklı dinamik modele yönelinmektedir. KMD'si ne olursa olsun önceden frajilite kırığı olan hastalarda yeni kırık riskinin artmış olması ve bu hastaların ölçülen kemik kitlesine bakılmaksızın osteoporotik sayılmaları gerektiği bu yeni yaklaşımın açılımıdır. PTH kemiğin yeniden yapılandırılmasının bir numaralı belirleyicisidir ve belki de bu sebeple PTH'a göreceli olarak dirençli temel multiselüler ünitelere sahip olan siyah ırk osteoporozdan daha az etkilenmektedir. Menopoz sonrası kemik yapısının korunması için gerekenden fazla bir kemik döngü hızı vardır ve bunu belirleyen mekanik faktörlerden öte homeostatik, hormonal mekanizmalardır. Bu yeni algılama klinikte osteoporozun tanısına, tedavisine ve tedavi cevabını değerlendirme yaklaşımlarımıza yansiyacaktır. Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri hızlı yeniden yapılanmanın birer göstergesi olarak KMD'den bağımsız olarak tedavi kararımızı etkileyecek ve tedavi izlemimizde döngüyü ne kadar etkili yavaşlattığımız hakkında bilgi verecektir. Amaç ilk kırığın da önlenmesi olduğu için frajilite kırığı olmayan, T-skoru -2.5' un üstündeki kişilerde belirteçlerin yüksek seviyelerde olması belki profilaktik tedavi yaklaşımlarını gerekli kılacaktır. Sonuç olarak osteoporozda esas morbidite ve mortalite sebebi olan frajilite kırıkların kemiğin birim zamandaki kitlesiyle olduğu kadar ne kadar hızlı bir döngüyle yıkılıp yapılandırıldığıyla da ilişkilidir ve bu görüşün benimsenmesi tanı, önleme, tedavi ve izlem yaklaşımlarımızı değiştirecektir.

KAYNAKLAR

1. Brown JP, Josse RG; Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. CMAJ 2002 Nov 12;167(10 Suppl):S1-34.
2. Osteoporosis and bone physiology. University of Washington. <http://www.uwcme.org> -bone physiology
3. NIH Osteoporosis Overview. National Institutes of Health Osteoporosis and Related Bone Diseases-National Resource Center. <http://www.osseo.org>
4. Best Practice & Research Clinical Rheumatology Vol 15, No 3. pp 335-515, 2001
5. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, Kiel D, LeBoff M, Maricic M, Miller P, Moniz C, Peacock M, Richardson P, Watts N, Baylink D. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. Am J Med 2000 Sep;109(4):267-76.
6. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, Garnero P, Bouxsein ML, Bilezikian JP, Rosen CJ; PaTH Study Investigators. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2003 Sep 25;349(13):1207-15.
7. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D, Felsenberg D, Recker RR, Tonino RP, Roux C, Pinchera A, Foldes AJ, Greenspan SL, Levine MA, Emkey R, Santora AC 2nd, Kaur A, Thompson DE, Yates J, Orloff JJ. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. Aging (Milano) 2000 Feb;12(1):1-12.
8. Hosking D, Adami S, Felsenberg D, Andia JC, Valimaki M, Benhamou L, Reginster JY, Yacik C, Rybak-Feglin A, Petruschke RA, Zaru L, Santora AC. Comparison of change in bone resorption and bone mineral density with once-weekly alendronate and daily risedronate: a randomised, placebo-controlled study. Curr Med Res Opin 2003;19(5):383-94.

9. Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C, Wei L, Yates AJ, Meunier PJ. Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *J Clin Invest* 1997 Sep 15;100(6):1475-80.
10. Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, Yates J, Meunier PJ. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone* 2000 Nov;27(5):687-94.
11. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster JY; Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001 Feb 1;344(5):333-40.
12. Brown JP, Kendler DL, McClung MR, Emkey RD, Adachi JD, Bolognese MA, Li Z, Balske A, Lindsay R. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2002 Aug;71(2):103-11.
13. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, Widmer A, Devogelaer JP, Kaufman JM, Jaeger P, Body JJ, Brandi ML, Broell J, Di Micco R, Genazzani AR, Felsenberg D, Happ J, Hooper MJ, Ittner J, Leeb G, Mallmin H, Murray T, Ortolani S, Rubinacci A, Saaf M, Samsioe G, Verbruggen L, Meunier PJ. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002 Feb 28;346(9):653-61.
14. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003 Aug 7;349(6):523-34.
15. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, Kotchen JM, Manson JE, Patterson RE, Aragaki AK, Shumaker SA, Brzyski RG, LaCroix AZ, Granek IA, Valanis BG; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003 May 8;348(19):1839-54.
16. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Gluer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999 Aug 18;282(7):637-45.
17. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C, Reginster JY, Pols HA, Recker RR, Harris ST, Wu W, Genant HK, Black DM, Eastell R; Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Aug;87(8):3609-17.
18. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002 Aug;23(4):570-8.
19. Heaney RP. Is the paradigm shifting? *Bone* 33 (2003):457-465

Allerjik rinit tedavisi

Dr. Bülent Enis Şekerel

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Allerji ve Astma Ünitesi Doçenti

Allerjik rinit, duyarlı olan bir hastada duyarlı olunan allerjen ile karşılaşmanın burunda kaşıntı, aksırık, tıkanıklık ve akıntı gibi semptomlara yol açtığı tablo olarak tanımlanabilir. Toplumda en sık rastlanan kronik hastalıklardan biridir ve prevalansı %10-25 arasında değişmektedir. Batı toplumlarında doğu toplumlarına göre daha sık görülür ve araştırmalar ülkemizde sıklığın batı toplumlarından az ama doğu toplumlarından fazla olduğunu düşündürmektedir. Nazal kaşıntı, akıntı, tıkanıklık ve aksırık gibi kardinal semptomların yanında damakta, kulakta ve boğazda kaşıntı, baş ağrısı, halsizlik, hiposmi, kulaklarda tıkanıklık gibi daha seyrek görülen yakınmalar da eşlik edebilir (1-7). Çalışmalar bir çok hastalığa göre daha az gürültülü bir kliniğe sahip allerjik rinitin hastaların yaşam kalitesini önemli derecede etkilediğini göstermiştir (1,3-7). Klasik olarak yıl boyu süren perenniel allerjik rinit ve mevsimsel allerjik rinit olmak üzere iki alt başlıkta incelenmektedir (1-7). Ancak duyarlı olunan allerjene göre yapılan bu sınıflama her zaman klinik görünümü yansıtmaz (7), çünkü allerjik rinitlerde enfeksiyonlar, sigara ve keskin kokular gibi nonspesifik uyaranlarda rinit semptomlarını agra ve edebilmekte ve allerjenle karşılaşma olmasa dahi yakınmalar olabilmektedir (7). Ayrıca bazı polenler

belirli coğrafi bölgelerde atmosferde yıl boyu kalabildiğinden (örn. parietaria) hastalarda semptomlar belirli mevsimler yerine yıl boyu sürmektedir (8). Bu nedenle yakın zamanda hastaların yakınmalarının süresine göre persistan ve intermitan yakınmaları olanlar diye sınıflamak eğilimi vardır (7). Bu sınıflamada yakınmalar haftada 4 günden az veya 4 haftadan kısa sürdüğünde hastalık intermitan; haftada 3 günden daha sık ve 4 haftadan uzun sürdüğünde ise persistan hastalıktan söz edilmektedir (7). Ayrıca hastalık şiddetinin de hafif ve orta-ağır olmak üzere iki alt başlıkta incelenmesi önerilmektedir (7).

Günümüz tedavi olanakları allerjik riniti kontrol altına alabilmekle birlikte kür edemez. Hastaların büyük çoğunluğunda tanı ve tedavinin, yeterli bilgi ve beceriye sahip ilk basamak hekimlerince yapılması öngörülmektedir (1-7). Tanı ve tedavi sorunu olan hastaların ise allerji uzmanları ve/veya burundaki olası yapısal bozukluklar yönünden kulak burun boğaz uzmanları tarafından değerlendirilmeleri gerekir (1-7).

Allerjik rinitin tedavisi allerjenden sakınma, medikal tedavi ve immünoterapi olacak şekilde birbirini takip eden üç basamak olarak özetlenebilir

Tablo 1. Allerjik rinit tedavisinde kullanılan ilaçların kardinal semptomlar üzerine etkileri.

	Aksırık	Akıntı	Tıkanıklık	Kaşıntı
Kromonlar	+	+	-	+
Topikal dekonjestan	-	-	++++	-
Antihistaminikler	++	++	+/-	+++
Topikal steroidler	+++	+++	+++	++
Antikolinergikler	-	++	-	-
Antilökotrienler	-	=	++	-

Şekil.1 Allerjik rinit farmakoterapisi

	İntermitan	Persistan
	Hafif Antihistaminik	Antihistaminik veya t.steroid
Orta - Ağır	Antihistaminik veya t.steroid	T. steroid (+antihist.?)

Ek: Dekonjestan gerektilçe

(1). Bir basamakta başarı sağlanamadığında bir üst basamağa geçilir, ancak alt basamaktaki uygulamaya devam edilir. Hasta eğitimi ise hangi tedavi uygulanırsa uygulansın tedavinin ayrılmaz bir parçasıdır.

Hasta Eğitimi

Tedavinin en önemli aşamasıdır. Zaman ayırıp hasta ile hastalığın doğası, prognozu, tedavi beklentileri, yakınmaların yoğunluğuna göre tedavide ne gibi değişikliklerin yapılacağı, ilaç kullanma teknikleri ve ilaçların olası yan etkileri tartışılmalıdır. Bu hekim-hasta arası güvenin oluşmasını sağlamakta ve hastaların tedaviye uyumunu arttırmaktadır. Ayrıca hasta eğitimi, tüm hastalıklarda olduğu gibi yalnızca ilk muayenenin değil her kontrolün doğal bir parçası olarak algılanmalıdır. Her hasta-hekim karşılaşması eksik bilgilerin giderilmesi, yanlışların düzeltilmesi, tedavi hedeflerinin ortaya konulması, hekim-hasta ilişkisindeki güvenin tazelenmesi fırsatı olarak görülmelidir. Ne yazık ki yineleyen hasta başvurularının önemli bir oranında hasta eğitiminin yetersizliği rol oynamaktadır (1,3-7). Adölesan ve erişkinlerde hekimin iletişim kurması gereken kişi hastanın kendisidir. Çocuklarda ise hemen her zaman ebeveynler olmaktadır. Ancak çocukların da hastalık tedavisine aktif katılımları için ergen yaşa gelmeleri beklenmemeli yaşla birlikte giderek artan oranda katılmaları sağlanmalıdır.

Medikal Tedavi

Allerjik rinit tedavisinde kullanılan ilaçlar oral veya nazal olarak uygulanır. Uygulama yollarının kendilerine özgü olumlu ve olumsuz yönleri vardır. Nazal yol ile uygulanan ilaçlar doğrudan hedef bölgeye uygulanabilirken, daha az doz ilaç kullanmak, sistemik yan etkilerden sakınmak ve daha çabuk etki elde etmek mümkün olur. Oral yol ile uygulamalarda ise ilacın sistemik etkisi allerjik konjunktivit gibi diğer yakınmaların da kontrolüne katkı sağlamakta, ilaç nazal mukozanın tüm bölgelerine topikal uygulananlara göre daha iyi

ulaşmakta, nazal ilaçların neden olduğu irritasyon ve burun kanaması gibi yan etkilere neden olmamakta ve de burun tıkanıklığında dahi uygulanabilir olmaktadır (7).

Allerjik rinit tedavisinde kullanılan ilaç grupları antihistaminikler, topikal glukokortikoidler, kromonlar, dekonjestanlar, antikolinergikler ve antilökotrienlerdir. Bunların kardinal semptomları kontrol edebilme özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir (7). İyi bir tedavi planlamak için hekimlerin her grubun özelliklerini ve her gruptan en az bir ilacı iyi tanması gerekir.

Antihistaminikler

Allerjik rinit patofizyolojisinde rolü olan bir çok medyatör olmasına karşın histamin bunların en önemlisidir. Etkisini H1 reseptörlerine bağlanarak gösterir ve de akıntı, kaşıntı ve aksınk yakınmalarına neden olur. Antihistaminikler allerjik rinit tedavisinde en sık kullanılan ilaç grubudur ve aksırık, burun kaşıntısı ve akıntısının tedavisinde etkili olmalarına karşın nazal obstrüksiyon üzerine etkisizdirler. Pratikte çoğunlukla ihtiyaç oldukça kullanılmalarna karşın en iyi etkiyi semptomlar belirmeden alındığında gösterirler. Bu sebeple allerjen ile karşılaşma riskinin olduğu dönemde sürekli kullanılmalarının daha etkili olduğu belirtilmektedir (1,3-7).

Antihistaminikler içerdikleri etilamin grubu ile yapısal olarak histamine benzerler. H1 reseptörleri için yüksek selektivite göstermelerine karşın H2 ve H3 reseptörlerine bağlanmazlar. Düşük konsantrasyonlarda histaminin kompetitif antagonistleridirler. Bazı antihistaminiklerin insan bazofil ve mast hücrelerinde histamin serbestleşmesini baskıladığı, eozinofil ve inflamatuvar hücre göçünü inhibe ettiği ve adezyon molekül ekspresyonunu azalttığı belirtilmiştir. Ancak bu antiallerjik özelliklerin antihistaminik etkiden farklı olarak ne gibi klinik yararı olduğu henüz belirlenmemiştir. (7)

Klasik olarak birinci kuşak antihistaminikler etanolaminler, etilendiaminler, alkilaminler, piperazinler, piperidinler ve fenotiazinler olmak üzere altı grupta incelenmelerine karşın bir çok ikinci grup antihistaminik bu sınıflamaya uymamaktadır. Bugün ülkemizde ikinci kuşak antihistaminiklerden feksofenadin, loratadin, desloratadin ve setirizin bulunmaktadır. Terfenadin ve astemizol ise yüksek serum konsantrasyonlarında myositlerde potasyum kanallarını bloke ederek kalpte ritm problemleri oluşturmaları nedeniyle piyasadan çekilmişlerdir. İkinci kuşak antihistaminikler birinci kuşaktan bazı özellikleri ile üstündürler. Birincisi, santral sinir sistemi yan etkileri yoktur veya çok az görülür. Bu durumun bu moleküllerin yapısal özelliklerinden dolayı kan beyin bariyerini aşmaması ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır. İkincisi, ikinci kuşak antihistaminikler birinci kuşaktan farklı olarak antikolinergik yan etki göstermezler. Ayrıca hem etkileri 24 saat sürer hem de H1 reseptörlere daha büyük bir selektivite gösterirler. Bu dört nedenle allerjik rinit tedavisinde ikinci kuşak antihistaminikler tercih edilmelidir. (1,7)

H1 antagonistler gastrointestinal sistemden hızla emilirler ve ortalama iki saat içinde serumda zirve konsantrasyona ulaşırlar. Ortalama oral alımdan 5-7 saat sonra maksimal etki gösterirler. Bütün birinci kuşak antihistaminikler ve ikinci kuşak antihistaminiklerin büyük bölümü (setirizin, desloratadin ve feksofenadin dışında) karaciğerde sitokrom p450 sistemi üzerinden metabolize olurlar. Hepatik disfonksiyonu olanlarda ve bazı ilaçlar ile birlikte kullanıldığında (imidazol türevi antifungallar ve makrolid antibiyotikler) serum yarılanma süreleri uzar. Loratadine, feksofenadin ve setirizin ile 5-12 hafta süreli kronik kullanım çalışmaları taşiflaksi yapmadıklarını göstermiştir. Azelastin ve levokabastinin nazal olarak kullanılan topikal preparatları vardır. (7)

Topikal glukokortikosteroidler

Allerjik rinit tedavisinde kullanılan en etkin ilaç grubudur. Sistemik kortikosteroidlerin allerjik hastalıklar tedavisindeki etkinliği uzun yıllardır bilinmesine karşın yan etkileri nedeni ile yaygın kullanıma girmemişlerdir. Topikal kortikosteroid preparatları uygulandıkları bölgede sistemik kullanımdakine benzer bir etkinlik gösterirken dar yan etki profilleri ile de büyük avantajlar sağlamaktadırlar. Bugün ülkemizde ve dünya piyasasında budezonid, flutikazon, triamsinalon, mometazon, beklametazon ve flunizolid içeren preparatlar mevcuttur. Glukokortikoidler etkilerini reseptörlerine bağlandıktan sonra göç ettikleri nükleusda çeşitli genlerin transkripsiyonunu

etkileyerek gösterirler. Anti-inflamatuvar etki tek bir mekanizmanın baskılanması ile değil değişik mekanizmaların inhibe edilmesine dayanmaktadır. Bunlar arasında sitokin ve medyatör sekresyonunun inhibisyonu en önemli rolü oynamaktadır. Ayrıca arazidonik asid metabolitlerinin salgılanmasının baskılanması, katekolaminlerin yanıtına olan permissiv etkiler de sayılabilir. Bu sebeplerle nazal steroidlerin etkileri 12 saatten önce pek başlamamakta, maksimum etkilerini görmek için de günler veya bir iki hafta beklemek gerekmektedir. Topikal kortikosteroid önerilecek hastaların tedavi uyumunu sağlamak için dekonjestanlarda olduğu gibi hemen başlayan bir etki beklememeleri konusunda uyarılmaları gerekir. Genellikle çok iyi tolere edilen bu grup ilaç mukoza atrofisine neden olmadan uzun süreler kullanılabilir. Burun mukozasında kabuklanma, kuruma ve minor epistaksis en sık görülen istenmeyen etkilerdir. Çoğunlukla kullanım tekniğinin düzeltilmesi veya başka bir preparata geçilmesi ile düzelir. Nadiren de olsa uzun süre kullanımlarının nazal septum perforasyonuna neden olduğu bildirilmiştir ve sık olarak genç bayanlarda görüldüğü rapor edilmiştir. Septum perforasyonunun spreyin septuma doğru püskürtülmesinde ileri geldiği öne sürüldüğünden kullanım tekniği konusunda hastalara gerekli eğitimin verilmesi büyük önem taşır. Budezonid, flutikazon, mometazon ve triamsilonun önerilen dozlarda topikal kullanımlarının sistemik yan etkilere neden olmadığı ve hipotamo-hipofizer-adrenal aksı suprese etmediği bildirilmektedir. Ancak hasta eğer astması için inhale kortikosteroid kullanmak durumunda ise, doz ayarlamasının buna göre yapılması gerekir. (1-7)

Dekonjestanlar (alfa adrenerjikler ve imidazolinler)

Alfa reseptörlerinin alfa-1 ve alfa-2 olmak üzere iki alt grubu vardır. Alfa-1 reseptörler postsinaptik membranlarda, arteriol ve venlerde bulunur ve uyarılmaları ile vazokonstriksiyon oluşur. Alfa-2 reseptörler ise hem presinaptik sinir uçlarında bulunur ve uyarılmaları ile norepinefrin sekresyonu inhibe olur hem de santral sinir sisteminde postsinaptik membranlarda bulunur ve uyarılmaları ile sempatik tonus azalır. Oral veya topikal olarak nazal mukozaya uygulandığında venöz sinuzoidlerdeki kan volümü ve nazal ödem azalır.

Fenilefrin direkt fenilpropanolamin ise indirekt olarak alfa-1 reseptörler üzerinden etki eder. Psödoefedrin ise nonselektif (hem alfa hem de beta reseptörler) adrenerjik agostittir. Fenilefrin topikal kullanılırken fenilpropanolamin ve psödoefedrin sistemik olarak kullanılır. İmidazolinlerden ksilometazolin ve onun hidroksi deriveleri olan

oksimetazolin, nafzolin ve antazolin yalnızca topikal olarak kullanılır ve hem alfa-1 hemde alfa-2 reseptörler üzerinden etki ederler (1,3-7).

Oral kullanılan alfa adrenerjik ajanların nazal obstruksiyonu gidermede etkili oldukları nazal rezistan ölçümler ile objektif olarak gösterilmiştir. Fenilpropanolamin ve psödoefedrin oral alındıklarında dozun 6 saate bir tekrarlanması gerekir. Ancak yavaş salınımı sağlayan kapsüllerin yardımı ile 12 saatte bir uygulanması yeterli olan formları geliştirilmiştir. Her iki ilacın antihistaminikler ile kombine formları bulunmaktadır. Topikal kullanılan fenilefrin ve imidazoller sistemik kullanılan dekonjestanlar gibi yalnız nazal obstrüksiyon üzerine etkilidirler, ancak etkileri sistemiklerden daha fazladır. Rhinoskopik muayene öncesi ve nazal obstrüksiyonun ağırlıkta olduğu hastalarda topikal steroid tedavisinin ilk günlerinde hemen steroid öncesi uygulanmaktadır (1,3-7).

Fenilpropanolamin ve psödoefedrinin yüksek dozlarda kullanılması ile hipertansiyon, kardiyak aritmi, konvülsiyon, psikoz, böbrek yetmezliği ve ölümler bildirilmiştir. Önerilen dozlarda kullanıldığında çocuklarda gece kabusları ve her yaşta ağızda kuruluk, sinirlilik ve insomniya neden olabilmektedirler. Hipertansiyonlu, kardiomyopati, konvülsiyonlu, glokomlu, postat hiperplazili, psikiyatrik bozukluğu olanlarda ve hipertiroidili hastalarda, 60 yaşın üzerindeki yaşlılarda ve gebelerde kullanımlarında relatif kontrendikasyon vardır (1-7).

Topikal dekonjestanların uzun süreli kullanımları ile (10 günden fazla) rebound konjesyon, kronik rinit, taşifilaksi ve nazal mukoza irritasyonu ile karakterize rinitis medikamentoza gelişebilmekte ve bu durum ilacın kesilmesi ile kaybolmaktadır. Bebeklerde ve süt çocuklarında (2 yaşdan önce) topikal dekonjestanlar kullanıldıklarında ilaçların sistemik absorpsiyonu sonucu santral sinir sistemi depresyonu, koma, hipotermi ve apne gelişebileceği akılda tutulmalıdır. (1-7)

Kromonlar (kromolin ve nedokromil)

Etkilerini mast hücre duvarını stabilize ederek ve/veya klor kanallarını bloke ederek gösterirler. Çalışmalar hem kromolinin hem de nedokromilin hem mevsimsel hem de perennial allerjik rinite bağlı gelişen aksırık, rinore ve kaşıntıyı baskılamada plasebodan daha etkin olduklarını göstermiştir. Antihistaminikler ile karşılaştırıldıklarında daha zayıf etkili oldukları görülmüştür. Kromolin ve nedokromilin birbirlerine klinik olarak üstünlüğü yoktur. Ancak etkileri hem zayıftır hem de her zaman

tüm hastalarda gözlenmeyebilmektedir. Maksimal etkilerini allerjen ile karşılaşmadan önce kullanılmaya başlanması ve allerjen mevsimi boyunca kullanılmaları durumunda gereklilikleri hasta uyumunu olumsuz etkilemektedir. Güvenirlikleri nedeniyle gebe ve çocuklarda kullanılmaları önerilmektedir (1,3,4).

Topikal Antikolinergikler

Burada parasempatik uyanlar seröz bir akıntıya neden olurlar. Salgı bezlerindeki muskarinik reseptörlerin atropin ile bloke edilmeleri durumunda nazal akıntının azaldığı gösterilmiştir. Ancak atropin nazal mukozada emildiğinden sistemik istenmeyen etkiler görülür. İpratropium bromid ise izopropil noratropinin kuaterner derivativesidir ve yağda düşük oranda çözülebilir olduğundan kan-beyin bariyerini aşmamakta, istenmeyen etkilere neden olmamaktadır. Yalnızca nazal hipersekresyon üzerine etkilidir ve burun akıntısının ön planda olduğu ve diğer tedavilere yanıt vermeyen hastalarda kullanılabilir. (7)

Antilökotrienler

Sisteinil lökotrienlerin nazal allerjik olaylarda rol oynadığı uzun zamandır bilinmektedir ve nazal uygulamanın burun tıkanıklığına neden olduğu gösterilmiştir. Tek başlarına antilökotrien ilaçların allerjik rinit tedavisine katkı sağladıkları tartışmalıdır. Ancak antihistaminik-antilökotrien kombinasyonunun mevsimsel allerjik rinitte bu ilaçların tek başlarına kullanılmalarından daha üstün sonuçlar verdiği rapor edilmiştir. (7)

Tedavinin planlanması (7)

Öncelikle hastalık şiddetini ve süresini belirlemek gerekir. Yakın zamanda yapılan bir öneriye göre günlük yaşamda sorun oluşturup oluşturulmasına göre hastalık şiddetinin hafif ve orta/ağır olmak üzere iki grupta sınıflandırılması önerilmektedir. Hafif grupta yer alan hastalarda rinite bağlı 1.Uyku bozukluğu; 2.Günlük aktivitelerin ve/veya sporun engellenmesi; 3.İş veya okul performansının bozulması; 4.Çok sıkıntı veren semptomların varlığı şeklindeki 4 kriterden hiçbiri bulunmaz. Orta/ağır şiddetli rinitte ise bu 4 kriterden en az biri bulunmaktadır. Hastalık şiddetini ve süresini göz önüne alan tedavi yaklaşımı Şekil'de özetlenmiştir.

Her ne kadar tedavi önerileri arasında farklar varsa da hafif hastalarda tedavide gerektikçe veya düzenli antihistaminik kullanımı; orta/ağır hastalarda ise düzenli topikal glukokortikoidin yanında gerektikçe veya düzenli antihistaminik kullanımı

önerilmektedir. Ancak rinit semptomlarının süresi, hasta yaşı, hastanın tercihi, tedavi uyumu, ilaçların olası istenmeyen etkileri ve klinik tabloya egemen olan semptomlar gibi diğer değişkenler de gözününe alınarak başka yaklaşımlar da önerilebilir. Örneğin tabloya aksırık, kaşıntı ve akıntı egemen ise antihistaminikler ilk planda akla gelmeli, tıkanıklık eşlik ediyor ise ya oral dekonjestan-antihistaminik kombinasyonu ya da topikal glukokortikoid önerilmelidir. Şiddetli tıkanıklığı olan hastalarda tedavinin ilk bir kaç günü önce topikal dekonjestan sonra topikal glukokortikosteroid kullanarak, etken maddenin distal bölgelere ulaşması temin edilmelidir. Etkinin kısa sürede görülmesi isteniyorsa başlangıçta çok kısa süreli oral kortikosteroid kullanımı da düşünülebilir. Tedavilere mümkünse allerjen ile karşılaşmadan günler önce başlanmalı ve tedaviye allerjen ile karşılaşılana süre boyunca devam edilmelidir.

İmmünoterapi

İmmünoterapi hastaya duyarlı olduğu allerjeni giderek artan dozlarda vermeye dayanan ve sonuçta hastanın tolere edebileceği allerjen dozunu artırmayı hedefleyen bir tedavi seçeneğidir. İmmünoterapi uygulanan allerjik hastalar arasında anı allerjisi ve polen duyarlılığına bağlı mevsimsel allerjik rinit bu tedaviden en fazla yarar gören hasta gruplarını oluşturur. Allerjik rinitte ancak diğer tedavi olanaklarının yetersiz kaldığı küçük bir grup hastada uygulanmalıdır. İmmünoterapiye başlama kararı bütün dünyada kabul edildiği üzere allerji uzmanlarıca alınmalıdır. Olası riskleri nedeni ile optimal koşullarda ve deneyimli merkezlerde uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Druce HM. Allergic and nonallergic rhinitis. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF (Eds) Allergy: Principles and Practice. 1993, Mosby, St Louis, USA. 1433-54.
2. Wood AW. Taming Asthma and Allergy by Controlling your Environment. Asthma and Allergy Foundation of America, Maryland Chapter, Inc, 1995, USA.
3. Philip G, Naclerio R. Physiology and Diseases of the nose. In: Bierman CW, Pearlman DS, Shapiro GG, Busse WW (Eds). Allergy, Asthma and Immunology infancy to adulthood. WB Saunders, 1996, Philadelphia, USA, 393-410.
4. International consensus report on diagnosis and management of rhinitis. International rhinitis management working group. Allergy 1994;49:1-34.
5. Dykewich MS, Finemann S. Executive summary on joint task force practice parameters on diagnosis and management of rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 1998;81:463-8.
6. Van-Cauwenberge P, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica G, Durham S et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. EAACI position paper. Allergy 2000;55:116-34.
7. Bousquet J, Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol 2001;108(5):S148-S334.
8. D'Amato G, Ruffili A, Sacerdoti G, Bonini S. Parieteria pollinosis: a review. Allergy 1992;47:443-9.

Konvülsiyonlu hastaya yaklaşım ve status epileptikus tedavisi

Dr. Güzide Turanlı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bölümü Doçenti

Konvülsiyon çeşitli nedenlerle beyinde nöronal hücrelerin anormal elektriksel boşalması ile ortaya çıkan istemsiz anormal motor hareketlerdir. Konvülsiyonlar acil durumlar olduğundan, çoğu kez tanı ve tedavinin aynı anda yürütülmesi zorunluluğu vardır. Konvülsiyona neden olan primer hastalığın ve nöbetin kendisinin oluşturacağı metabolik ve fizyolojik değişikliklerin daha sonraki hayatta ciddi nörolojik bozukluklar yaratabileceği düşünülürse tedaviye hemen başlanması gerekmektedir (1-3). Ülkemizde acil servise başvuran hastalar arasında konvülsiyonların ne kadar yer tuttuğu kesin olarak bilinmemekle beraber % 10-20 arasında olduğu tahmin edilmektedir.

Nöbet ile başvuran hastada tanı için öykü ve fizik muayeneden bilinçli bir şekilde yararlanırsa gereksiz laboratuvar tetkiklerinden ve zaman kaybindan kaçınılmış olur. Hastanın önceden bilinen bir epileptik hasta olması tanıda kolaylık sağlar ancak epileptik hastada da enfeksiyon, elektrolit dengesizliği vb. gibi yeni ve akut problemlerin bulunabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Bu nedenle kronik bir hastada nöbet niteliği, sıklığı, süresi değişmişse yeni bir problem gibi ele alınmalıdır (4).

Bir nöbetin 30 dakikadan fazla sürmesi veya bu süre içinde hastanın bilinci açılmadan nöbetlerin tekrar etmesine status epileptikus (SE) denir (5-10).

Çocukluk çağında konvülsiyon yapan nedenler görülme sıklıklarına göre şöyle sıralanabilir (9, 11) (Tablo1):

İlk konvülsiyonda akla gelmesi gereken nedenler:

Santral sinir sistemi (SSS) dışı enfeksiyonlara bağlı ateş (febril konvülsiyonlar)

SSS'ni ilgilendiren enfeksiyonlar

Bakteriyel: Menenjit, beyin apsesi, ampiyem, septik venöz tromboz

Viral: Viral menenjit, ensefalit

Fungal/parazitik enfeksiyonlar.

Metabolik bozukluklar:

Hipokalsemi, hipomagnezemi, hipoglisemi, hiponatremi (uygunsuz ADH salınımı, su intoksikasyonu, yetersiz rehidratasyon), hipernatremi (dehidratasyona bağlı vasküler kollaps ve sodyum seviyesinin hızlı düzeltilmesi sonucu)

Kalıtısal metabolik hastalıklar:

Aminoasidüriler, galaktozemi, glikojen depo hastalıkları, üre siklusu defektleri, respiratuvar zincir defektleri, porfiri, pridoksin bağımlılığı,

İntoksikasyonlar:

Endojen nedenler: Üremi, hepatik ensefalopati, diabetik ketoasidoz,

Ekzojen nedenler: Karbonmonoksit (CO), kurşun (Pb), civa (Hg) zehirlenmeleri vb..

Hipertansif ensefalopati:

Renal hastalıklar, akut nefrit, hemolitik üremik sendrom

Kafa travması

Ekstradural/subdural hematomlar, beyin kontüzyonu

Akut serebral hipoksi:

Kalp durması, suda boğulma, akut vasküler kollaps

Serebrovasküler olaylar:

Arter tıkanmaları (tromboz veya emboli), venöz tromboz, vasküler malformasyonlardan kanama

Yanık ensefalopatisi

Tekrarlayan konvülsiyonlarda (epilepsi) akla gelmesi gereken nedenler:

Tablo 1. Richmond, Virginia'da 1989-1991 yılları arasında DeLorenzo ve ark'larının yaptığı bir çalışmaya göre çocuklarda ve erişkinlerde SE nedenleri.

Etyoloji:	Çocuklar (%)	Erişkinler(%)
Enfeksiyon	37	5
Uzak etki	27	16
AED uyumsuzluğu	15	22
Stroke	7	14
Metabolik	5	10
Anoksi/hipoksi	4	12
İdiyopatik	4	2
SSS enfeksiyonu	2	2
İlaç toksisitesi	2	2
Kanama	0	1
Tümör	0	5
Alkol-İlişkili	0	8
Travma	0	2

Primer: İdiyopatik epilepsi sendromları.

Sekonder: Semptomatik epilepsi sendromları

Prenatal faktörler:

Disgenetik (beyin malformasyonları, fakomatozlar) olaylar

Enfeksiyonlar (toksoplazmozis, CMV, rubella vb)

Bazı metabolik hastalıklara bağlı (maternal diabet-maternal PKU)

Hemorajiler

Vasküler malformasyonlar (kavernomlar)

Natal faktörler:

Enfeksiyonlar (pürülan menenjit, viral ensefalit, beyin apseleri)

Kanamalar (intraparankimal, subdural, subaraknoid, intraventriküler)

İnme

Hipoksik iskemik ensefalopati

Metabolik veya toksik (hipokalsemi, hipoglisemi, hiponatremi) nedenler

Postnatal Faktörler:

Enfeksiyonlar ve parazitik lezyonlar (pürülan menenjit, viral ensefalit, beyin apseleri, sistiserkozis)

Postnatal hipoksi (suda boğulma, kardiyak arrest)

Travma

Uzamış konvülsif nöbetler (konvülsif status epileptikus, hemikonvülsiyonlar- hemipleji-epilepsi sendromu)

Bu etyoloji listesini karşımızdaki hastaya uygulamada detaylı öykü almanın ve dikkatli fizik ve nörolojik inceleme yapmanın çok önemli olduğu görülecektir. Öykü alma ile tedavi mutlaka birlikte yürütülmelidir (4) (Şekil 1).

ÖYKÜ: Nöbetin tipi -klinik davranışı- ve süresi, daha önce nöbet geçirip geçirmediği, ateş, travma, kronik hastalık, ilaç kullanma, toksinlere maruz kalma öyküsü, hayvan ile temas, döküntü, öksürük, ishal, kusma, burun akıntısı, kulak ağrısı-akıntısı gibi eşlik eden diğer semptomlar, genel durumunda, bilincinde değişiklik, aşı hikayesi.

Prenatal: Gebelikte ateşli-döküntülü hastalık, anemi, kanama, hipo/hipertansiyon, ilaç kullanımı, X-ray, kronik hastalık, intrauterin bebek hareketleri.

Natal: Prematür, postmatür doğum, doğumun hastanede mi evde mi, vajinal yolla mı yoksa sezaryen ile mi yapıldığı, C/S endikasyonu, anormal bebek yerleşimi, erken membran rüptürü, doğumdaki vücut ölçüleri, Apgar skoru, doğum sonrası ağlama, morarma, doğum sırasında forseps, sonrasında entübasyon, resüsitasyon vb. müdahale gerekti mi?

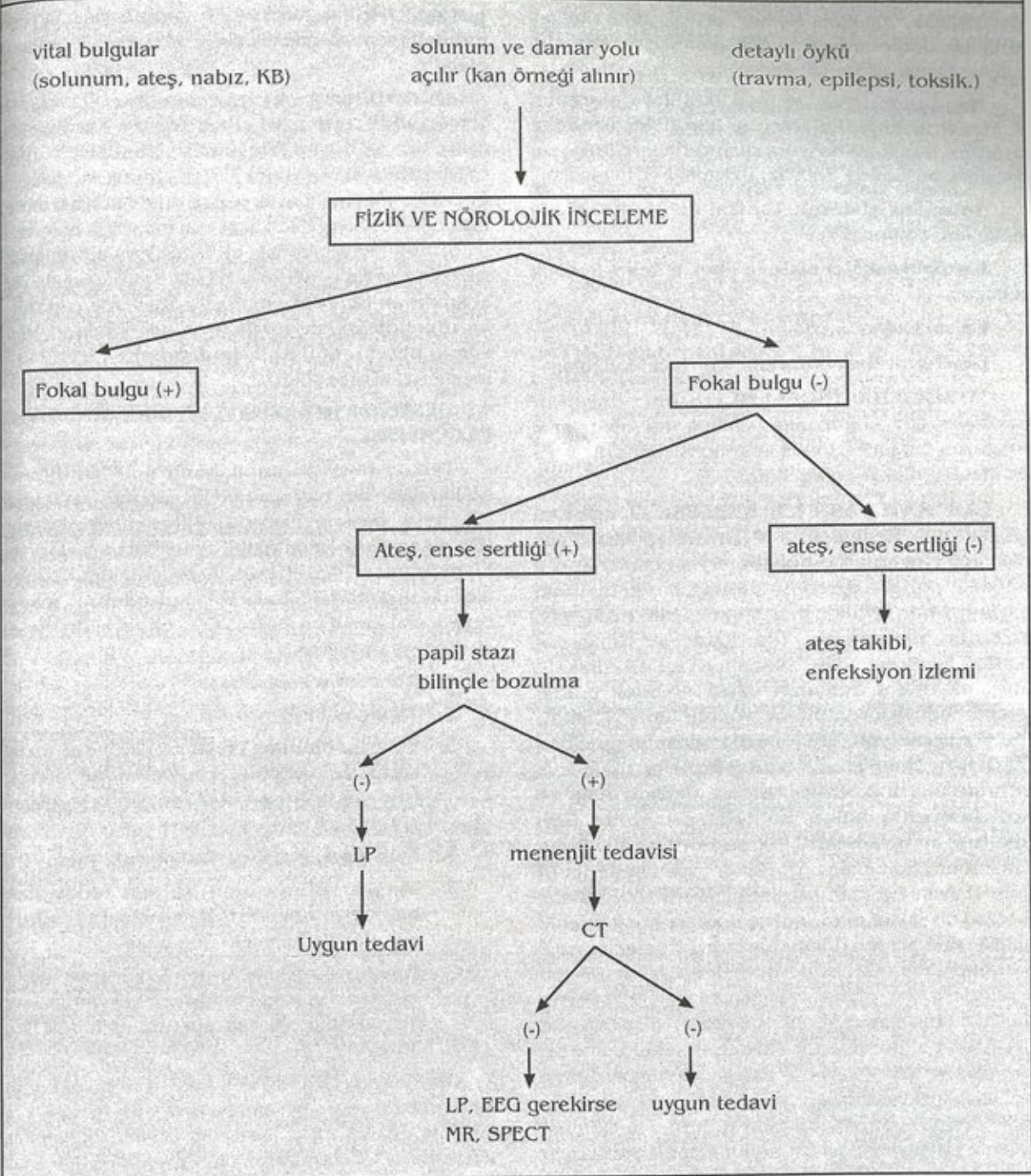
Postnatal: Sarılık, konvülsiyon, enfeksiyon, beslenme güçlüğü, hipoglisemi, polistemi

Motor ve mental gelişim: Yaşına uygun gelişme gösterip göstermediği

Beslenme: Anne sütü, mama, inek sütü ile beslenme, D-vit profilaksisi

Geçirdiği hst: Bilinen bir hastalığının olup olmadığı.

Şekil 1. Akut konvülsiyonla gelen hastada yapılması gerekenler:



Aşı: Aşılama takvimi.

Soygeçmiş: Anne-baba arasında akrabalık, kardeş öyküsü, ailede benzer ve/veya önemli hastalık, ölü doğum, düşük, ailede epilepsi ve başka nörolojik hastalık öyküsü sorgulanmalıdır.

FİZİK İNCELEME:

Vital bulgular: Tansiyon, vücut ısısı öncelikli, nabız, solunum sayısı, baş çevresi

Genel durum: Bilinç düzeyi, çevreyle ilgisi

Deri ve ekleri: Hipo veya hiperpigmente lekeler

(Wood lamp ile muayene dahil), hemanjiomlar, lipom, sinüs ağzı, orta hat defekti, saçlardaki değişiklikler, vücuttaki ekimoz, peteşi, yanık skarları, özellikle adolesanlarda enjeksiyon izleri, döküntü, saç ve tırnak anormallikleri

Baş-boyun: Baş çevresi, kranial deformite, fontanel açıklığı, kafatası ve karotisler üzerinde üfürüm, transluminasyon, dismorfik yüz bulgusu, katarakt, buftalmus, enoftalmi/ekzoftalmi, funduskopi

Solunum sistemi: Torakal deformite, rikets bulguları, solunum sesleri

Kardiyovasküler sistem: Ritm, üfürüm, femoral nabızlar

Karın: Organomegali

Ekstremiteler: Deformiteler, rikets bulguları

NÖROLOJİK İNCELEME: Bilinç durumu, pupillalar, göz dibinin değerlendirilmesi, menengial iritasyon bulguları, tonus ve reflekslerde artış veya asimetriye dikkat edilmelidir.

LABORATUVAR İNCELEMELERİ: Hipoglisemi gibi sistemik nedenler fokal konvülsiyonlara, lokal olaylar ise generalize nöbetlere yol açabilirler. Bu nedenle nöbetle gelen bütün hastalarda tam kan sayımı, idrar tetkiki, kan glukoz, elektrolit, pH, kalsiyum, magnezyum, üre, karaciğer fonksiyon testleri incelenmelidir. Hastanın yaşı da dikkate alınarak rikets bulguları varsa el bilek grafisi istenmelidir. Görüntüleme yöntemleri (CT, MRI), lomber ponksiyon (LP) ve elektroensefalografiden (EEG) hangisinin öncelik taşıdığı hastanın öykü, fizik ve nörolojik incelemesine göre değişir. Ateş ve konvülsiyonla gelen hastada öncelikle SSS enfeksiyonu açısından LP kararı önemlidir. Daha önce febril konvülsiyon öyküsü veya ailede febril konvülsiyon öyküsü, ateşini açıklayacak SSS dışı enfeksiyon odağı olan, nöbet sonrası her zamanki aktivitesine hemen dönen hastada LP gerekmez. LP kararında yaş faktörü de önemlidir. 18 ay öncesi (özellikle ilk 6 ay öncesi) çocuklarda ilk febril nöbette mutlaka LP yapılmalıdır. Ateş ve ense sertliği bulunan her hastada, nörolojik muayenede fokal bulgu ve papil stazı yok ise LP un öncelikle yapılması gereği açıktır. Bilincin açık olmaması LP için kontrendikasyon teşkil etmez, ancak bilincin giderek bozulması halinde LP yapılmadan önce görüntüleme yöntemleri ile yer işgal eden olay, beyin ödemi ve herniasyonun değerlendirilmesi gereklidir.

EEG nin yeni nöbet geçirmiş bir hastada gösterebileceği bulgular ile interiktal dönemde göstereceği bulgular farklıdır. Nöbet sonrası dönemde kesin bir paroksizmal anomali yerine genel yada lokal zemin aktivitesi bozukluğuna rastlanır. Metabolik

bozuklukları destekleyen trifazik keskin dalgalar, herpes ensefalitini destekleyen temporal veya frontal periyodik deşarjlar, subdural kanama veya effüzyonu düşündüren lokal voltaj süpresyonları tanıya yardımcı olabilir.

Görüntüleme yöntemlerinden bilgisayarlı tomografi (BT) yer işgal eden bir olay, kanama vb. acil olayların düşünüldüğü hastalarda kısa sürede elde edilmesi ve daha ucuz olması nedeniyle öncelikle yapılmalıdır. Epilepsi, erken dönem inme, ensefalit vb. komplike vakalarda manyetik rezonans (MR), vasküler yapılarıdaki değişikliklerin araştırılması istendiğinde anjiyografi veya MR anjiyografi kullanılabilir. Tekrarlayan veya ilaca dirençli nöbetlerde cerrahiye hazırlık döneminde fokus tayininde yardımcı olan single photon emission tomography (SPECT) ile incelemeler yapılabilir.

DESTEKLEYİCİ TEDAVİ VE DEĞERLENDİRİCİ ÖLÇÜMLER:

Tedavi hava yolunun kontrolü, solunumun sağlanması, kan basıncının düzenlenmesi ve damar yolunun açılması ile başlar. Fizyolojik monitorizasyon (EKG, kan basıncının takibi, arteriel kan gazlarının, biyokimyasal değerlerin ve vücut sıcaklığının ölçülmesi) gereklidir. Hava yolu açık tutularak maske veya nazal kanül ile % 100 O₂ verilmesi ile uygun oksijenasyon sağlanır.

1. Solunumu kontrol edin
2. Aspire edin
3. Yeterli solunum varsa maske veya nazal kanül ile oksijen verin, solunum yetersiz veya yoksa önce ambulayın, sonra gerekirse entübe edin
4. Kalp atımı, nabız ve TA kontrolü yapın
5. Damar yolunu açın ve sıvı tedavisine başlayın, (% 5 Dekstroz) öncesinde mümkünse kan şekere bakın
6. Damar yolu açılırken rutin tetkikler ve kültür için kan alın, diğer tetkikler için serum ayırın (ör: toksikolojik tarama, antiepileptik ilaç düzeyi)

Oksijenasyon ve hava yolu: Hava yolu açık tutularak maske veya nazal kanül ile % 100 O₂ verilmesi ile uygun oksijenasyon sağlanır. İlk hareket olarak hava yolu temizlenmeli pozisyon verilmeli ve aspire edilmelidir. Oral hava yolu kullanılarak maske veya kanül yardımı ile oksijenasyon sağlanmalıdır. Bunlara rağmen entübasyon gerekebilir. Entübasyon hastanın konvülsiyonu yokken uygulanmalıdır, çünkü işlem motor aktiviteler kontrol altına alınmadan yapılmaya çalışılırsa risklidir. Kısa etkili barbitüratlar veya benzodiazepinler bu amaç için kullanılabilir.

Fizyolojik monitorizasyon: EKG, kan basıncının takibi, arteriel kan gazlarının, biyokimyasal değerlerin ve vücut sıcaklığının ölçülmesi gereklidir. Sıklıkla hipertermi oluşur, bu nedenle vücut sıcaklığı kontrol edilerek soğutulmalıdır.

Glukoz metabolizması: Hipoglisemi hızla ekarte edilmeli ve eğer glukoz düşükse düzeltici işlemler uygulanmalıdır. Eğer kan glukoz seviyesini ölçmek mümkün değilse hasta İV glukoz ile tedavi edilmelidir. Çocuklarda %25'lik glukoz solüsyonundan 2 ml/kg dozda verilir.

Kan basıncı: Generalize konvülsiyon ile serebrovasküler dirençte değişiklikler olur. Bu değişiklikler serebral perfüzyon ile sistemik kan basıncına yansır. Erken dönemde (ilk 30-45 dakika) sistemik hipertansiyon olur, daha sonra kan basıncı labil hale gelerek normale döner veya hipotansif seviyelere iner. Vazopresörler kan basıncını normal seviyelerde veya normal-yüksek seviyelerde tutmak için gerekebilir.

Sistemik tedavi: Fazla sıvı verilmesinden kaçınılmalıdır. Uzun süren status epileptikus serebral ödemle birlikte. Biyokimyasal değerlendirme acilen yapılmalıdır. Tam kan sayımı, kan şekeri, Na, Ca, Mg, kan üre nitrojeni, ve alıyorsa antiepileptik ilaçların (AEİ) kan düzeyine bakılmalıdır. Kan ve idrar tarama testleri yapılmalıdır. Oksijenasyonun kalitesi oksimetri veya arteriel kan gazı ölçümü ile yapılmalıdır. Hipertermi açısından rektal sıcaklık monitörize edilmelidir.

TEDAVİ (Tablo 2, 3 ve 4):

SE sıklıkla tıbbi merkezlerden uzakta oluşur ve Amerika Epilepsi Vakfı tarafından böyle bir durumda uygulanabilecek ilk yardım önerileri şöyle özetlenmiştir (7, 12-16).

Kişiyi oluşabilecek kazalardan koruyun.

Kravatını veya gömleğinin yakasını açın.

Kafasını yaralanmalardan koruyun.

Solunum yolunu temiz tutmak için yan çevirin.

Şuuru geri döndüğünde kişiyi rahatlatın.

5 dakikada geçen tek bir nöbet ise hastaneye gitmek isteyip istemediğini sorun.

Çok sayıda nöbet geçiriyorsa/bir nöbet 5 dakikadan uzun sürmüştüğü ambulans çağırın.

Kişi hamile, yaralı veya diyabetik ise öncelikle ilk yardım çağırın.

Ağızına herhangi sert bir alet koymayın

Dilini çekmeye çalışmayın.

Nöbetten hemen sonra veya nöbet anında içecek vermeye çalışmayın

Azalan kasılmalardan sonra solunum olduğu sürece veya su inhale ettiğinde suni solunum uygulamayın.

Kişiyi tutmaya veya engellemeye çalışmayın.

Eğer nöbeti 5 dakikanın üzerinde devam ediyorsa veya nöbet durduktan sonra hemen tekrar başlamışsa mümkün olan en kısa zamanda kişi tıbbi bir merkeze gönderilmelidir.

SE un acil tedavi basamakları :

Beynin yeterli oksijenlenmesinin ve kardiyorespiratuvar fonksiyonların sağlanması.

Mümkün olduğu kadar hızlı klinik ve elektriksel aktivitenin sonlandırılması

Nöbet tekrarının önlenmesi

Hipoglisemi, elektrolit dengesizliği, düşük ilaç seviyesi, enfeksiyon ve ateş gibi ortaya çıkarıcı faktörlerin belirlenmesi

Metabolik dengesizliğin düzeltilmesi

Tablo 2. SE'de önerilen İV dozlar (mg) (7):

Hasta yaşı	LZP (0.1 mg/kg)	DZP (0.3 mg/kg)	MDZ (0.15-0.3 mg/kg)	FOS veya PE (20 mg/kg)	PB (20 mg/kg)
< 6 ay	0.3-1.0	1-2	0.5-2	60-200	60-200
6-12 ay	0.5-1.2	2-4	1-4	00-250	100-250
1-5 yaş	0.8,2.5	3-10	1.5-10	160-250	160-250
5-12 yaş	1.5-6.0	5-15	2.5-15	300-1200	300-1200
13 yaş +	3.0-6.0	10-20	5-20	500-1500+	500-1500+

LZP:Lorazepam, DZP:Diazepam, MDZ:Midazolam, FOS veya PE: Fosfenitoin veya fenitoin eşdeğeri, PB:Fenobarbital

Tablo 3. Status epileptikusta antiepileptik ilaç tedavisi

Dakikalar	Yapılması Gerekenler
0-5	<ul style="list-style-type: none"> *Nöbet aktivitesini gözleyerek teşhisi doğrulamak *Nazal kanül veya maske ile O₂, baş pozisyonu, havalanmanın kontrolü, solunum desteği gerekiyorsa entübasyon *Vital bulguların, gözlemlerin, tedavinin, anormalliklerin kaydı, EKG kaydının sağlanması. *İV yolun açılması, % 0.9 SF takılması, glukometri ile veya venöz kanda glukoz, serum biyokimyası, hematolojik toksikolojik değerlendirme, AEI seviyeleri.
6-9	<ul style="list-style-type: none"> *Hipoglisemik ise veya KŞ ölçülemiyorsa 2 ml/kg % 25 lik glukoz solusyonu verilir ve 18 ayın altındaki çocuklarda 100-200 mg İV pridoksin uygulanır.
10-20	<ul style="list-style-type: none"> *0.1 mg/kg lorazepam 2mg/dk hızda—4 mg total veya 0.3 mg/kg diazepam 5mg/dk hızda—10-20mg total Diazepam ile nöbetler devam ederse 5 dk sonra tekrarlanır. Diazepamdan sonra fenitoin yüklemesi ile devam edilir.
20+	<ul style="list-style-type: none"> *20 mg/kg fenitoin 50 mg/dk'dan hızlı olmayacak şekilde EKG ve KB monitorizasyonu yapılarak, % 0.9 SF içinde verilmelidir.
>60	<ul style="list-style-type: none"> *Eğer status devam ederse 20 mg/kg fenitoinden sonra ilave 5-10 mg/kg fenitoin verilir. Maksimum 30 mg/kg a kadar. *Status devam ederse 20 mg/kg fenobarbital İV 50-75 mg/dk. Özellikle benzodiazepin almışsa apne açısından gözlenir *Solunum desteği, entübasyon gerekebilir. *Status devam ederse midazolam, pentobarbital veya propofol anestezisi kullanılır. Entübasyon, ventilasyon ve vazopresör gerekir.

Sistemik komplikasyonların önlenmesi

Status epileptikus nedenlerinin tedavisi ve daha ileri incelemelerin yapılması.

Klinik belirti yokken EEG aktivitesi devam ediyor olabilir. Koma hali devam eden hastalarda tedaviye devamın gerekli olup olmadığına karar vermede etyolojinin ve prognozun belirlenmesinde EEG takibi yardımcı olabilir.

Prodromal Devre:

Intravenöz diazepam 0.25-0.5 mg/kg (5 mg/dk hızla),

İV yol açık değilse veya açılmıyorsa rektal diazepam (0.5-0.75 mg/kg) veya rektal paraldehit (0.1-0.15 mg/kg) veya 3 yaş altındaki çocuklara 5 mg, 3 yaş üstündeki çocuklara 10 mg bukkal midazolam uygulanır.

Status Devresi:

1. Vital fonksiyonların idamesi,
2. İV yol açılması, kan örneklerinin alınması (hipoglisemi şüphesi varsa 2 ml/kg %25'lik glukoz verilmesi)
3. Etiyolojik faktörlerin araştırılması,
4. 18 ayın altındaki çocuklarda İV 100 mg pridoksin,
5. Daha önce verilmediyse veya tekrar doz diazepam,
6. Nöbet kontrol edilemezse İV fenitoin (2 mg/kg, 50 mg/dk hızla)
7. Nöbet devam ederse ilave 5-10 mg/kg fenitoin İV
8. Nöbet devam ederse İV fenobarbital (15-20 mg/kg, 50-75 mg/dk hızla)

Tablo 4. HÜTF Çocuk Hastanesinde SE da uygulanan iki farklı tedavi protokolü

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK HASTANESİNDE
UYGULANAN SE TEDAVİ PROTOKOLÜ I**

1. MİDAZOLAM (Dormicum 15 mg=3 cc preparatından)

< 3 yaş 1 cc (5mg)

> 3 yaş 2 cc (10 mg)

Yanak mukozasına ulaşacak şekilde dudakları aralanarak iğnesi çıkarılmış enjektör ile verilir.
Nöbet 10 dakika içinde durmazsa!



2. DİAZEPAM IV (0.2-0.5 mg/kg, 2 mg/dk hızla)

Nöbet 10 dakika içinde durmazsa!



3. FENİTOİN IV (20 mg/kg, 50 mg/dk hızla SF ile sulandırılarak)

Nöbet 10 dakika içinde durmazsa!



4. Ek doz FENİTOİN IV (5-10 mg/kg)

Nöbet 10 dakika içinde durmazsa!



5. FENOBARBİTAL IV (20 mg/kg)

Nöbet 10 dakika içinde durmazsa!



6. MİDAZOLAM ANESTEZİSİ İÇİN SERVİSE YATIRILIR

A. 0.1-0.3 mg/kg bolus, ardından

B. 0.1-0.5 mg/kg/saat infüzyon.

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK HASTANESİNDE
UYGULANAN SE TEDAVİ PROTOKOLÜ II**

1. DİAZEPAM IV (0.2-0.5 mg/kg, 2 mg/kg hızla)

Nöbet 10 dakika içinde durmazsa!



2. DİAZEPAM IV (0.2-0.5 mg/kg, 2 mg/dk hızla)

Nöbet 10 dakika içinde durmazsa!



3. FENİTOİN IV (20 mg/kg, 50 mg/dk hızla SF ile sulandırılarak)

Nöbet 10 dakika içinde durmazsa!



4. Ek doz FENİTOİN IV (5-10 mg/kg)

Nöbet 10 dakika içinde durmazsa!



5. FENOBARBİTAL IV (20 mg/kg)

Nöbet 10 dakika içinde durmazsa!



6. MİDAZOLAM ANESTEZİSİ İÇİN SERVİSE YATIRILIR

A. 0.1-0.3 mg/kg bolus, ardından

B. 0.1-0.5 mg/kg/saat infüzyon.

9. Nöbet devam ederse ilave 5-10 mg/kg fenobarbital İV

Dirençli Status Devresi:

10. Yakın monitörizasyon (vital bulgular ve EEG)
11. Yine nöbetler devam ederse midazolam, propofol veya pentobarbital ile anestezi yapılır. Ventilasyon yeterli değilse nöromüsküler blokaj yapılabilir.

Fenitoin etkisi geç başladığı için genellikle diazepam veya lorazepam ile birlikte verilmesi önerilmektedir. Fenitoin, propilen glikol içinde sulandırıldığı için venöz komplikasyonlar ve kardiyak disritmiler sıktır. Fenitoinin ön ilaç şekli olan fosfenitoin propilen glikol içermediği için yan etkisi yoktur, İV daha hızlı verilebilir. Fenitoin 20 mg/kg dan yükleme yapıldıktan sonra 5 mg/kg dozda idameye geçilebilir.

Fenobarbital, benzodiazepinler ve fenitoin etkili olmadığında kullanılır. En önemli yan etkisi solunum depresyonudur. Benzodiazepinlerle birlikte verildiğinde solunum depresyonu etkisi artar. 20 mg/kg'dan yükleme yapıldıktan sonra 5 mg/kg dozda idameye geçilebilir.

Propofol 1-2 mg/kg dozda başlanır ve 2-10 mg/kg/saat devam edilir.

Pentobarbital EEG monitörizasyonunu gerektirir. 10-15 mg/kg yükleme dozundan sonra 50 mg/dk hızında infüzyona EEG de burst süpresyon paternini veya elektroserebral inaktiviteyi görünceye kadar devam edilir.

Generalize SE'nin %12'si bilinen tedavilere dirençlidir. Pek çok merkezde SE 45-60 dakikadan fazla sürdüğünde yüksek doz barbitürat koması veya genel anestezi uygulanmaktadır. Ancak bunların hemodinamik ve kardiyovasküler yan etkileri fazla olduğu için kardiyorespiratuvar ve hemodinamik monitörizasyon, sürekli EEG çekimi, mekanik ventilasyon gerekmektedir. Ayrıca barbitürat komasından sonra bilincin geri dönmesi günler, hatta haftalar almaktadır. Bu nedenlerle yeni ilaçların kullanıma girmesi için çalışmalar hızla sürmektedir. Bunlar içinde şu anda üzerinde en fazla durulan Midazolamdır.

Midazolam 0.2 mg/kg yükleme dozunun ardından 0.75-10 µg/kg/dk infüzyon yapılır.

Midazolam için önerilen; 12 saatlik nöbetsiz bir dönemden sonra her 15 dakikada bir 15 µg/kg/dk dozunda azaltılarak kesilmesidir. Böylece ilaç kesimi ile ilgili sorunlar en aza inmektedir. Midazolam suda çözünebilir olduğu için İV sürekli kullanım için idealdir. Solusyonlar içinde stabil olduğu için İV

uygulaması çok az komplikasyona ve ağrıya neden olur. Yüksek lipofilitesi nedeniyle SSS ne hızla penetre olur ve etkisi hızla başlar. Yarı ömrü kısa olduğu için infüzyonun sonlanmasından sonra bilinç hızla geri döner.

Prognoz:

Sonucu etkileyen en önemli faktörler etyoloji ve statusun başlangıcı ile tedavi arasında geçen süredir. En kötü prognoz gösterenler serebral kanama, ensefalit, ilaç zehirlenmeleri ve inme gibi ciddi intrakranial olaylara sahip olan hastalardır. İyi prognoza sahip hastalar ise yapısal lezyonları olmayanlardır

Uzamış ve kontrol edilemeyen SE, ciddi sistemik ve nörolojik sekellere neden olur. Laktik asidoz, hiperglisemi ardından gelişen hipoglisemi, dehidratasyon gibi metabolik komplikasyonlar, hipertansiyon ardından hipotansiyon, hipertermi ve rabdomyolizis sıktır. Hızlı tanı ve uygun tedavi yapılmazsa kontrol daha da güçleşir. SE çocuklarda kolayca tanınabilmesine rağmen yenidoğanlarda tanı koymak güçtür.

KAYNAKLAR:

1. Swaiman KF. Pediatric Neurology Principles and Practice (2nd edition) 1994, Mosby-Year Book, Inc. pp: 518, 728, 743.
2. Aicardi J. Diseases of the Nervous System in Childhood (2nd edition). 1998, Mac Keith Press, London. pp: 598, 604.
3. Aicardi J. The International Review of Child Neurology. Epilepsy in Children (second edition). 1994, Raven Press Books. pp: 284-309.
4. Anlar B. Konvülsiyonlu hastaya tanısız yaklaşım. Katkı Pediatri Dergisi 1994(6); 453-457.
5. Ramsay RE. Treatment of Status Epilepticus. Epilepsia 1993; 34 (Suppl.1): S71-S81.
6. Willmore LJ. Epilepsy emergencies. The first seizure and status epilepticus. Neurology 1998; 51(Suppl 4):S34-S38.
7. Leszczyszyn DJ, Pellock JM. Status Epilepticus. In Pellock JM, Dodson WE, Bourgeois BFD. Pediatric Epilepsy Diagnosis and Therapy. New York: Demos Medical Publishing, 2001;275-289.
8. Alldredge BK, Lowenstein DH. Status epilepticus:new concepts. Current Opinion in Neurology 1999; 12:183-190.
9. Lowenstein DH. Status epilepticus: An overview of the clinical problem. Epilepsia 1999; 40(suppl.1):S3-S8.

10. Chapman MG, Smith M, Hirsch NP. Status epilepticus (review article) *Anaesthesia* 2001;56:648-659
11. Gross-Tsur V, Shinnar S. Convulsive status epilepticus in children. *Epilepsia* 1993; 34 (suppl. 1): S12-S20
12. Bleck TP. Management approaches to prolonged seizures and status epilepticus. *Epilepsia* 1999, 40 (Suppl. 1):S59-S63
13. Pellock JM. Use of midazolam for refractory status epilepticus in pediatric patients. *Journal of Intensive Care Medicine* 1999; 14:14-19
14. Wendy GM. Status epilepticus and acute serial seizures in children. *J. Child Neurol* 2002, 17: S36-S43
15. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG et al. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: A systematic review. *Epilepsia* 2002; 43(2):146-153
16. Fitzgerald BJ, Okos AJ, Miller JW. Treatment of out-of-hospital status epilepticus with diazepam rectal gel. *Seizure* 2003; 12:52-55.

Çocukluk yaş grubunda D vitamini intoksikasyonu

Dr. Ayfer Alikasıfoğlu

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

Çocuklarda D vitamini intoksikasyonunun en sık nedeni oral olarak fazla miktarda D vitamini alınmasıdır. D vitamini intoksikasyonu, D vitamininin günlük ihtiyaç olarak idame dozda önerildiği süt çocukluğu döneminde sık görülmektedir. Yenidoğan döneminden itibaren ilk yıl 400 IU D vitamini günlük ihtiyaç olarak önerilmektedir. Bu yaş grubunda D vitamini intoksikasyonu ailenin önerilen vitamini yanlış kullanması, sağlık personelinin uygun olmayan miktarda D vitamini önermesi, dış çıkarma veya yürümede gecikme gibi nedenlerle reçete edilmeksizin ailenin çocuğuna kendi kendine gereksiz ve yüksek dozda D vitamini vermesinden kaynaklanmaktadır. İdame D vitamini uygulaması dışında raşitizm, hipoparatiroidi ve hipokalsemi yapabilen diğer nedenlerde tedavi amaçlı aşırı miktarda D vitamini kullanılması da D vitamini intoksikasyonuna yol açmaktadır (1). Bunların dışında sütlerle ilave edilen D vitamininin uygun miktarların üzerine çıkması durumunda da D hipervitaminozu gelişebilmektedir (2).

Çocuklarda yüksek dozda D vitamini alımı dışında nadir olarak inflamatuvar ve granüloamatöz hastalıklar

ile malignitelerin seyrinde D hipervitaminozu görülmektedir. D hipervitaminozuna yol açan bu grup hastalıklarda 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ (kalsitriol, aktif D vitamini) yapımı artmaktadır. Granüloamatöz ve inflamatuvar hastalıklarda monositlerde 1- α -hidroksilaz enzim ekspresyonu olmakta ve bu enzim ile 25-hidroksi vitamin D₃, kalsitriole dönüşmektedir.

Bu hastalıklarda enzim monositlerde mikrozoamlar içinde bulunmaktadır ve enzimin ekspresyonu böbrektekinden farklı olarak paratiroid hormon (PTH), kalsitriol, kalsiyum ve fosfor ile kontrol edilmemektedir (1). D vitamini intoksikasyonu nedenleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Klinik Bulgular

D vitamini intoksikasyonu bulguları temel olarak hiperkalseminin neden olduğu tablo ile ilgilidir. Bulgular hastanın yaşına, hiperkalsemi süresine, kalsiyum konsantrasyonuna bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Hiperkalsemide klinik bulgular gastrointestinal, renal, santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemle ilgilidir. Hiperkalsemiye bağlı olan semptom ve klinik bulgular Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Çocukluk yaş grubunda D vitamini intoksikasyonu nedenleri

- | |
|--|
| <p>A. Yüksek dozda D vitamini alımına bağlı hipervitaminozis D</p> <p>B. İnflamatuvar ve granüloamatöz hastalıklar ile malign hastalıklar seyrinde görülen hipervitaminozis D</p> <ol style="list-style-type: none">1. Granüloamatöz hastalıklar<ul style="list-style-type: none">• Tüberküloz• Sarkoidoz• Lepra2. Kronik inflamatuvar hastalıklar3. Malign hastalıklar<ul style="list-style-type: none">• Lenfoma |
|--|

Tablo 2. Hiperkalseminin semptom ve bulguları

Gastrointestinal sistem bulguları	İştahsızlık Bulantı Kusma Konstipasyon Nadiren pankreatit
Renal bulgular	Poliüri Polidipsi Hematüri İdrar konsantrasyon yeteneğinde bozulma Nefrokalsinozis, böbrek taşları
Santral sinir sistemi bulguları	Kas güçsüzlüğü Derin tendon reflekslerinde azalma Konfüzyon, apati, koma
Kardiyovasküler sistem bulguları	Hipertansiyon Aritmi (bradikardi/kalp bloku) EKG'de QT intervalinde kısalma
Oküler bulgular	Palpebral kalsifikasyon (band keratopati) Konjonktival kalsifikasyon
Cilt	Kaşıntı Metastatik kalsifikasyon

Genellikle hiperkalsemi semptomları, hiperkalsemi derecesi ile ilişki göstermektedir. Hafif derecede hiperkalsemi olan hastalar genellikle asemptomatiktir. Hastalarda iştahsızlık, bulantı ve kusma vardır. Bu durum dehidratasyona neden olur. Dehidratasyon hiperkalsemiyi ağırlaştırır. Dehidratasyona bağlı renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı azalır. Hiperkalseminin devam etmesi özellikle fosforu yüksek olan hastalarda tübüllerde kalsiyum fosfat tuzlarının depolanmasına yol açar. Bu durum tübüler obstrüksiyon ve taş oluşumu ile sonuçlanabilir. Kalsiyumun interstisiyel birikimi tübüler disfonksiyona ve sonuçta kronik interstisiyel nefrite yol açabilir. Poliüri, polidipsi, hematüri, idran konsantrasyon yeteneğinin bozulması renal komplikasyonların bir sonucudur. Hem hiperkalsemi sonucunda gelişen hiperkalsiüri, nefrokalsinozis ve ürolitiazise sekonder hem de kronik interstisiyel nefrite sekonder kronik böbrek yetmezliği gelişebilir.

Hiperkalseminin nörolojik bulguları kas güçsüzlüğü, derin tendon reflekslerinin azalması şeklinde olabilir. Akut ve ağır hiperkalsemide apati, konfüzyon ve koma görülür.

Hiperkalseminin kalp üzerinde pozitif inotropik etkisi vardır. Hastalarda hipertansiyon saptanabilir. Ciddi hiperkalsemide Q-T intervali kısalır ve aritmi riski artar. Kronik hiperkalsemide kalsiyum kalp kapakçıklarında depolanabilir.

Hiperkalsemide konstipasyon, bulantı ve karın ağrısı olabilir. Konstipasyonun dehidratasyon ve bağırsak motilitesinin azalması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hastaların % 20'sinde karın ağrısı olabilir.

Hiperkalsemide yumuşak dokularda kalsifikasyonlar meydana gelebilir. Ciltte kalsiyum fosfat depolanmasına bağlı kaşıntı olabilir. Palpebral ve konjonktival kalsifikasyon saptanabilir.

İnflamatuvar ve granüloematöz hastalıklar ile malignitelerin seyrinde görülen D hipervitaminozunda hiperkalsemi semptomları primer hastalığın veya tedavinin getirdiği yan etkilerle maskelenebilir. Özellikle kilo kaybı, iştahsızlık, kas güçsüzlüğü, konstipasyon ve mental değişiklikler malign hastaların progresyonunda da görülen bulgular olduğu için hiperkalsemi gözden kaçabilir.

Tanı

Anamnez ile kullanılan vitamin dozu ve süresinin öğrenilmesi son derece önemli ipuçları verir. D vitamini alım öyküsü olan hastada hiperkalsemiye bağlı semptom ve bulgular mevcut ise laboratuvar testler ile spesifik tanı konur. Serum total ve iyonize kalsiyum konsantrasyonu, serum fosfor, PTH, 25 hidroksi vitamin D₃ (25-OH vitamin D), 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ ve idrarda kalsiyum atılımı tanı için gerekli testlerdir. Bu tetkik sonuçlarının değerlendirilmesi ve D vitamini intoksikasyonunun hiperkalsemi yapan diğer nedenlerden ayırımı Şekil 1'de gösterilmiştir. D hipervitaminozunda serum total ve iyonize kalsiyum seviyesi ile idrarda kalsiyum atılımı artmış olarak bulunur. Hiperkalsemiye bağlı olarak PTH baskılanmıştır. 25-OH vitamin D seviyesinin artışı yüksek dozda D vitamini alımına bağlı hiperkalsemi tanısını doğrular. Ölçülebildiği takdirde yüksek bulunan 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ seviyesi inflamatuvar ve granümatöz hastalıklar ile malign hastalıkların seyrinde görülen D hipervitaminozunda önemli bir bulgudur.

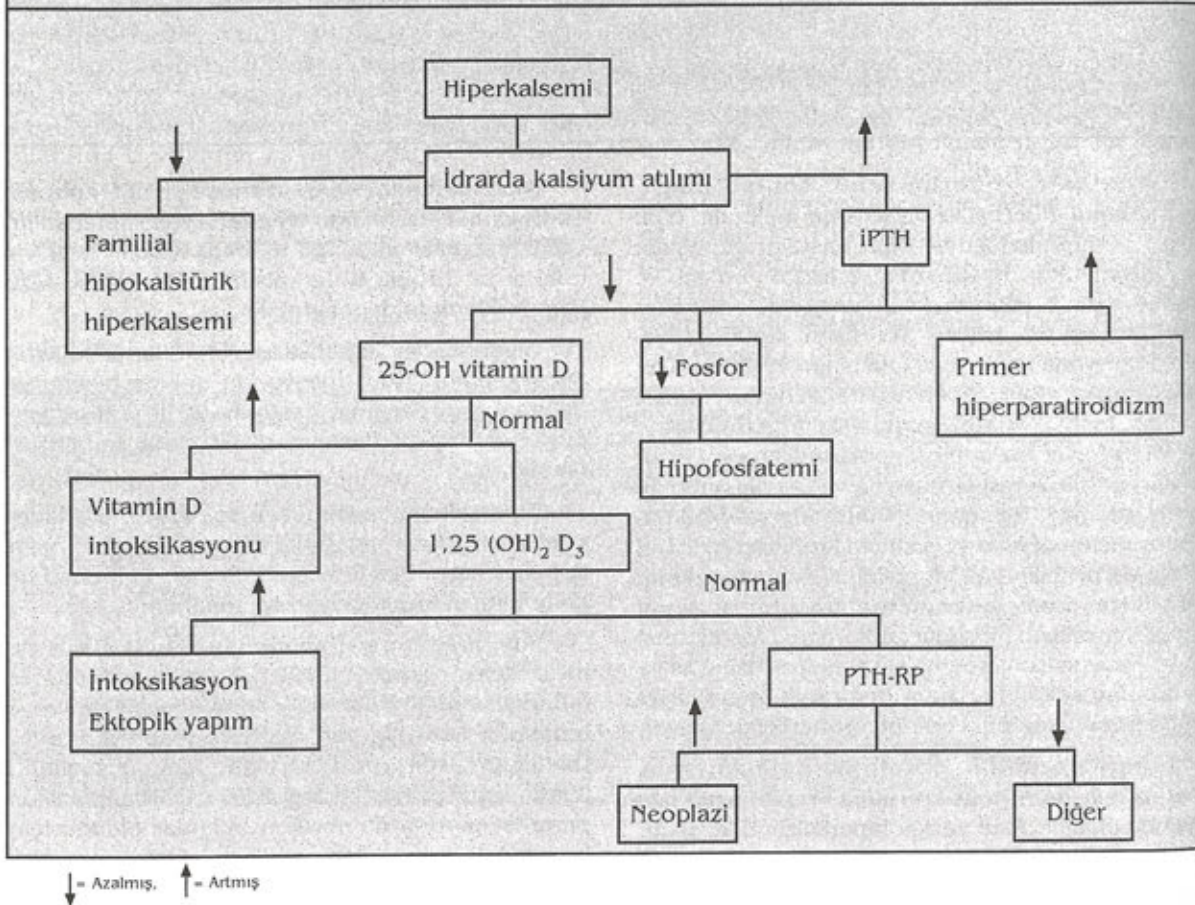
Hiperkalsemi sonucunda ortaya çıkan hiperkalsiüri, poliüri, polidipsi ve nefrokalsinozise bağlı böbreğin idrarı konsantre etme yeteneği bozulmuştur. Renal ultrasonografide medüller ekojenitede artma, nefrokalsinozis ve hiperkalsemi süresi ile ilişkili olarak ürolitiazis saptanabilir (3). EKG'de QT aralığı kısa olarak bulunabilir.

Tedavi

Hiperkalsemili bir çocuğun tedavisi için öncelikle etyolojik nedenin ortaya konması gerekir. Ancak ciddi hiperkalsemi spesifik tanı sağlanana kadar akut olarak müdahale edilmesi gerekli bir durumdur. Bu nedenle kalsiyum seviyesine göre tedavi planı yapılması önerilmektedir. Kalsiyum seviyesi 13 mg/ml'nin altında ise hafif, 12-14 mg/dl arasında ise orta, 14 mg/dl'nin üzerinde ise ağır hiperkalsemi söz konusudur. Hiperkalsemi tespit edilen hastanın almakta olduğu D vitamini derhal kesilir ve kalsiyum alımı kısıtlanır.

Orta ve ağır hiperkalsemi vakalarının hastaneye yatırılarak izlenmesi gerekir. Bu hastalarda öncelikli azalmış olan intravasküler hacim artırılarak hidrasyon

Şekil 1. Hiperkalsemili bir hastanın tanıya yönelik değerlendirilmesi



sağlanmalıdır. Glomerüler filtrasyon hızının artırılması ile kalsiyum filtrasyonu temin edilmektedir. Orta ve ağır dereceli hiperkalsemi durumunda intravenöz serum fizyolojik ile idame sıvı miktarının yaklaşık 2 katına çıkmak sureti ile 24-48 saatte hidrasyonun sağlanması önerilmektedir. İyi bir hidrasyon ile serum total kalsiyum miktarı 1-3 mg/dl oranında azalır. Hidrasyon yapılırken kalp yetmezliği açısından hastanın yakından izlenmesi gereklidir. Hidrasyon temin edildikten sonra furosemid gibi loop diüretikleri ile kalsiyum atılımı artırılabilir. 4-6 saat aralıklarla 1-2 mg/kg/gün dozda furosemid verilebilir. Bu esnada elektrolitlerin takibi önemlidir.

Kalsiyum seviyesinin çok yüksek olduğu vakalarda kalsiyum seviyesinde hızlı bir düşüş sağlamak üzere pamidronate ve kalsitonin verilebilir (1,4-6). Pamidronate 0,5-1 mg/kg/doz intravenöz infüzyon ile verilir. Hastanın kalsiyum düzeyine göre tekrarlanan uygulamalar yapılabilir. Bifosfonat grubundan olan pamidronat disodyum, osteoklastik aktiviteyi ve dolayısı ile kemik rezorpsiyonunu inhibe etmek sureti ile etkili olmaktadır. Pamidronat ile malign hastalıkların seyrinde görülen ciddi hiperkalsemi tedavisindeki tecrübeler oldukça fazla olmasına rağmen D hipervitaminozuna bağlı hiperkalsemilerde kullanımı ile deneyim kısıtlıdır. Ciddi hiperkalsemi olan erişkinlerde az sayıda vakada kullanılmıştır. Çocukluk yaş grubunda ünitemizde 2 vakaya ağır hiperkalsemi durumunda 2 doz pamidronat infüzyonu verilmiş olup serum kalsiyumunun hızlı düşürülmesinde oldukça iyi yanıt alınmıştır (7). Süt çocukluğu döneminde vitamin D intoksikasyonunda intravenöz uygulama dışında oral bifosfonat (alendronat) kullanımı sonucunda hiperkalseminin iyi kontrol edildiği, hastanede kalma süresinin azaldığını bildiren ülkemizden yayınlanmış bir vaka mevcuttur (8).

D hipervitaminozunda kalsiyum düzeyinde hızlı bir düşüş sağlamak amacı ile önerilen Kalsitonin, 2-4 IU/kg/doz ve 6-12 saat aralıklarla subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanabilir. Kalsitonin osteoklastik aktiviteyi inhibe edip üriner kalsiyum ekskresyonunu artırır. Etkisi kısa sürelidir.

Glukokortikoidler, D vitamini intoksikasyonunda kalsiyumun bağırsaktan emilimini azaltması nedeni ile yararlıdır. Serum kalsiyumunda azalma tedavide başladıktan sonra yaklaşık bir haftada başlamaktadır. Prednizolonun 20-40 mg/m²/gün, 4 dozda oral olarak verilmesi önerilmektedir.

D vitamini yağda eriyen ve yağ dokusunda depolanan bir vitamindir. Depolanan vitaminin yanılma süresi ortalama 4 hafta kadardır, ancak bu süre kişisel farklılıklar nedeniyle değişkenlik

gösterebilmektedir. D hipervitaminozunda kalsiyum seviyesi normale düştükten sonra depolanan vitamin düzeyi yüksek kaldığı sürece tekrar hiperkalsemi gelişme riski mevcuttur. Bu nedenle hastalar 25-OH vitamin D düzeyi normale dönene kadar takip edilmelidir.

Sonuç

D vitamini intoksikasyonuna bağlı hiperkalsemi erken tanı konup uygun tedavi edilmediği takdirde özellikle renal ve kardiyak yönden önemli komplikasyonlara yol açar. Hiperkalsemiye bağlı olarak gelişen renal ve kardiyak komplikasyonlar morbiditeyi ve mortaliteyi etkileyen faktörlerdir.

D vitamini önerirken dozu konusunda dikkatli bir değerlendirilme yapılması son derece önem taşımaktadır. Kronik olarak D vitamini kullanan hastaların serum kalsiyum düzeyi ve idrarla atılan kalsiyum miktarının takip edilmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Root AW, Diamond FB. Disorders of Calcium Metabolism in the Child and Adolescent. In: Pediatric Endocrinology. Sperling MA. (Ed). Second Edition. Saunders. 2002; p. 629-669.
2. Jacobus CH, Holick MF, Shao Q, Chen TC, Holm IA, Kolodny JM, Fuleihan GE, Seely EW. Hypervitaminosis D associated with drinking milk. N Engl J Med. 1992;326(18):1173-7.
3. Allen SH, Shah JH. Calcinosis and metastatic calcification due to vitamin D intoxication. Horm Res. 1992;37:68-77.
4. Attie MF. Treatment of hypercalcemia. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 1989;18(5):807-828.
5. Lee DC, Lee GY. The use of pamidronate for hypercalcemia secondary to acute vitamin D intoxication. Clinical Toxicology. 1998;36(7):719-721.
6. Mete E, Dilmen U, Energin M, Özkan B, Güler İ. Calcitonin therapy in vitamin D intoxication. Journal of Tropical Pediatrics. 1997;43:241-242.
7. Çelik HT, Andıran N, Bayrakçı B, Kanbur ÖN, Alikashioglu A, Kandemir N. D vitamini intoksikasyonunda pamidronat tedavisi. 39. Türk Pediatri Kongresi. 17-22 Haziran 2003. Kapadokya. (Poster no: 178)
8. Bereket A, Erdoğan T. Oral bisphosphonate therapy for vitamin D intoxication of the infant. Pediatrics. 2003 Apr;111(4 Pt 1):899-901.

Çocukluk yaş grubunda hiperamonemili hastaya yaklaşım

Dr. Ayşegül Tokatlı

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

İnsanların atmosferik nitrojeni kullanabilmeleri diğer organizmalar sayesinde mümkündür. Bakteriler tarafından indirgenen nitrojen (NH₄⁺), diğer organizmalar tarafından amino asit oluşturmak üzere kullanılabilir. İndirgenmiş nitrojen insan organizmasına diyetdeki serbest amino asit ve protein yapısında alınırken barsak bakterileri tarafından oluşturulan amonyak az miktarda nitrojenin vücuda giriş şeklidir.

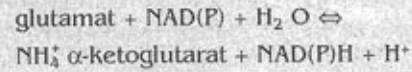
Karbohidrat ve yağlar organizmanın enerji gereksinimini karşılarken günlük diyetdeki proteinler büyütmekte olan organizmada doku yapımında, hücrelerin yenilenmesinde kullanılır. Protein yapılar içerdikleri karbon, hidrojen ve oksijene ek olarak yapılarında nitrojen bulundurulur. Diyet gereksinimin ötesinde protein varlığında ya da ileri açlıkta olduğu gibi endojen proteinler enerji gereksinimini karşılamak üzere yıkıldıklarında amino asitler oksidatif olarak yıkılırlar. Bu yıkımda her amino asidin amino grubu karbon iskeletinden ayrılır. Karbon iskelet Krebs döngüsünde ya da glukoneogenezde kullanılırken nitrojen içeren yapılar biyosentetik amaçla kullanılacaktır, geri kalan kısmı ise üre şekline dönüştürülüp vücuttan uzaklaştırılır.

Amino asitlerin yapısında bulunan nitrojenin bu yapıdan ayrılması transaminasyon ile olur. Bu yolla serbest amino asit yapısındaki nitrojen başka yapılara aktarılır. Transaminasyonda verici durumdaki amino asitteki amino grubu, alıcı durumdaki keto-asidin keto-karbon yapısına aktarılır. Bu geriye dönüşümlü reaksiyon hücre içinde bulunan, aminotransferaz (transaminaz) olarak bilinen ve piridoksal fosfatı kofaktör olarak kovalent bağlarla bağlanmış enzimler aracılığı ile başarılıdır. Treonin ve lizin dışında tüm amino asitler için aminotransferaz enzimleri vardır.

α -ketoglutarat çok sayıda transaminasyonda alıcı yapı olarak yer aldığı için glutamat, nitrojen eliminasyonunda çok önemli bir yapıdır.

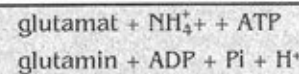
Glutamat karaciğerde glutarat dehidrogenaz enzimi tarafından amonyak oluşturmak üzere oksidatif deaminasyona uğratılır ya da glutamin sentaz tarafından glutamine çevrilir. Glutamin böbrek tübülü hücresine taşınarak orada glutaminaz enzimi tarafından glutamat ve amonyağa dönüştürülür. Her iki yolla oluşan amonyak amonyum iyonu (NH₄⁺) şeklinde idrarla atılır. Amonyum idrarın pH'sının 4-8 arasında kalmasında yardımcıdır.

Karaciğerde glutamat dehidrogenaz tarafından katalizlenen reaksiyon;



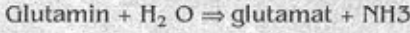
Enzim NAD veya NADP'ı kofaktör olarak kullanır. Reaksiyonun hangi yöne olacağını hücrenin enerji durumu belirler. Eğer hücrede ATP, GTP yüksekse, yani hücrenin enerji gereksinimi karşılanabiliyorsa glutamatın NH₄⁺ ve α -ketoglutarata dönüşümü sınırlanmıştır. Eğer hücrenin enerjiye gereksinimi varsa, ADP ve GDP'nin etkisi ile glutamat NH₄⁺ ve α -ketoglutarata dönüşecek, böylece hücrede TCA döngüsüne girecek α -ketoglutarat oluşacaktır.

Karaciğerdeki diğer reaksiyonda;



dönüşümü olur. Bu reaksiyon 20 majör amino asitten biri olan glutamini sağlayan reaksiyondur.

Glutamin dolaşımdaki majör amino asittir.. Böbrekte glutaminaz enzimi glutamini glutamat ve amonyağa dönüştürür.



Bu yolla periferik dokularda oluşan amonyak nörotoksik olmayan, alkaloz yaratmadan non-iyonize formda böbreğe taşınmış olur.

İdrarla atılan amonyak, kreatinin, pürin, pirimidin ve amino asitler ile solunan havadaki gaz şeklindeki amonyak çok az miktarda atık nitrojeni vücuttan uzaklaştırır. Atık nitrojenin % 50-90 kadarı üre şeklinde vücuttan uzaklaştırılır.

Glutamatın yapısında biriken nitrojen iki yolla üre siklusuna girer; glutamat dehidrogenazın yol açtığı oksidatif deaminasyon sonucu oluşan amonyum (NH₄⁺) şeklinde ve glutamat-okzaloasetat transaminasyonu yardımı ile oluşan aspartat şeklinde.

Atık nitrojenin üreye dönüşmesi mitokondriyal matrikste ve sitozolde gerçekleşen ardışık olaylar sonucunda olur. Bu döngüde beş enzim rol alır; karbamil fosfat sentetaz (KFS-1), ornitin transkarbamilaz (OTK), arjininosüksinik asit sentetaz (AS), arjininosüksinik asit liyaz (AL) ve arjinaz. Bu enzimlerin optimal aktivitesi için kofaktörlere gereksinim vardır, N-asetil glutamat bu enzimlerden karbamil fosfat sentetazın kofaktörüdür ve bu yapının asetil KoA ve glutamattan oluşumu mitokondriyal bir enzim olan N-asetil glutamat sentetaz (NAGS) tarafından katalizlenir. Bu enzim ise arjinin tarafından aktive edilir.

Hepatik mitokondride amonyum iyonu N-asetil glutamat varlığında, ATP gerektiren bir reaksiyon ile bikarbonat ile mitokondriyal matrikste yerleşmiş bir enzim olan karbamil fosfat sentetaz-1 (KFS-1) yardımı ile birleşerek karbamin fosfatı oluşturur. Oluşan karbamil fosfat bir atık nitrojen atomu içerir ve instabil bir birleşiktir. Kendiliğinden amonyum ve bikarbonata ayrışabileceği gibi karbamil fosfataz enzimi ile de ayrışabilir. Karbamil fosfat sentetaz-2 enzimi ise sitozolik bir enzimdir, glutaminden karbamil fosfat oluşturur, oluşan karbamil fosfat pirimidin sentezinde kullanılır, orotik asit bu metabolik yolun metabolitidir.

N-asetil glutamat yokluğunda KFS-1 aktivitesi normalin % 5'inden bile azdır. Üre döngüsünün bu basamağındaki aksama KFS-1 enziminin yokluğu ya da azlığı yanında N-asetil glutamat sentetaz aktivitesinin yokluğu, azlığı ya da baskılanması (ki bu organik asidemilerde hiperamoneminin nedenidir) sonucunda olabilir.

Üre döngüsünün ikinci basamağında mitokondriyal bir enzim olan ornitin transkarbamilaz karbamil fosfat ile ornitini sitrulin oluşturmak üzere birleştirir. Bu reaksiyon geriye dönüşümlüdür. Aşırı miktarda sitrulin biriktiğinde, örneğin arjininosüksinik asit sentetaz eksikliğinde olduğu gibi ornitin ve karbamil fosfatın artışı, karbamil fosfatın sitozole geçerek orotik asite dönüşmesi bu basamağın geri dönüşündendir.

Sitrulin yapısında üç nitrojen atomu bulundurulur, ama bunların ancak biri atık nitrojendir, diğer ikisi ornitinden gelmektedir, ornitin şeklinde döngüden geri çıkar.

Mitokondride oluşan sitrulin sitozole taşınır, renal filtrata geçen sitrulin tübüler geri emilime uğrar. Sitrulin sitozolde aspartat ile arjininosüksinik asidi oluşturur. Bu basamak arjininosüksinik asit sentetaz enzimi tarafından katalizlenir. Arjininosüksinik asidin bulundurduğu dört nitrojen atomunun ikisi atık nitrojendir. Arjininosüksinik asidin tübüler geri emilimi yoktur, bu nedenle ekskresyonu glomerüler filtrata geçen miktara eşittir.

Üre döngüsünün dördüncü basamağında sitozolik bir enzim olan arjininosüksinik asit liyaz, arjininosüksinik asidin arjinin ve fumarata ayrılmasını sağlar. Arjininin sentezi için ilk dört basamaktaki enzimlerin varlığı gerekmektedir. Bu enzimleri herhangi birinin yokluğunda arjinin esansiyel amino asit olur. Arjinin iki atık nitrojen bulundurulur, ayrıca üre siklusunda kullanılmaya devam eden iki nitrojen atomu daha vardır. Sitrulin gibi arjinin de glomerüllerden filtre edildikten sonra proksimal tübüllerden geri emilir. İdrarla arjinin atımı plazma arjinin düzeyi yüksek olduğunda yani arjinaz eksikliğinde görülebilir. Üre döngüsünün son basamağında geriye dönüşümsüz bir reaksiyonla arjinin üre ve ornitine dönüşür. Oluşan üre tüm vücut sıvılarına dağılır, böbrek tarafından ekskrete edilir ya da % 15 kadarı barsak bakterileri tarafından amonyağa hidrolize edilir. Bu oluşan amonyak normalde tekrar üre döngüsüne girer, ancak üre döngüsünde bir bozukluk olduğunda yüksek olan kan amonyak düzeyini arttıracaktır. Bu nedenle hepatik ensefalopati de laktuloz veya neomisin kullanılarak barsak bakterileri süprese edilmeye çalışılır.

Üre döngüsü sonunda oluşan ornitin üç farklı metabolik yolda kullanılır. Mitokondri içine geçen ornitin üre sentazinde tekrar kullanılır. Ayrıca ornitin aminotransferaz yardımı ile prolin-5-karboksilata dönüşür ya da ornitin dekarboksilaz tarafından pütresin sentezinde substrat olarak kullanılır.

Hiperamonemi bir hastalık değildir, kan amonyak düzeyini yükselten değişik olayların yarattığı, kuma,

letarji ve nörolojik bulgular ile karakterize bir tablodur. Kan amonyak düzeyi ne nedenle yükselirse yükselsin aynı tablo oluşacağından bir hastalıkmiş gibi düşünülür. Kan amonyak düzeyi normalde, kan üre azotu (BUN) 6-20 mg/dl iken, 10-40 $\mu\text{mol/L}$ (15-70 $\mu\text{g/dl}$) düzeyindedir. Plazma amonyak değerinin çocuk ve yetişkinlerde 80 $\mu\text{mol/L}$ (135 $\mu\text{g/dl}$)'den büyük oluşu hiperamonemidir. Ancak yenidoğanda 110 $\mu\text{mol/L}$ (190 $\mu\text{g/dl}$)'den daha yüksek değerler hiperamonemi olarak değerlendirilir.

Üre amonyak metabolizmasının son ürünü olduğundan amonyağı üreye dönüştüren metabolik sistem etkin çalıştığı sürece santral sinir sistemi serbest amonyağın toksik etkilerinden korunur.

Dönüşümü sağlayan sitem bir nedenle aksarsa kan amonyak değeri yükselecektir.

Fizyolojik pH değerlerinde amonyağın % 98'den fazlası amonyum iyonu şeklinde bulunur. Amonyum iyonu membran bariyerlerini aşamaz. Ancak pH artarsa amonyum amonyağa çevrilir ve amonyak lipid membranlardan kolayca diffüze olabilir. Bu biyokimyasal gerçeğin bilinmesinin klinik bir önemi vardır; artmış intrakranial basıncın kontrolünde kullanılan hiperventilasyon, hiperamonemide gelişen beyin ödeminin yarattığı intrakranial basınç artışının kontrolünde bu nedenle kullanılmaz.

Amonyak metabolik bir toksindir. Şiddetli hiperamonemiler serebral ödem, beyin ve karaciğerde sitotoksik değişikliklere yol açar. Ancak hiperamonemide nörotoksite yaratan mekanizma tam olarak anlaşılammıştır. Kan amonyak düzeyi yükseldiğinde pek çok metabolik yolda, pürivat, laktat, glilojen ve glukoz metabolizmalarında değişiklikler olur. Yüksek amonyak düzeyi N-metil-D- aspartat (NMDA) ve gama-amino bütirik asit (GABA) reseptörlerinde değişiklikler yaratır, bu astroglial glutamat tranportunu sağlayan moleküllerin işlevlerinin aksaması ile sonuçlanır. Özetle nörotransmisyon ve GABA, glutamin sentezinde aksamalar olur. Amonyak toksisitesindeki diğer önemli bir olayın, amonyağın yüksek olduğu dönemde triptofanın kan-beyin bariyerinin aşmasındaki kolaylık olduğu, bunun seratonin oluşumunu ve salınımını arttırdığı, gelişen bulgulara katkı verdiği düşünülmektedir.

Patolojik olarak ise beyinde nöral hücrelerde şişlik yanı sıra Alzheimer tip II hücrelerin varlığı dikkat çekicidir. Tomografide beyin ödemi, EEG'de yavaş delta dalga aktivitesinin izlendiği hiperamonemide ayrıca karaciğer büyümüş, karaciğer enzimleri bozulmuştur.

Erişkinlerde sıklıkla karaciğer hastalıkları sonucu gelişen hiperamonemi çocukluk yaş grubunda üre

siklusunu bozuklukları, organik asidemiler gibi doğuştan metabolizma bozuklukları nedeni ile gelişir. Yenidoğanın geçici hiperamonemisi, Reye sendromu, karaciğer hastalıkları, çeşitli toksin ya da ilaç alımı halinde de hiperamonemi gelişebilir (Tablo 1).

MORTALİTE-MORBİDİTE:

Neden ne olursa olsun gecikmiş tanı ve tedavi beyin hasarına hatta ölüme yol açabilir. Erken tanı ve tedaviye rağmen bazen prognoz kötü olabilir. Tekrarlayan hiperamonemik ataklar morbidite nedenidir, amonyağın santral sinir sistemine direkt etkisi ile entelektüel fonksiyonlarda ilerleyici bir azalma gelişir.

GÖRÜLME SIKLIĞI VE KALITIM:

Hiperamonemi yaratan sekonder nedenlerin görülme sıklığının belirlenmesi imkansızdır. Hiperamonemi yaratan genetik nedenlerin insidansı ise organize yenidoğan tarama programı olmadan belirlenemez. Ancak ABD'de üre döngüsü bozukluklarının tümünün birlikte insidansının 20.000-25.000 canlı doğumda 1 olduğu tahmin edilmektedir. X'e bağlı kalıtılan OTK eksikliği dışında tümü otozomal resesif kalıtılan üre döngüsü enzim bozukluklarının akraba evliliklerinin yüksek olduğu bilinen ülkemizde bu sıklığın üzerinde olduğu klinik gözlemlere dayanılarak söylenebilir. Edinsel nedenlerin gelişim olasılığı her iki cins için eşittir.

YAŞ:

Hiperamonemi yaratan kalıtsal nedenler yenidoğan döneminde, erken ve geç çocukluk dönemlerinde hatta yetişkin çağda ilk kez bulgu verebilir. Başlangıç yaşı alta yatan nedenin şiddetine bağlıdır. Hiperamonemik atağı davet eden, organizma için stres oluşturan haller, enfeksiyon, cerrahi uygulama, diyet değişiklikleri de hastalığın ilk bulgu verme yaşını belirleyen diğer etmenlerdir.

KLİNİK:

Üre döngüsü bozukluklarında büyüme geriliği, anoreksi, sıklıkla kusma, tekrarlayan migren tarzında baş ağrısı gibi genel belirti ve bulgular olabilir. Akut hiperamonemik atak sırasında hipotermi, yüksek amonyak düzeyinin solunum merkezini doğrudan uyarması sonucu takipne veya hiperpne, geç dönemde apne ve solunum yetmezliği olabilir. Fizik muayenede hepatomegali, nörolojik muayenede koordinasyon güçlüğü, disdiadokinezi, hipotoni ya da hipertoni şeklinde tonus değişiklikleri, ataksi, tremor, konvülsiyonlar, letarji, koma, sonunda

Tablo 1. Çocukluk çağında hiperamonemi nedenleri

Kalıtsal bozukluklar

Üre döngüsü bozuklukları

N-asetilglutamat sentetaz eksikliği (NAGS)

Karbamil fosfat sentetaz eksikliği (KFS)

Ornitin transkarbamilaz eksikliği (OTK)

Sitrulinemi

Arjininosüksinik asidüri (ASA)

Arjininemi

Üre döngüsü metabolitlerinin transport bozuklukları

Lizinürik protein intoleransı

Hiperamonemi-Hiperomitinemi-homositrulinüri sendromu

Organik asidüriler

Metilmalonik asidemi

Propiyonik asidemi

İzovalerik asidemi

Yağ asidi oksidasyon bozuklukları

MCAD, LCAD, SCAD

Sistemik karnitin eksikliği

Pürivat karboksilaz eksikliği (neonatal form)

Edinsel

Yenidoğanın geçici hiperamonemisi

Reye sendromu

Karaciğer hastalıkları (akut ve kronik)

Valproik asit kullanımı

Üreaz pozitif bakteri enfeksiyonları

Lösemi tedavisi (asparajinaz kullanımı)

Ağır sistemik hastalık (özellikle yenidoğanlarda)

dekortike veya deserebre postür ve ölüm gelişebilir. Serebral ödem sonucu kafa içi basıncı artmışsa papilödem saptanır.

TANI:

Plazma amonyak düzeyi : Kan amonyak düzeyi (Normal: < 40 mol/ L=70 µg/dl)

Plazma amonyak değerinin çocuk ve yetişkinlerde 80 µmol/L (135 µg/dl)'den büyük oluşu hiperamonemidir. Ancak yenidoğanda 110 µmol/L (190 µg/dl)'den daha yüksek değerler hiperamonemi olarak değerlendirilir. Primer hiperamonemide > 500 mol/ L= 850 µg/dl, sekonder hiperamonemide < 200 mol/ L= 340 µg/dl olması beklenir.

Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri:

Serum transaminaz düzeyleri, protrombin zamanı/ aktive parsiyel tromboplastin zamanı (PT/aPTT), alkalen fosfataz ve bilirubin değerleri hiperamoneminin nedeni olan karaciğer hastalığı ortaya koymak için laboratuvar değerlendirme olmalıdır. Ancak karaciğer fonksiyonlarındaki bozukluk hiperamoneminin nedeni olabileceği gibi geç dönemde hiperamoneminin yarattığı karaciğer hasarına bağlı olarak da gelişmiş olabilir. Kan üre azotu (BUN)'nun düşük oluşu üre döngüsü enzim bozukluklarını düşündürür. Enzim eksikliklerinde genellikle < 3 mg/dL düzeyindedir.

Kan gazları ve elektrolit düzeyi: Kan pH'sının saptanması, asidoz varsa anyon açığının hesaplanması gereklidir. Yüksek anyon açığı varsa

Tablo 2. Çocukluk çağında hiperamoneminin klinik bulguları

Yenidoğan (Klinik tablo genellikle beslendikten 24-72 saat sonra çıkar)

Nörolojik belirti ve bulgular

- Letarjiden komaya kadar değişen bilinç değişiklikleri
- Hipotoni
- Konvülsiyonlar

Gastrointestinal belirti ve bulgular

- İnatçı kusma / dehidratasyon
- Beslenme güçlüğü
- Hepatomegali

Diğer

- Hiperventilasyon (respiratuvar alkaloz nedenidir)
- Hipotemi

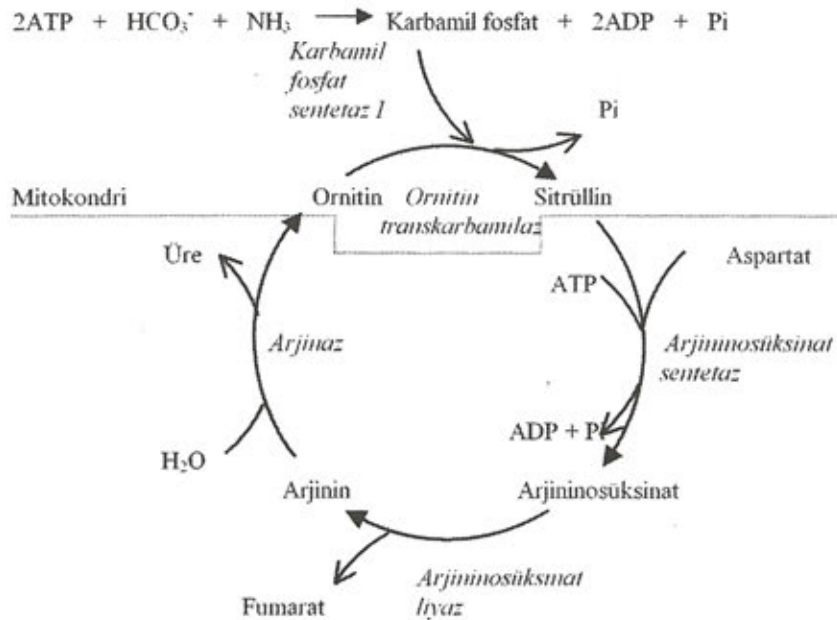
Çocukluk çağı (Aşırı protein alımı ya da enfeksiyon hastalıkları ile gelişen ataklar)

Nörolojik belirti-bulgular

- Letarjiden komaya kadar değişen bilinç değişiklikleri
- Akut ataksi
- Hiperaktivite

Gastrointestinal belirti ve bulgular

- İnatçı kusma / dehidratasyon
- Hepatomegali

Şekil 1. Üre döngüsü

Tablo 3. Çocukluk çağında hiperamoneminin tedavisi**Uzun süreli izlem ve diyet tedavisi:**

Protein kısıtlaması (Özel formula)

Yüksek kalori (doku katabolizmasını ve endojen protein yıkımını önlemek için)

Anestezi, cerrahi uygulama gibi stres oluşturan durumlarda protein alımı daha da azaltılır ya da kesilir, yüksek karbohidrat verilir.

Antikonvülsan tedavi gerektiğinde valproik asitten sakınmak gerek

Arjinin desteği (Argininaz eksikliği hariç- KFS ve OTK eksikliklerinde 100-150 mg/kg/gün, sitrulinemi ve ASA'de 700 mg/kg/gün)

Sitrulin desteği (ağır KFS ve OTK eksikliklerinde 170 mg/kg/gün)

N-karbamil glutamat (NAGS eksikliğinde-100-300 mg/kg/gün-p.o)

Nitrojeni ekskrete edilebilir şekle dönüştürmek

-Sodyum benzoat (glisin ile konjuge olur, hippurik asit oluşturur- 250 mg/kg/gün- p.o)

-Sodyum fenibütirat (glutamin ile konjuge olur, fenilasetil-glutamin oluşturur-250 mg/kg/gün- p.o)

Akut hiperamonemik krizde tedavi:

Protein alımı kesilir

Yüksek kalori

-Oral; % 10-20 glukoz polimeri veya proteinsiz formüla

- Periferik venden % 10 glukoz veya santral venden % 10-25 glukoz

Sodyum benzoat (500 mg/kg/gün oral ya da IV)

Sodyum fenilbütirat (600 mg/kg/gün)

L-arjinin

- Sitrulinemi ve arjininosüksinik asidüride 700 mg/kg/gün

- Ornitin transkarbamilaz ve karbamin fosfat sentetazda 150 mg/kg/gün

Diyaliz (Peritoneal veya hemodiyaliz)

Hastayı krize sokan durumun tedavisi

Kafa içi basıncı izlemi

hiperamonemi yaratan organik asidemi ve yağ asidi oksidasyon bozukluklarını saptamak için idrar organik asit profiline bakılmalıdır. Üre döngüsü bozuklukları başlangıçta yüksek serum amonyak düzeyi ile birlikte respiratuvar alkaloz yaratırken geç dönemde genellikle anyon açığı olmayan metabolik asidoz yarattığı unutulmamalıdır.

Plazma amino asit düzeyleri: Bazı amino asitlerdeki artış hiperamonemi yaratan nedenin belirlenmesini sağlar. Anyon açığı normalse serum sitrulin düzeyine bakılmalıdır. Sitrulin çok yüksek (> 1000 mol/ L) ise Sitrulinemi, sitrulin (100-300 mol/ L) ve arjininosüksinik asit yüksek ise Arjininosüksinik asidürü, arjinin yüksek ise Arjininemi düşünülür. Arjinin hiç olmadığı ya da eser miktarda olduğu vakalarda ise üre döngüsünün ilk iki

basamağında enzim bozukluğu düşünülmelidir. Aynı idrar orotik asit düzeyi ile yapılabilir. Yüksek orotik asit Ornitin transkarbamilaz eksikliğini, düşük orotik asit Karbamil fosfat sentetaz eksikliğini gösterir.

Kan laktik asit düzeyi: Hiperamonemi yaratan mitokondriyal hastalıkların tanısı için gereklidir.

TEDAVİ:

Hiperamoneminin tedavisinde hangi nedenle olduğu önemlidir. Protein alımının kısıtlanması, organizma için stres oluşturan durumlarda protein alımının tamamen kesilmesi, endojen yıkımı önlemek için yüksek enerji sağlanması, hiperamonemi yaratan neden üre döngüsü bozukluğu ise o enzim eksikliğinde esansiyel olan amino asidin

verilerek döngünün devamının sağlanması, üre döngüsünde metabolize edilemeyen atık nitrojeni vücuttan uzaklaştırmak için sodyum benzoat ve/veya sodyum fenilbütirat verilmesi uzun süreli izlemde yapılması gerekenlerdir. Antikonvülsan tedavi gerektiğinde valproik asitten sakınmak gerekir. Ancak hasta hiperamonemik atak ile başvurduğunda hastayı mevcut hiperamoneminin olumsuz etkilerinde sakınmak için daha enerjik bir izlem/televi gerekir. Protein alımı kesilmeli, parenteral yoldan yüksek enerji sağlanmalı, nitrojeni ekskrete edilebilecek şekilde dönüştürecek maddeler parenteral yoldan verilmeli, kafa içi basıncı izlenmelidir. Ancak kan pH'sının artması halinde amonyumun amonyağa çevrileceğinin ve amonyağın lipit membranlardan kolayca diffüze olabileceğinin bilinmesi bu nedenle intrakranial basıncın kontrolünde kullanılan hiperventilasyonun hiperamonemide gelişen beyin ödeminin yarattığı intrakranial basınç artışının kontrolünde kullanılmayacağı akılda tutulmalıdır. Diyaliz yöntemlerinden biri ile, hemodiyaliz veya peritoniyaliz ile amonyağın vücuttan uzaklaştırılması hiperamoneminin yaratacağı mortalite ve morbiditenin en emin yoludur.

Kaynaklar

1. Albrecht J: Roles of neuroactive amino acids in ammonia neurotoxicity. *J Neurosci Res* 1998; 51: 133-8.
2. Bachmann C. Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders: *Eur J Pediatr* 2003;162:410-16.
3. Berry GT, Steiner RD: Long-term management of patients with urea cycle disorders. *J Pediatr* 2001;138(1 Suppl): S56-61.
4. Brusilow SW, Maestri NE. Urea cycle disorders: Diagnosis, Pathophysiology, and Therapy. *Adv Pediatr.* 1996;43:127-70.
5. Felipo V, Kosenko E, Minana MD, et al: Molecular mechanism of acute ammonia toxicity and of its prevention by L-carnitine. *Adv Exp Med Biol* 1994; 368: 65-77.
6. Felipo V, Hermenegildo C, Montoliu C, et al: Neurotoxicity of ammonia and glutamate: molecular mechanisms and prevention. *Neurotoxicology* 1998 ; 19: 675-81.
7. Jackson MJ, Beaudet AL, O'Brien WE: Mammalian urea cycle enzymes. *Annu Rev Genet* 1986; 20: 431-64.
8. Kosenko E, Kaminski Y, Lopata O, et al: Blocking NMDA receptors prevents the oxidative stress induced by acute ammonia intoxication. *Free Radic Biol Med* 1999 ; 26: 1369-74.
9. Maestri NE, Clissold D, Brusilow SW. Neonatal onset ornithine transcarbamylase deficiency: A retrospective analysis. *J Pediatr* 1999 ;134 :268-72.
10. Maestri NE, Brusilow SW, Clissold DB, Bassett SS. Long-term treatment of girls with ornithine transcarbamylase deficiency. *N Engl J Med* 1996; 335: 855-9.
11. Marcaida G, Felipo V, Hermenegildo C, et al: Acute ammonia toxicity is mediated by the NMDA type of glutamate receptors. *FEBS Lett* 1992; 296: 67-8.
12. Miga DE, Roth KS: Hyperammonemia: the silent killer. *South Med J* 1993; 86: 742-7.
13. Norenberg MD: Astroglial dysfunction in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1998; 13: 319-35.
14. Prietsch V, Lindner M, Zschocke J, Nyhan WL, Hoffmann GF. Emergency management of inherited metabolic diseases. *J Inherit Metab Dis* 2002; 25 : 531-46
15. Riordan SM, Williams R: Treatment of hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 1997 ; 337: 473-9.
16. Steiner RD, Cederbaum SD: Laboratory evaluation of urea cycle disorders. *J Pediatr* 2001;138: S21-S29.
17. Tokatlı A, Coşkun T, Özalp İ. Fifteen years experience with 212 hyperammonaemic cases at a metabolic unit. *J Inherit Metab Dis* 1991;14:698-706.
18. Tokatlı A, Coşkun T, Çataltepe Ş, Özalp İ. Valproate-induced lethal hyperammonaemic coma in a carrier of ornithine carbamoyltransferase. *J Inherit Metab Dis* 1991;14:836-37.

Erişkinlerde lenfoma tedavisi

Dr. İbrahim Barışta

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

Lenfoma terimi, daha az sıklıkta görülen ancak tedavi sonuçları oldukça başarılı olan Hodgkin hastalığı (HD) ve daha sık görülen ancak tedavi sonuçları genelde daha az başarılı olan non-Hodgkin lenfoma (NHL)'yı kapsamaktadır. Bu hastalıklarda tanı için esas olan biyopsi ile alınmış yeterli doku örneğinin deneyimli bir hematopatolog tarafından incelenmesidir. Lenfomalarda son dönemde Revised European American Lymphoid (REAL) Malignancy (1) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) (2) sınıflamaları kullanılmaktadır. Bu sınıflamalar, lenfomaların gelişim sırasında köken aldıkları hücre türü ve farklılaşma aşamasına göre ayırmaktadırlar.

Lenfoma tanısı alan hastalarda öyküde ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı gibi konstitüsyonel semptomların, ki bunlara "B" semptomları da denmektedir, olup olmadığı sorgulandıktan sonra detaylı bir fizik muayene ile özellikle lenf nodu bölgeleri dikkatle değerlendirilmelidir. Tedavi öncesi değerlendirme ve evrelendirme amacı ile tam kan sayımı ve periferik yayma, sedimentasyon hızı, laktik dehidrogenaz (LDH) dahil kan biyokimyası, $\beta 2$ mikroglobulin, iki yönlü akciğer grafisi, toraks bilgisayarlı tomografisi (BT), abdomen ve pelvis BT, kemik iliği biyopsisi, galyum sintigrafisi ve ekokardiyografi yapılmalıdır. Gereken olgularda diğer tetkikler de yapılabilir.

Lenfomalarda **Ann Arbor evrelendirme sistemi** kullanılmaktadır. Bu sisteme göre:

Evre I: Tek bir lenf nodu bölgesinin (I) veya tek bir ekstralenfatik doku veya organın lokalize tutulumu (IE).

Evre II: Diafragmanın aynı tarafında, iki veya daha fazla lenf nodu bölgesinin (II) veya birlikte sınırlı, komşu ekstralenfatik doku veya organ tutulumu (IIE).

Evre III: Diafragmanın her iki tarafındaki lenf nodu bölgelerinin tutulumu (III). Birlikte dalak tutulmuş ise IIIS, birlikte sınırlı, komşu ekstralenfatik doku veya organ tutulumu varsa IIIE, hem dalak hem de ekstralenfatik doku veya organ tutulumu varsa IIISE.

Evre IV: Bir veya daha fazla ekstralenfatik doku veya organın, multipl veya dissemine tutulumu; buna lenf bezlerinin tutulumu eşlik edebilir veya etmeyebilir.

HODGKİN HASTALIĞI TEDAVİSİ

Erken evre ve "olumlu" prognostik faktörlere sahip Hodgkin hastalarında, daha az kemoterapi ve sınırlı sahaya daha düşük doz radyoterapi ile remisyon elde ederek tedavinin uzun süreli yan etkilerinden kaçınılmak istenmektedir. Erken evreli ve prognostik faktörler açısından "düşük riskli" hastalara sadece radyoterapi (36Gy Mantle, 40Gy tutulmuş alan) verilmesi; erken evreli ancak "yüksek riskli" hastalarda 3-6 kür doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine (ABVD) kemoterapisi (Bkz. Tablo 1) sonrası tutulmuş alan (20-30Gy) ışınlanması yapılması günümüzde tarafımızdan benimsenen tedavi yaklaşımıdır (Bkz. Şekil 1).

Son yayınlar ileri evrede olan ve risk faktörü taşıyan Hodgkin hastalarında 7 ajan içeren Stanford-V ve BEACOPP gibi şemaların, standart ABVD'ye göre daha üstün olduklarını desteklemekle birlikte (3,4), bu şemaların uzun süreli sonuçları netlik kazanmamıştır. Uygulama kolaylığı da göz önüne alındığında, günümüzde halen ileri evre ve riskli HD için kemoterapide birinci seçenek 6 kür ABVD şemasıdır. "Bulky" (kitleli) hastalığı olan hastalarda radyoterapi ile kemoterapinin birlikte kullanımını, relaps olasılığını herhangi bir modalitenin tek başına kullanılmasına göre azaltmaktadır. "Bulky" hastalık

Tablo 1. ABVD Kemoterapi Protokolü (30 günde bir tekrarlanır)

İLAÇLAR	DOZ	VERİLİŞ ŞEKLİ	1. Gün	15. Gün
Doxorubicin	25 mg/m ²	1 saatte İV infüzyon	+	+
Bleomycin	10 mg/m ²	İV yavaş puşe	+	+
Vinblastine	6 mg/m ²	İV yavaş puşe	+	+
Dacarbazine	375 mg/m ²	1 saatte İV infüzyon	+	+

kriteri son yıllarda HD için 7cm, NHL için 5 cm'ye kadar inmiştir. Bu hastalarda genellikle tedaviye kemoterapi ile başlanıp, 3 veya 6 kür kemoterapi sonrasında radyoterapi planlanmaktadır. Bu şekilde radyoterapi daha sınırlı sahaya ve daha düşük dozda verilebilmektedir.

NON-HODGKİN LENFOMA TEDAVİSİ

Yavaş seyirli (indolent) lenfomalara yaklaşım

Yavaş seyirli (indolent) lenfomalar daha çok ileri yaşlarda görülmektedir. Bu grup lenfomalarda küratif tedavinin olmayışı, median yaşam süresinin 6-10 yıl arasında değişmesi "bekle ve gör" kavramının oluşmasına neden olmuş ve bu hastalarda bazı özel endikasyonlar olmadıkça tedavi vermeksizin beklenmesinin uygun olacağı görüşü öne sürülmüştür. Olguların %50'si tedavisiz olarak 1-3 yıl kadar izlenebilmekte, %30 olguda ise hastalık spontan olarak gerileyebilmektedir. Yavaş seyirli lenfomalar ilk tanıdan sonraki 10 yıl içinde %40-50 oranında histolojik olarak daha agresif formlara dönüşebilmektedir.

Lokalize hastalıkta primer tedavi, hastaların yarıdan çoğunda remisyonu sağlayan tutulmuş alan ışınlamasıdır. Bu gruptaki hastalarda kemoterapinin yeri kesin değildir.

Yavaş seyirli lenfomalı hastaların çoğu kliniğe **ileri evrelerde** gelirler. Stanford Üniversitesi'nde evre III hastalıkta total lenfatik ışınlama ile 10 yıllık izlemde %40 hastaliksız yaşam, %50 toplam yaşam oranı elde edilmiştir (5). Aynı grup tarafından "bekle ve gör" yaklaşımı ile takip edilen olgular retrospektif olarak incelendiğinde; aktif olarak tedavi edilenlerle, edilmeyenler arasında fark bulunmamış ve bu yaklaşımın yavaş seyirli lenfomalarda iyi bir alternatif teşkil ettiği belirtilmiştir. Ancak "bekle ve gör" deneyimleri diğer merkezlerde Stanford çalışması kadar iyi sonuçlar vermemiş ve median yaşam süresi 5 yılın altında kalmıştır. Cancer and Leukemia Group B (CALGB) çalışmasının sonuçları ileri evre folliküler mikst lenfomada kombinasyon kemoterapisi kullanımını desteklemektedir (6). Bu çalışma dışında genel görüş, kombinasyon kemoterapisinin uzun süreli komplikasyonları azaltmakla birlikte, tek ajan ile tedaviye toplam yaşam süresi açısından bir üstünlük sağlamadığı şeklindedir. Tek ajan olarak

alkilleyici ilaçlar veya bir pürin analogu olan fludarabine tercih edilmektedir.

Monoklonal Antikorlar ve Radyoimmünoterapi

NHL'ların büyük çoğunluğunun B hücreli olması ve lenfoma hücrelerinin sıklıkla CD20 yüzey belirleyicisi taşıması, monoklonal CD20 antikoru rituximab'ın öncelikle bu antijeni taşıyan yavaş seyirli (özellikle folliküler) lenfomalar ve daha önceki tedavilere cevapsız veya relaps geliştirmiş agresif lenfomalarda kullanımına neden olmuştur. Rituximab'ın kemoterapiye eklenmesinin, kemoterapi toksisitesini arttırmaksızın, elde edilen sonuçları tek başına kemoterapiye göre cevap oranı, hastaliksız yaşam ve toplam sağkalım açısından ileriye götürdüğü saptanmıştır. Rituximab'ın tek başına kullanımda haftada bir kez toplam 4 doz, kombine tedavi protokollerinde kemoterapi ile birlikte 3-8 doz verilmesi önerilmektedir.

B lenfositlerin radyosensitif olduğu bilinmektedir. Radyoizotop bağlanarak monoklonal antikor tedavisinin antitümöral etkinliğinin artırılması için, İyot¹³¹ ile CD20 antikoru konjugatı olan tositumomab ve Yttrium⁹⁰ ile CD20 antikoru konjugatı olan ibritumomab tiuxetan geliştirilmiştir. Radyoimmünoterapi yönteminin avantajı, radyoimmünokonjugatın ulaştığı bölgede bulunan ancak CD20 antijeni eksprese etmeyen tümör hücrelerini de "çapraz ateş" etkisi ile ortadan kaldırılabilesidir.

Agresif non-Hodgkin lenfomalara yaklaşım

Bu grup lenfomalarda prognoz tayini ve tedavi şekillendirmek için en sık kullanılan sistem **Enternasyonal Prognostik İndeks (IPI)**'tir (7). Bu sistemde, risk faktörü olarak belirlenen 5 faktörden her birinin mevcudiyeti için 1 puan verilmekte, en düşük riskli hasta 0, en yüksek riskli hasta 5 puan almakta, puana göre risk grupları ayrıldığında, her bir grup için sağkalım beklentisi farklı bulunmaktadır.

Yaş	> 60
Performans statüsü (ECOG)	> I
Laktik dehidrogenaz (LDH)	> normal
Tutulan ektranodal bölge sayısı	> 1
Evre	> II

Tablo 2. CHOP Kemoterapi Protokolü (21 günde bir tekrarlanır)

İLAÇLAR	DOZ	VERİLİŞ ŞEKLİ	Günler					
			1	2	3	4	5	
Cyclophosphamide	750 mg/m ²	İV puşe	+					
Doxorubicin	50 mg/m ²	1 saatte İV infüzyon	+					
Vincristine	1.4 mg/m ²	İV puşe	+					
Prednisone	100 mg	PO	+	+	+	+	+	+

Non-Hodgkin lenfomalar arasında en sık görülen histolojik tip büyük hücreli lenfomalardır. Geniş kapsamlı bir prospektif randomize çalışmada, "bulky" olmayan erken evre (I-II) hastalıkta 3 kür cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone (CHOP) kemoterapisi (Bkz. Tablo 2) ve birlikte tutulmuş alan ışınlaması ile 8 kür CHOP kemoterapisine göre daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir (8).

İleri evre (III-IV) ve "bulky" erken evre (I-II) büyük hücreli lenfomalar için 6 kür CHOP şeması standart tedavi olarak kabul edilmektedir (Bkz. Şekil 2). "Bulky" hastalık bölgeleri radyoterapi açısından değerlendirilmelidir. Evre II-IV büyük hücreli lenfomalarda bir kez tam remisyona sağlanınca hasta %60-70 oranında remisyonda kalmaktadır. CHOP şemasına beşinci ve altıncı ajanların eklenmesi ile oluşturulan ikinci ve üçüncü jenerasyon şemalar agresif lenfomalarda denenmiş, fakat bunların CHOP ve benzeri şemalara üstün olduklarına dair kesin deliller elde edilememiştir (9). 60 Yaşın üzerindeki diffüz büyük B hücreli lenfomalı 400 hastada, standart CHOP ile rituximab+CHOP tedavilerini karşılaştıran prospektif randomize bir çalışmanın sonuçları, rituximab+CHOP şemasının belki de bu yaş grubunda bir standart tedavi yöntemi olabileceğini işaret etmektedir (10).

IPI ve diğer değerlendirme kriterlerine göre yüksek riskli olan hastalarda, standart tedavilere göre daha çok ajan içeren kemoterapi şemalarının kullanımı veya başlangıçta kök hücre destekli yüksek doz tedavi protokolleri tercih edilebilir.

Özel yaklaşım gerektiren histolojik tipler

Burkitt, Burkitt benzeri ve lenfoblastik lenfomalara

Bu tür lenfomalar kemoterapiye çok duyarlıdır. Bu nedenle kemoterapi sonrasında "tümör lizis sendromu" ve buna bağlı akut böbrek yetmezliği gelişebilmektedir. Bu hastalarda kemoterapi öncesinden başlanarak iyi hidrasyon sağlanması ve ürik asit prekürsörü hipoksantin böhreklerde birikimini engellemek için allopürinol verilmesi gerekir. Burkitt, Burkitt benzeri ve lenfoblastik lenfomalar santral sinir sistemi (SSS) relapsı açısından yüksek riskli olarak kabul edilirler. Lenfoblastik lenfomada ayrıca testiküler relaps riski de yüksektir.

Mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lenfomaları

MALT lenfoması kavramının yerleşmesi ile, oküler adneksler, tükrük benzeri, tiroid, meme, akciğer, safra kesesi, bağırsak, genitoüriner sistem ve düşük dereceli cilt (skin-associated lymphoid tissue) lenfomalarının bu gruba dahil edilmesi gerektiği görüşü kuvvet kazanmıştır. Bu grup lenfomaların biyolojik davranışları diğerlerinden farklı olup, uzun süre lokalize kalabilmektedirler. En sık MALT lenfoması midede görülür. H. pylori infeksiyonu zemininde gelişmiş düşük dereceli gastrik lenfomalarda öncelikle antibiyotik ve proton pompa inhibitörleri ile H. pylori eradikasyon tedavisi yapılmalıdır. Olguların çoğunda lenfoid proliferasyon bu tedavi sonrasında geriler (11). Hastalık tekrar ederse yeniden H. pylori eradikasyon tedavisi önerilebilir. Bu tür gastrik lenfomalar zaman içinde daha agresif nitelik kazanarak H. pylori tedavisine rağmen ilerleyebilmektedir.

Mantle cell lenfoma

İleri yaş grubunda daha sık görülen bu tür lenfoma çoğu kez ileri evrede prezente olur. Gastrointestinal tutulum sıktır, daha önceki yıllarda "multipl lenfomatöz polipozis" adı verilen hastalığın günümüzde mantle cell lenfoma olduğu kabul edilmektedir. Hastalığın bazı olgularda lösemik formda seyreden bir blastik varyantı da mevcuttur. Bu özel lenfoma grubu standart CHOP şeması ile kür edilemez. Bu gruptaki hastalar araştırma protokolleri için adaydır.

Mikozis fungoides ve Sezary sendromu

En sık görülen cilt lenfoması mikozis fungoidesdir. "Eritem dönemi" ile başlar, bunu "plak dönemi" ve son olarak "tümör dönemi" izler. Atipik hücrelerin periferik kana çıkması ile oluşan "Sezary sendromu" için yaygın eritrodermi ve lenfadenopatilerin bulunması tipiktir. Erken evrelerde ortalama yaşam süresi 8-9 yıldır. Periferik dolaşımda %20 veya milimetreküpde 1000 ve üzerinde Sezary hücresi bulunan olgularda lenf nodu ve organ tutulumu sık olup, prognoz daha kötüdür.

Cilt lezyonlarının tedavisinde topikal ilaçlar (steroidler, nitrogen mustard) fotokemoterapi (PUVA = 8-methoxypsoralen sonrası ultraviole A), elektron beam tedavisi faydalı olabilmektedir. Başlangıç evrelerinde (eritem ve plak) düşük dozda alfa interferon etkili olabilmektedir. Cilde yönelik diğer tedavilere cevapsız yaygın plakları olan olgularda total cilt elektron beam tedavisi önerilebilir. Tümör evresinde, lenf nodu ve organ tutulumu olan olgulara sistemik kemoterapi verilmesi gerekir. Eritrodermisi olan olgular ve Sezary sendromunda PUVA'nın sistemik formu olan ekstrakorporeal fotoferez (ECP) oldukça başarılı sonuç verebilmektedir. Ayrıca, T hücre büyüme faktörü olan IL-2'nin CD25'e bağlanmasını bloke eden difteri toksini (DAB389) IL-2 füzyon proteini ve retinoid-X reseptörlerine selektif olarak bağlanarak etkisini gösteren bexarotene ile bu grup lenfomalarda son dönemde başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Periferel T hücreli lenfomalar

Periferel T hücreli lenfoma terimi, matür T hücrelerinden kaynaklanan lenfomaları ifade etmektedir. Anaplastik büyük T/null hücreli lenfomalar ve yavaş seyirli olduğu bilinen kutanöz T hücreli lenfomalar dışındaki periferel T hücreli lenfomalar, genel olarak B hücreli lenfomalara göre daha kötü prognozlu olarak kabul edilirler. Bu grup hastalar klinik çalışma protokollerine aday olabilirler.

Anaplastik büyük hücreli lenfoma

Anaplastik büyük hücreli lenfomalarda t(2;5) sonucu anaplastik lenfoma kinaz (ALK) proteini ortaya çıkabilmektedir. Bu proteini ekspres eden lenfomaların T/null hücreli olmalarına rağmen B hücreli lenfomalara benzer prognoza sahip olmaları nedeniyle, tedavide B hücreli lenfomalarda kullanılan CHOP kemoterapi şeması önerilmektedir (Bkz. Şekil 2).

Özel Yaklaşım Gerektiren Lokalizasyonlar ve Hasta Grupları

Santral sinir sistemi lenfomaları

Son yıllarda standart CHOP kemoterapisinin SSS'nde pek etkili olmadığı, CHOP ile birlikte radyoterapinin tek başına radyoterapiye göre daha üstün olmadığı, yüksek doz methotrexate ve Ara-C içeren şemaların kullanılmasının hem cevap oranını ve yaşam süresini artırdığı, hem de verilmesi gereken radyoterapi dozunu azalttığı gösterilmiştir. Genelde önerilen methotrexate dozu $\geq 3\text{gr/m}^2$, Ara-C dozu $\geq 2\text{gr/m}^2$ 'dir. Ancak, genel durumu kemoterapiye uygun olmayan hastalarda tedaviye radyoterapi ile başlanabilir. Beyin omurilik sıvısında sitolojik olarak lenfoma hücreleri saptanan hastalarda 5-6 doz intratekal tedavi yapılmalıdır.

Spinal kord basısı

Acilen dexamethasone başlanmalı (10mg iv puşe, sonra 4x4-6mg) ve tedavi için öncelikle radyoterapi düşünülmelidir. Kemoterapinin radyoterapi tamamlandıktan sonra başlanması daha uygun olur.

Vena kava süperior sendromu

Acilen 1mg/kg dozunda prednisone başlanmalıdır. Diüretik kullanımı tartışmalıdır. Lenfoma tanısı kesin ise, zaman kaybetmeden kemoterapiye geçilmesi önerilir. Son zamanlardaki eğilim, önce kemoterapi ile kitleyi küçülttükten sonra radyoterapinin planlanmasıdır.

MALT dışı mide lenfomaları

Midenin agresif lenfomaları sıklıkla diffüz büyük B hücreli olmaktadır. Bu hastalarda obstrüksiyon ve perforasyon riskinin yüksek olduğu durumlarda cerrahi önerilebilir. Bu endikasyonlar dışındaki olgulara ise 6 kür CHOP ve eğer "bulky" hastalık var ise radyoterapi önerilmektedir.

Testiküler lenfomalar

Sıklıkla diffüz büyük B hücreli lenfoma saptanır ve CHOP kemoterapisi önerilir. Diğer testiste ve komşu lenfatik bölgelerde tekran önleyebilmek için lokorejyonel radyoterapinin tedaviye eklenmesi ve SSS relapsı riski nedeni ile profilaktik intratekal kemoterapi verilmesi çoğu merkezce kabul edilen görüştür.

AIDS ve lenfoma

AIDS'li hastalarda görülen lenfomalar immün yetmezliği olmayan kişilere göre farklıdır. Olguların çoğunda B hücreli agresif lenfomalar saptanır, SSS başta olmak üzere ekstranodal bölgelerde tutulum siktir, remisyon oranı nispeten düşük, mortalite oranı yüksektir. HIV zemininde lenfoma gelişen hastalarda highly active antiretroviral therapy (HAART) ile birlikte lenfoma tedavisi yapılması, lenfoma tedavisinin başarısını ve sağkalımı artırabilmektedir.

TEDAVİYE CEVABIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE TAKİP SIKLIĞI

TAM REMİSYON (CR): Lenfadenopati ve organomegali dahil tüm lezyonların kaybolması; ateş, gece terlemesi ve kilo kaybının ortadan kalkmasıdır. En az 2 ay süreyle sağlanması gerekir.

PARSİYEL REMİSYON (PR): Lenfadenopati, organomegali veya organlardaki lezyonların birbirine dik iki çapının en az 2 ay süre ile %50'den fazla küçülmesidir.

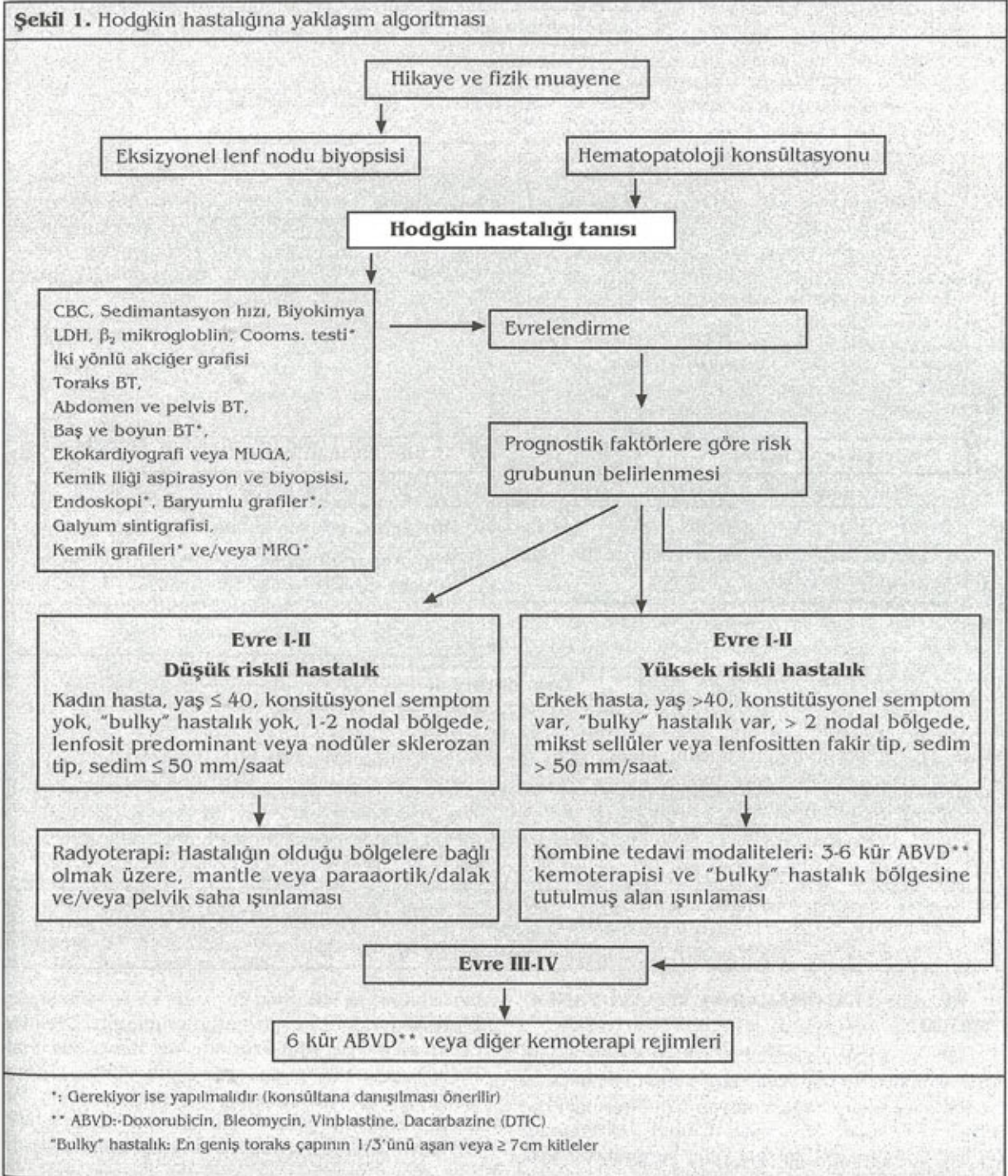
STABİL HASTALIK (SD): CR ve PR kriterlerine uymayan, ancak yeni lezyonu da olmayan hastalardır.

PROGRESİF HASTALIK (PD): Lezyonların çapında %25'ten fazla artış veya yeni lezyonların çıkmasıdır.

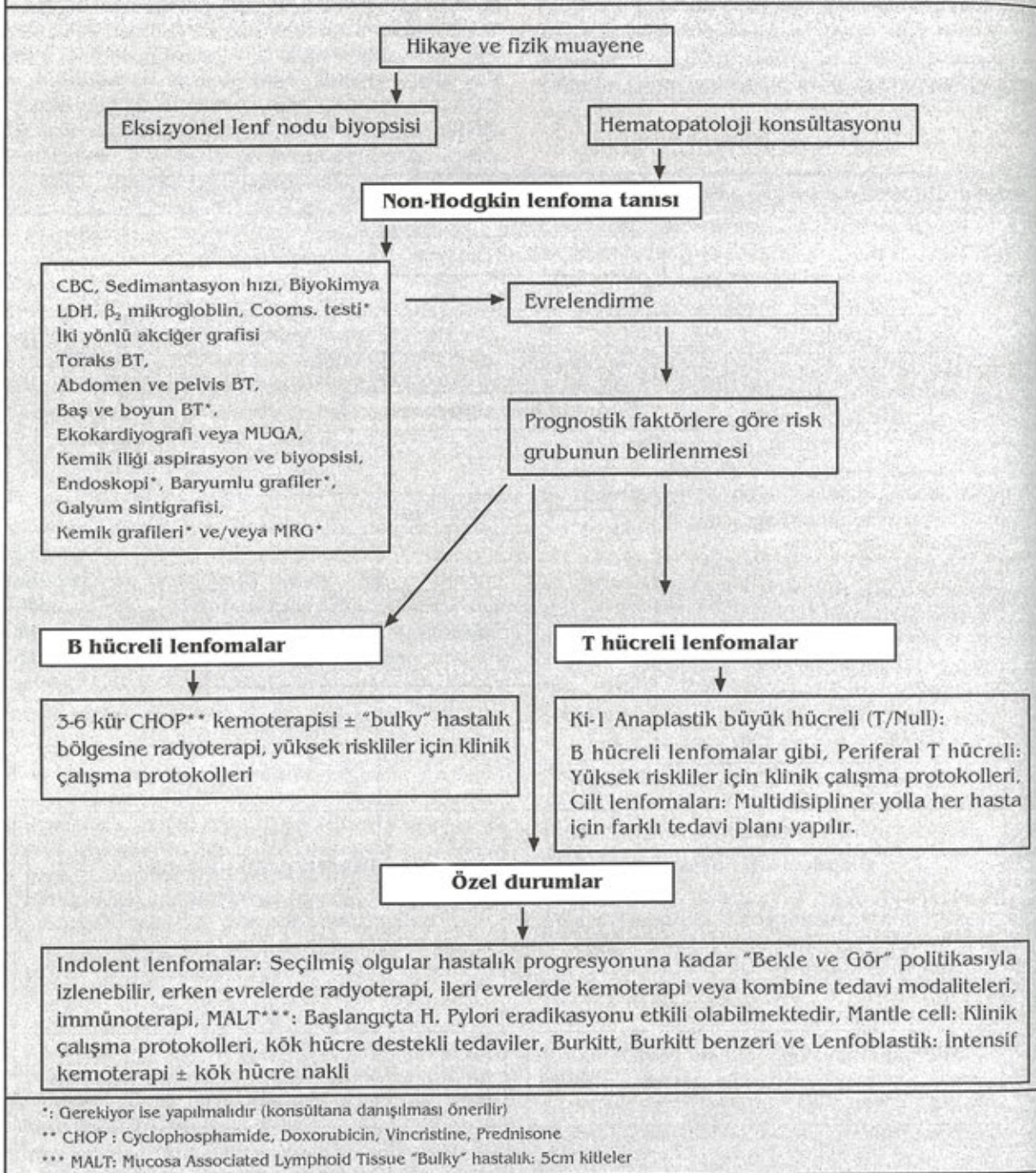
Tedaviye ilk cevap, kemoterapi alan olgularda 2. kürün sonunda değerlendirilmelidir. Tedaviye cevabı olan olgularda, son kemoterapi kürü

bitiminden itibaren en geç 2 ay içerisinde kesin cevap değerlendirilmesi yapılarak hasta takibe alınır. Tedavi tamamlandıktan sonraki takipler, ilk iki yıl 3 ayda bir, daha sonraki üç yıl 6 ayda bir, daha sonra beş yıl 12 ayda bir yapılır.

Şekil 1. Hodgkin hastalığına yaklaşım algoritması



Şekil 2. Non-Hodgkin lenfomaya yaklaşım algoritması



RELAPS LENFOMALARDA TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Relaps geliştiren hastalarda ilk tedaviye cevap daha sonraki adımlar açısından önem taşımaktadır. İlk tedaviye hiç cevabı olmayan olgularda salvage tedavi protokollerinin şansı çok sınırlı kalmaktadır. İlk tedaviye parsiyel de olsa yanıt veren hastalarda

ikinci basamak tedavileri ile cevap şansı artmaktadır. İlk tedaviye tam cevap veren olgularda, özellikle cevap süresi bir yılın üzerinde ise, ikinci basamak tedavilerine cevap genelde iyidir. Erken relaps geliştiren olgularda ise salvage tedavisi sonrası kök hücre desteğinde yüksek doz tedavi tercih edilebilir. Philip ve arkadaşlarının randomize çalışmasında

dexamethasone, yüksek doz Ara-C, cisplatin (DHAP) tedavisine cevap veren hastalar, daha fazla DHAP veya transplantasyon koluna randomize edildiğinde, hastalısız yaşam oranının transplantasyon kolunda belirgin olarak daha iyi olduğu bulunmuştur. Bu çalışma ile transplantasyonun birinci jenerasyon bir cisplatinli şema olan DHAP'a üstünlüğü gösterilmiştir (12). Lenfomalar, son 20 yıl içinde kök hücre destekli tedavilerin en sık uygulandığı hastalıklar haline gelmiştir.

TEDAVİNİN UZUN SÜRELİ YAN ETKİLERİNİN TAKİBİ

İyileşebilen bu hastalıklar grubunda yapılan tedavilerin sterilite, hipotiroidi, kardiyotoksisite, pulmoner toksisite, aseptik femur başı nekrozu, nörolojik komplikasyonlar, immünitete bozukluk ve ikincil malignansi gibi uzun süreli yan etkileri dikkatle izlenmelidir.

KAYNAKLAR

- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-1392.
- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. The World Health Organization classification of hematological malignancies report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. *Mod Pathol* 2000;13:193-207.
- Horning SJ, Williams J, Bartlett NL, et al. Assessment of the Stanford V regimen and consolidative radiotherapy for bulky and advanced Hodgkin's disease: Eastern Cooperative Oncology Group pilot study E1492. *J Clin Oncol* 2000;18:972-980.
- Diehl V, Franklin J, Pfeundsuh M, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy Compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003;348:2386-2395.
- Paryani SB, Hoppe RT, Cox RS, et al. Role of radiation therapy in the management of stage III follicular lymphomas. *J Clin Oncol* 1984;2:841-847.
- Peterson BA, Petroni GR, Frizzera G, et al. Prolonged single-agent versus combination chemotherapy in indolent follicular lymphomas: A study of the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2003;21:5-15.
- The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;329:987-994.
- Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998;339:21-26.
- Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;328:1002-1006.
- Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346: 235-242.
- Wotherspoon AC, Dogliani C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa associated tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:575-577.
- Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995;333:1540-1545.

Sefuroks®

Sefuroksim aksetil

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

FORMÜLÜ

Her tablette Sefuroksim aksetil..... 250 mg
sefuroksime eşdeğer miktarda
FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Sefuroks (sefuroksim aksetil) tablet, oral yoldan etkili, sefalosporin sınıfı, geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Bileşiminde, beta-laktam halkasının (7) pozisyonunda metiloksimino grubu taşımasıyla diğer sefalosporinlerden ayrılır; sefuroksim bakterisid bir antibiyotiktir. Bakterisit etkisini, bakterilerin hücre zarında monopeptid sentezini inhibe ederek gösterir. sefuroks, beta-laktamaz yapan suşlar içinde pımsak üzere, bir çok Gram pozitif ve Gram-negatif bakteri üzerinde etkilidir. Bunlar arasında, Gram-pozitif bakteriler grubundan penisilinaz yapan ve yapmayan Staphylococcus aureus ve Staphylococcus epidemidis suşları Staphylococcus; alfa-hemolitik ve beta-hemolitik streptokoklar, Streptococcus pneumoniae suşları, gram-negatif bakteriler grubundan enterobacteriaceae türleri (Citrobacter diversus, Citrobacter freundii, Enterobacter aerogenes, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Providencia stuartii, Salmonella ve Shigella suşları) bulunur. Ayrıca, Haemophilus influenzae (ampilisine dirençli suşlar da içinde olman üzere) ve Haemophilus parainfluenzae türleri de sefuroksime duyarlıdır. Sefuroksimin, in vitro koşullarda Neisseria gonorrhoeae (penisilinaz yapan ve yapmayan suşları), Neisseria meningitidis, Staphylococcus saprophyticus, Staphylococcus agalactiae, Branhamella catarrhalis, Morganella morganii, Proteus inconstans, Providencia rettgeri, anaerob bakterilerden Bacteroides, Clostridium, Fusobacterium, Peptococcus, Peptostreptococcus, Propionibacterium türlerinin bazılarına karşı etkili olduğu gösterilmiştir. ENDİKASYONLARI:

Sefuroks, sefuroksime duyarlı bakterilerin neden olduğu şu enfeksiyonlarda endikedir. • Tonsilit ve Farenjit • Orta Kulak İltihabı • Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları • İdrar Yolu Enfeksiyonları • Deri Enfeksiyonları KONTRENDİKASYONLARI: Sefuroks, sefalosporin grubu antibiyotiklere karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. UYARILAR/ÖNLEMLER: Sefuroks tedavisine başlamadan önce, hastanın sefalosporin grubu antibiyotiklere karşı aşırı duyarlılığının olup olmadığı dikkatle araştırılmalıdır. Diğer sefalosporinler gibi Sefuroks'un da, penisiline alerjisi olan hastalarda dikkatle kullanılmalı önerilir. Sefuroks tedavisi sırasında bir aşırı duyarlılık reaksiyonu ile karşılaşıldığında, tedavi kesilmeli ve gereken önlemler (antihistaminikler, vazopresörler ya da kortikosteroidler) alınmalıdır. Diğer geniş spektrumlu antibiyotiklerde olduğu gibi, Sefuroks da barsak florası üzerindeki etkisiyle pseudomembranoz kolite neden olabilir. Bu yüzden, tedavi sırasında ishale yakalanan hastalarda gerekli kontroller yapılmalı ve önlemler alınmalıdır. Standart laboratuvar testlerinde, sefuroksimin herhangi bir karsinogenik ya da mutajenik etkisi saptanmamıştır. Hayvan deneylerinde, sefuroksimin üreme üzerinde herhangi bir olumsuz etkisine rastlanmamış olmasına rağmen, gerekli olmadıkça gebelerde kullanılmasından kaçınılmalıdır. Sefuroksim, anne sütüne geçtiğinden, emziren annelerde, tedavi boyunca emzirmeye ara verilmesi önerilir. YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER: Sefuroks, iyi tolere edilir. Görülen yan etkiler, genellikle hafif ve geçicidirler, tedavinin kesilmesini



sağlıklı bir yaşam için katedilen mesafe...

gerektirmesiz. En sık görülen yan etkiler, bulantı, kusma, ve vajinittir. Defide döküntü, kaşıntı, baş ağrısı, baş dönmesi hastaların %1'inden daha azında görülmüştür. Laboratuvar Değerlendirmeleri: Sefuroks ile tedavi edilen hastaların %1.0-2.0'ünde SGGOT ve LDH değerlerinde geçici yükselmeler, eozinofili ve pozitif Coombs testi görüldüğü bildirilmiştir. Tablet kırılarak ya da eziltilmeden kullanılmalıdır. Özellikle çocuklarda, ağızda uzun süreli ağrı bırakıcı bildirilmemiştir. BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜ DOKTORUNUZA BASKURUNUZ. İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE ETKİLEŞİMLER: Probenesid, sefuroksim ile birlikte kullanıldığında sefuroksimin kan düzeylerini yükseltmesine neden olur. Sefuroksim aminoglikozidlerle birlikte kullanıldığında, bazı bakteriler (Enterobacter, Escherichia coli, Klebsiella, Proteus mirabilis, Serratia marcescens) additif ya da sinerjik etki gösterdiği bildirilmiştir. Sefuroks, aminoglikozidlerle ve belirli sefalosporinlerle birlikte kullanıldığında, nefrotoksik yan etkilerin ortaya çıkma riski artar. Sefuroks, diüretiklerle birlikte kullanıldığında böbrek ile ilgili etkilerin görülme riski artabilir. KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU: 12 yaşından büyük çocuklarda, önerilen günlük oral doz, saatte bir 1 tablettir (250 gr). Ağır enfeksiyonlarda, doz her 12 saatte bir 2 tablete (500 mg) çıkarılabilir. Komplike olmayan idrar enfeksiyonları 2 x 125 mg/gün dozuyla tedavi edilirse de, geç idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde önerilen doz 2 mg/gündür. 12 yaşından küçük çocuklarda Sefuroks, 12 saatte bir 125 mg olarak kullanılmalıdır. Sefuroks'un orta kulak iltihabı 2 yaşından küçük çocuklarda 12 saatte bir 125 mg; 2-12 yaş arasındaki çocuklardaysa 12 saatte bir 250 mg olarak uygundur. Tedavi süresi, enfeksiyonun ağırlığına ve türüne bağlıdır. Genelde tedaviye ateş düştükten yaklaşık 48-72 saat devam etmelidir. Beta-hemolitik streptokok enfeksiyonlarının tedavisinde, romatizmal ateş ve glomerulonefrit riskini en aza indirmek amacıyla, en az 10 gün sürdürülmesi uygundur. Kronik idrar enfeksiyonlarında tedaviye birkaç hafta devam edilmesi gerektirir. Kreatininklirensi 20 mL/dakikanın üzerinde olan hastalarda, her bir doz ayarlamasına gerek yoktur. Kreatinin klirensi 10 mL/dakikanın altında olduğu hastalarda, böbrek yetmezliği derecesi, enfeksiyonun ağırlığı ve mikroorganizmanın duyarlılığı göz önüne alınarak, dozun miktarı ya da uygulama aralıkları ayarlanmalıdır. DOZ AŞIMI: Sefuroksimin aşırı dozları irritasyonlara bağlı konvülsiyonlara yol açabilir. Sefuroksim düzeyleri hemodiyaliz ya da peritoneal diyaliz ile düşürülebilir. Doktora danışmadan kullanılmamalıdır. Çocukları ulaşmayacak yerlerde ve ambalajlarda saklayınız. Oda ışığında saklayınız. TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI: Sefuroksim aksetil 250 mg tabletler ambalajlarında %18 KDV'li PSF: 15.353.500 TL. (Kasım 2000 ile) PİYASADA MEVCUT DİĞER FARMASÖTİK DOZAJ ŞEKLİ: Sefuroks 125 mg 50 ml. süspansiyon %18 KDV'li PSF: 13.353.500 TL., Sefuroks 125 mg 100 ml. süspansiyon %18 KDV'li PSF: 25.850.000 TL., 125 mg sefuroksime eşdeğer miktarda Sefuroksim aksetil içeren 100 tabletlik ambalajlarda %18 KDV'li PSF: 7.500.000 TL. (Kasım 2002 itibarıyla) • Ruhsat tarihi: 2.12.1991 • Ruhsat No: 158144 REÇETE İLE SATILIR.

Ruhsat sahibi ve üretim yeri

Eczacıbaşı İlaç Sanayi

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

Büyükdere Cad. Ali Kaya Sokak No: 7 Levent 34394 İstanbul

Danışma ve Bilgi Hattı: 0800 211 70 67

www.eip.com.tr

Bu broşürün telif hakları

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama'ya aittir.

Başka kişi ve kuruluşlar tarafından aynen ya da

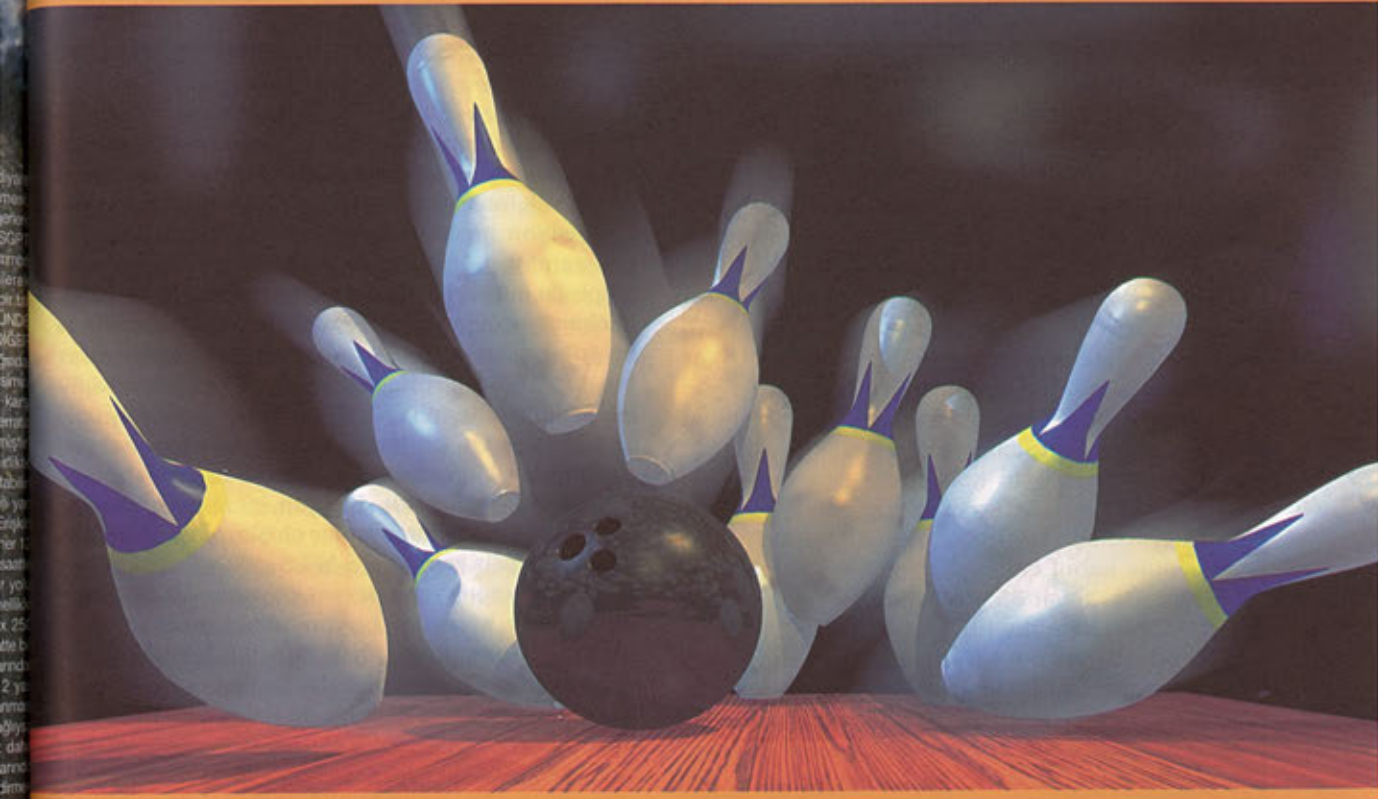
değiştirilerek kullanılamaz.

Eczacıbaşı

Suprax®

Sefiksim

Günde Tek Doz



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

Ruhsat sahibi ve üretim yeri

**Eczacıbaşı İlaç
Sanayi**

Dağıtım için kuruluşumuza başvurunuz.

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

Büyükdere Cad. Ali Kaya Sokak No: 7 Levent 34394 İstanbul

Danışma ve Bilgi Hattı: 0800 211 70 67

www.eip.com.tr

İİ Eczacıbaşı

SORUN VAKA

Ateş, cilt döküntüleri ve eklem ağrıları olan 32 yaşındaki bayan hasta

Dr. Mevlüt Kurt¹, Dr. Kadri Altundağ², Dr. Önder O. Eren¹,
Dr. Yahya Büyükaşık³, Dr. Özay Özkaya⁴

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi¹, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Medikal Onkoloji Ünitesi Doçenti²,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Ünitesi Doçenti³, Patoloji Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti⁴

VAKA SUNUMU

Otuz-iki yaşında bayan boğaz ağrısı, ateş, eklem ağrısı şikayetleriyle hastaneye başvurdu. Üç hafta önce boğaz ağrısı, ateş ve terleme şikayeti ile doktor tarafından verilen Benzatin Pen G tek doz İM ve oral antibiyotik kullanmış. İyileşme olmadığı gibi eklemlerinde özellikle bacaklarında ağrısı ve sağ ayak bileği lateralinde kızarıklık oluşmuş. Akut romatizmal ateş (ARA) ön tanısıyla yatırılarak 10 gün prokain penisilin İM ve aspirin tb tedavisi verilmiş. Tedavi sonrasında hastanın ateşi tekrarlamış. Ateşle birlikte titremesi, aşırı halsizliği ve çarpıntısı da varmış. Boynunda, göğüs ve karn üzerinde maküler eritemi oluşmuş. 19.08.02' de HÜTF Büyük Acil Polikliniğine kabul edilmiş. Hastanın kan basıncı: 90/70 mmHg, ateşi: 35,4 oC, nabızı: 85/dakika ve ritmik. Hemogramında: Hb:12,5 gr/dl, BK:19500 / mm³, Plt:121000 / mm³, ESR:52 mm/saat. Biyokimyasında: BUN:31 mg/dl, Kreatinin:1,6 mg/dl, ALP:975 U/L, AST:294 U/L, ALT:41 U/L, GGT:270, protein:5,3 mg/dl, alb:2,3 mg/dl, olarak saptanmış. İzleminde ateşi 38,1o C' ye kadar yükselen ve hipotansiyonu gelişen hasta 20.08.02 tarihinde Dahiliye Devamlı Bakım Ünitesine kabul edildi. Ense ağrısı, boyunda şişliği, hafif öksürüğü ve ayrıca disfajisi, iştahsızlığı, halsizliği ve gece terlemesi vardı. Genel durumu orta-iyi bilinci açık, koopere ve oryente idi. Gövdede daha yoğun olmak üzere yer yer sırtında da görülen makülopapüler döküntü ve dudaklarında krutları mevcuttu. Sağ ön ve arka servikal zincirde 3-4 adet 0,5 cm, sol ön ve arka servikal zincirde 4-5 adet 0,5 cm çapında lenf nodları vardı. Skleraları ikterikti. Tonsilleri hipertrofikti ve sol tonsil üzerinde kripleri mevcuttu. Mitral odakta II. derece sistolik üfürümü vardı. Akciğer sesleri bazalarda azalmıştı ve bilateral krepitan ralleri vardı. Karaciğerin TVU:13 cm idi ve karaciğer, kosta altında midklaviküler hatta 2 cm palpe ediliyordu.

Sol inguinal derin palpasyonda hassasiyeti mevcuttu. Hipotansiyonu, ateşi, karaciğer enzim yükseklikleri ve böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk mevcuttu. Enfeksiyon hastalıkları bölümü tarafından toksik şok sendromu ekarte edilemediği için sulbaktam-ampisilin intravenöz başlandı. ARA açısından hastaya ekokardiyografi yapıldı. Vejetasyon yoktu, eser mitral ve triküspit yetmezlik saptandı. Pulmoner arter basıncı 25-30 mmHg, ejeksiyon fraksiyonu:% 67 idi. Trombositlerinin 52000/mm³'e kadar düşmesi üzerine yapılan periferik yaymasında fragmasyon saptanmadı. İntravenöz hidrasyon ile hastanın böbrek fonksiyonları düzeldi. Bir gün içerisinde akciğer grafisinde yeni infiltrasyonlar oluşturması nedeni ile hastada sepsis zemininde ARDS geliştiği düşünüldü. Ateşi ve hipotansiyonu devam ediyordu. 22.08.2002' de yapılan karın ve boyun ultrasonografisinde karaciğer normalden büyük ve sol lob intrahepatik safra yollarında minimal dilatasyon, safra kesesi lümeni içinde safra çamuru ve dalak 135 mm olup normalden büyük olarak izlendi. Sağ ve sol submandibular bez içerisinde, sağ ön servikal zincir superiorunda en büyüğü 15X8 mm reaktif görünümde birkaç adet lenf nodu, sol posterior inferior servikal zincirde en büyüğü 14X6 mm'lik konglomere lenf nodu izlendi. Torako-abdominal bilgisayarlı tomografide bilateral fazla miktarda plevral efüzyon vardı. Bilateral akciğerlerde buzlu cam alanları ve periferik interlobüler septal kalınlaşmalar mevcuttu. Hastanın klinik bulguları ve hikayesi ile birlikte değerlendirildiğinde akciğer bulguları ödem lehine yorumlandı. Kitle veya enfeksiyon lehine bulgu saptanmadı. Hepatosplenomegali (HSM) izlendi. Karaciğerde sağ lob anterior ve posteriora birer adet milimetrik benign kalsifikasyonlar vardı. Sağ böbrek alt polde 6 mm boyutunda anjiomyolipomla uyumlu olabilecek görünüm saptandı.

Kan kültürlerinde üreme olmadı. Karaciğer enzimlerindeki yükseklikleri devam ediyordu. Pulmoner ödem gelişmesi nedeniyle intravenöz sıvıları kesildi. Aralıklı diüretik yapılarak çıkardığı sıvı miktarından geri kalınmaya çalışıldı. Akciğer grafisindeki infiltrasyonlar düzelmesine rağmen bilateral bazallerde ralleri devam ediyordu. Yapılan torasentezi transuda ile uyumluydu. Gram negatif spektrumu genişletmek ve enterik ateşe de etkili olabilmek için tedaviye siprofloksazin eklendi. Anemi, trombositopeni ve HSM olması nedeni ile kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi yapıldı. Kemik iliği aspirasyonunda selülarite normal-hafif artmıştı. Myeloid / Eritroid oranı (6,3/1) ve megakaryositlerin oranı artmıştı. Histiyositlerin oranlarında artış, bu hücrelerde vakuolizasyon, eritrofagositoz ve nadiren trombosit fagositozu izlenmekteydi. Biyopsi sonucu myeloid ve megakaryositik hücre artımı gösteren normosellüler kemik iliği olarak geldi. Hastada hemofagositoz sendromu düşünülerek intravenöz immunoglobulin (IVIg) verildi. Trombositleri 52000 /mm³' den 378000 /mm³ 'e kadar yükseldi. Kemik iliği tüberküloz PCR ve ARB'si negatif olarak geldi. Hızlı pulmoner infiltrasyonunun oluşmasından sonra hasta rezervuarlı O₂ maskesi ile izlendi. Bakılan PPD'si anerkikti. Progresif olarak böbrek yetmezliği gelişen hastada trombosit sayısının hızlıca düşmesi ve D-dimer >20 (0-0.5) ve INR' nin yükselmesi nedeni ile DIC geliştiği düşünülerek, taze donmuş plazma replasmanı yapıldı. Kanama parametrelerinin bozuk olması nedeni ile karaciğer biyopsisi ve transözofajiyal ekokardiografisi yapılamadı. Hipotansiyonu ve ateşi devam eden hastanın böbrek fonksiyonlarının giderek bozulması üzerine İV hidrasyon ve sonrasında dopamin başlandı. İzleminde tonik klonik konvülsiyon geliştirdi. Diazem verildi. Ajite olan hastanın kooperasyonu yoktu. Ampirik meropenem İV başlandı. Hastada mevcut bulgularla yaşadığı bölgede leptospiroz endemisi de göz önüne alınarak Weil Hastalığı olabileceği düşünüldü kristalize penisilin 2X10 milyon ünite başlandı. Tonik klonik konvülsiyonları birkaç kez daha oldu. Spontan solunumunun olmamasından dolayı entübe edildi. Postiktal çekilen EEG'sinde yaygın epileptiform görünüm vardı. Hastaya midazolam infüzyonu başlandı. Anürik durumda olan hastanın sürekli hipotansif seyretmesi üzerine hemodiyaliz ve ultrafiltrasyon yapılamadı. İV hidrasyon ve dopamine rağmen hipotansiyonu devam ettiği ve bazal kortizol değeri düşük geldiği için 100 mg İV prednizolon yapıldı. Midazolam ile konvülsiyonları devam ettiği için 1 mg/kg/saat hızından thiopental infüzyonu başlandı. Replasmana rağmen spontan kanamaları oluştu. Konvülsiyonları devam etti. Kardiopulmoner arrest gelişen hasta

eksitus kabul edildi.

AYIRICI TANI

Dr. Kadri Altundağ: Hastanın semptom ve bulgularına göre ayırıcı tanıda hangi hastalıkları düşünmeliyiz?

Dr. Yahya Büyükaşık: Hastada akut bir infeksiyonu düşündüren ateş, boğaz ağrısı ve terleme yakınmalarına zaman içinde cilt döküntüleri ve hafif öksürük eklenmiş. Yakınmalarının başlangıcından 3 hafta sonra başvurduğunda fizik incelemede hipotansiyon, cilt döküntüleri, akciğer bazallerinde krepitasyonlar, yaygın milimetrik lenf nodları ve hepatosplenomegali belirlenmiş. Laboratuvar incelemelerinde karaciğer ve böbrek işlev bozuklukları, anemi ve trombositopeni saptanmış (Tablo 1 ve 2).

Tablo 1. Hematolojik laboratuvar değerlendirmesi

Hemoglobin (gr/dl)	10,6
MCV (/fl)	73,7
Hematokrit (%)	
Beyaz kan hücresi (/mm ³)	11500
Trombosit (/mm ³)	105000
Periferik yayma	
Eritrosit morfolojisi	Normokrom-normositer, fragmasyon yok.
PMNL	%75
Çomak	%10
Lenfosit	%5
Monosit	%5
INR	
2,7 (0,75-1,5)	
aPTT	34 (29-47)
Fibrinojen	313 (144-430)
D- dimer	17(0-0.5)
Sedimentasyon hızı (mm/saat) 52	

Ağır sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve multiorgan yetmezlik tablosunun en sık nedeni olan infeksiyonlar akut bakteriyel infeksiyonlardır. Bu hastada başvuruncaya kadar ve başvurduktan sonraki erken dönemde yapılan incelemelerde herhangi bakteriyel infeksiyon tespit edilememiş, verilen ampirik antimikrobial tedavilere de yanıt alınamamış. Zaten retiküloendotelial sistem hiperplazisini düşündüren hepatosplenomegali varlığı, hastalığın 3-4 haftadır devam ediyor olması (eğer varsa) hastadaki infeksiyöz sürecin spesifik bir bakteriyel infeksiyon ya da virüs-parazit gibi bakteri dışı etkene bağlı olabileceğini düşündürüyor. Ülkemizde görülebilen tüberküloz, salmonellozis, brusellozis

Tablo 2. Biyokimya, immunolojik ve serolojik test sonuçları:

kan üre nitrojen (mg/dl)	35	
kreatinin (mg/dl)	1.7	
ürik asit (mg/dl)	3.7	
total protein (mg/dl)	5.2	
albumin (mg/dl)	2.3	
globulin (mg/dl)	2.9	
alkalen fosfataz (U/L)	975	
aspartat aminotransferaz (U/L)	255	
alanin aminotransferaz (U/L)	37	
total bilirubin	0.97	
laktat dehidrogenaz (U/L)	4674	
sodyum (mmol/l)	132	
potasyum (mmol/l)	2.6	
klor (mmol/l)	91	
kalsiyum (mg/dl)	7.2	
fosfor	2.0	
ACTH (pg/ml) kabulünden 10 gün sonra	3 (9-46)	
Bazal kortizol (microgr/dl) kabulünden 10 gün sonra	13,6 (20-40)	
İdrar tahilli	dansite: 1011 pH:5,5 protein:TR nitrit:- beyaz kan hücresi: 7/HPF eritrosit:8 / HPF amorf fosfat kristalleri:birkaç adet	
24 saatlik idrarda mikroprotein	1536 mg/gün	
HAV,HBV ve HCV için yapılan testler	sadece anti HAV IgG: + diğerleri negatif	
C reaktif protein	> 21,8 (0-0,5)	
Antistreptolizin O	138 (0-200)	
EBV EBNA IgM/ IgG	negatif / 116 (0-20)	İki hafta sonra
VCA IgM/ IgG	negatif / +85	negatif / 142
EA	negatif	negatif / +90
CMV IgM / IgG	negatif / 175,4	
HIV antikor	negatif	
Plazmodium İnce ve kalın yayma	negatif	
Brucella aglutinasyonu	negatif	
Salmonella	O Ag Group B : 1/80, Group D: 1/320 H Ag b : negatif ,H Ag d : 1/320	
prokalsitonin (ng/ml)	6,7	
Anti nükleer antikor	1/40 benekli paternde	
Anti ds DNA	negatif	
Romatoid faktör	<10(10-20)	
Complement 3	120 (90-180)	
Complement 4	11,8(10-40)	
cANCA	negatif	
pANCA	negatif	
Anti glomerüler bazal membran antikor	negatif	
ENA tarama testleri	negatif	
antimitokondrial antikor, anti düz kas antikor, antiLKM	negatif	
seruloplazmin	35 (20-60)	
Tümör markurları	CA.15-3: 57 (0-30) CA 19-9 :11 (0-37): CEA:0,95 (0-4) CA -125 :79 (0-35) _2 mikroglobulin:8486 (1010 -1730)	
Anemi testleri	Retikülosit:0,97 (0,6-2,6) Demir :40 (37-145) Demir bağlama : 160 (110-370) transferin saturasyonu:%20 Ferritin:>1500 (6-159) direkt / indirekt coombs: negatif Haptoglobulin :66 (50-200 mg/dl)	

ve viseral leishmaniazisin, infektif endokarditin, sitomegalovirüs ya da Epstein-Barr virüs akut infeksiyonlarının direkt olarak bütün bu klinik tabloyu izah etmeleri çok olası değil.

Dr. Kadri Altundağ: Lenfoproliferatif hastalıklar bu tabloyu açıklayabilir mi?

Dr. Yahya Büyükaşık: Hastada sebebi bilinmeyen ateşin nedenlerinden birisi olan lenfoproliferatif hastalığı düşündürecek patolojik boyutta lenfadenopatiler muayenede ya da radyolojik incelemelerde mevcut değil. Birkaç hafta içinde bariz klinik kötüleşmeye neden olabilecek bir lenfoproliferatif hastalığın çok agresif histolojide olması ve sadece ekstralenfatik ve kan dışı organ tutulumlarıyla seyretmesi olağan değildir.

Dr. Kadri Altundağ: Bahsettiğiniz infeksiyonlardan başka infeksiyonlarda da benzer klinik tablolar gelişebilir mi?

Dr. Yahya Büyükaşık: Evet. Mevcut klinik tablo kültür ya da serolojik incelemelerle tetkik edilemeyen bir viral infeksiyona vücutun sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna benzeyen bir abartılı tepkisi olabilir. EBV başta olmak üzere bazı viral infeksiyonların, daha nadir olarak da bakteriyel ve diğer infeksiyonların seyrinde izlenen reaktif hemofagositik lenfositosis immün sistemin infeksiyona karşı abartılı bir yanıtıdır (1). Reaktif hemofagositik sendrom anaplastik büyük hücreli lenfoma başta olmak üzere neoplastik hastalıkların seyrinde de izlenebilir. Makrofaj ve lenfosit hiperplazisi, bariz sitokinemi ve buna bağlı olarak multiorgan yetmezlik sendromu ile seyredip ölüme sonuçlanabilir.

Tablo 3. Hemofagositik sendromda belirti ve bulgular (2)

Belirti-Bulgular	%
Ateş	60-100
Splenomegali	35-100
Hepatomegali	39-97
Lenfadenopati	17-52
Döküntü	3-65
Nörolojik belirtiler	7-47
Anemi	89-100
Trombositopeni	82-100
Nötropeni	58-87
Hipertrigliseridemi	59-100
Hipofibrinopeni	19-85
Hiperbilirubinemi	74

Dr. Kadri Altundağ: Hastanın bulguları bu hastada reaktif hemofagositik sendrom tanısını düşündürülebilir mi?

Dr. Yahya Büyükaşık: Şüpheli bir infeksiyöz hadiseyi takiben haftalar içinde progresif kötüleşme, organ bozuklukları, ateşin sebat etmesi ve hepatosplenomegali ile bu hastada reaktif hemofagositik sendrom mutlaka düşünülmalıdır (Tablo 3.) Bu şüphe ile yapılan kemik iliği aspirasyon örneklerinin incelemesinde makrofaj hiperplazisi ve hemofagositoz örnekleri kolaylıkla seçilebiliyordu (Şekil 1 A,B). Bu bulgularla kanaatim hastada bir infeksiyona bağlı reaktif hemofagositik sendrom olduğu doğrultusundadır. Bu hastada saptanan bütün klinik ve laboratuvar bulgular reaktif hemofagositik sendromlu hastalarda tarif edilmiştir (2, 3). Bu hastada saptanan pleural efüzyon ve asit de hemofagositik sendromlu hastalarda izlenebilmektedir (3).

Dr. Kadri Altundağ: Hemofagositik sendromun patogenezi açıklayabilir misiniz?

Dr. Yahya Büyükaşık: Bu hastalık ile ilgili vaka serileri genellikle Uzak doğudan yayınlanmıştır. Bu nedenle bazı ırklarda bu immün sistem yanıt aberrasyonuna genotipik yatkınlık olduğu düşünülebilir. Türk populasyonunda da böyle bir genotipik yatkınlık olması mümkündür. Öte yandan EBV'ye bağlı hemofagositik sendromlu hastalarda sıklıkla bir immün yetersizlik saptanabilmesi (X-linked lenfoproliferatif sendrom, steroid kullanımı, hematolojik neoplazi, vb.) virüsün ekarte edilmesindeki bir bozukluğun hastalık patogenezi içinde rol oynayabildiğini düşündürmektedir. Muhtemelen virüsün temizlenememesi lenfosit ve histiositlerden yoğun sitokin deşarjına ve bu hücrelerin proliferasyonuna yol açmaktadır. Sonuçta sitokin fırtınası lenfositosis hiperplazisi kısır döngüsü çoklu organ yetmezliği tablosu ile sonuçlanmaktadır.

Dr. Kadri Altundağ: Hemofagositik sendromun tedavisinden bahsedebilir misiniz?

Dr. Yahya Büyükaşık: Bakteri infeksiyonlarına ya da neoplastik hastalıklara bağlı hemofagositik sendromun altta yatan hastalığın tedavisi ile kontrolü mümkün olabilmektedir. Ancak akut EBV infeksiyonu ya da reaktivasyonuna bağlı hadisenin tedavisinde sitotoksik ajanlar önerilmektedir. Buna rağmen prognoz genellikle kötüdür. Bir bakteri ya da parazit infeksiyonunun mutlak olarak ekarte edilmediği düşüncesiyle bu hastada sitotoksik ajan kullanılması konusunda tereddüt edildi. Reaktif hemofagositozun tedavisinde adı geçen bir diğer ajan olan intravenöz immüno globulin denendi ve geçici bir cevap elde edildi. Ancak, takiben dissemine intravasküler

Tablo 4. EBV'ye bağlı hemofagositoz tanılı 94 hastada EBV serolojisi

EBV Durum	Seroloji	N
Eski Maruziyet (IgM---) (patern a)	EBNA ---	33
	EBNA+	24
	Bilinmiyor	3
İlk Maruziyet/Reaktivasyon (patern b) (Ig M + ve/veya EADR-Ig G+)	EBNA---	25
	EBNA+	7
	Bilinmiyor	2

*EBV PCR bütün hastalarda pozitif bulunmuştur.

koagülasyon ve santral sinir sistemi disfonksiyonu ile tablo tümüyle oturdu ve hasta kaybedildi.

Bir derlemede, EBV'ye bağlı hastalıkta serolojik bulguların hastamızda olduğu gibi bulunabileceği, etkenin ancak moleküler genetik yöntemlerle gösterilebileceği belirtilmiştir (Tablo 4) (3). Bu nedenle, bu hastada reaktif hemofagosit sendromdan bilinen en sık etken olan EBV virüsün sorumlu olduğu ihtimali ekarte edilemez.

PATOLOJİ

Dr. Kadri Altundağ: Vakanın otopsisinde neler görüldü?

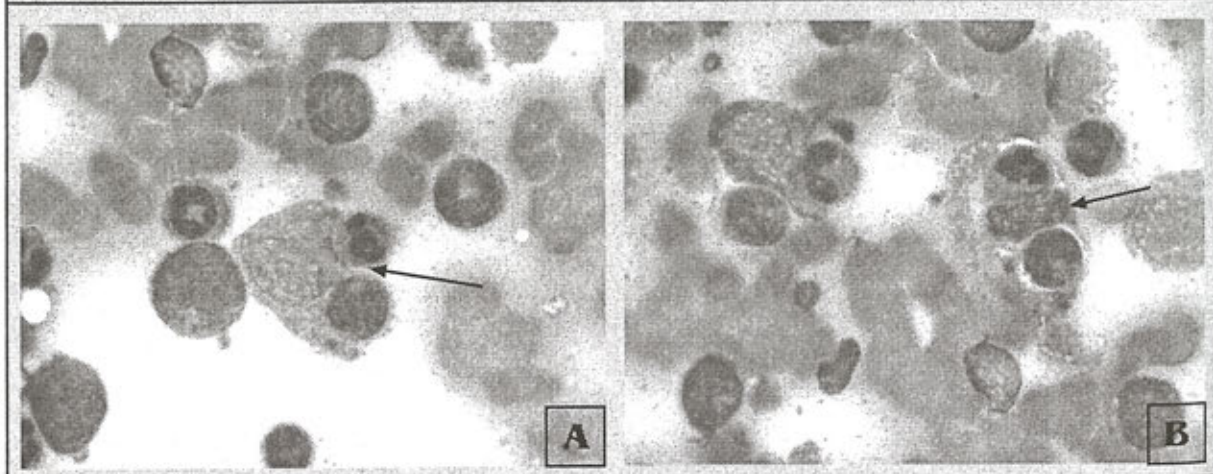
Dr. Özay Özkaya: Olguya uygulanan tam otopsi sonucunda öncelikli bulgular olarak büyümüş pek çok lenf nodunda (Şekil 2) ve dalakta geniş nekroz alanları saptandı. Nekrozun çevresinde eritrofasitoz yapan benign histiositler görüldü. Karaciğerde portal alanlarda lenfosit agregatları izlenmekteydi (Şekil 3.A). Hemofagositoz karaciğer (Şekil 3.B) ve kemik

iliğinde de (Şekil 1.A,B) mevcuttu. Akciğerde gelişmeye başlamış ARDS akciğeri yanı sıra viral etkiyi düşündürecek alveolar hasar alanları izlenmekteydi. Böbreklerin birinde insidental anjiomyolipoma rastlandı. Beyinde hipertansif iskemik ensefalopatiyi düşündüren bulgular dikkati çekti. Ayrıca virusa erken yanıtı düşündürebilecek intraparakimial lenfosit agregatları izlenmekteydi. Deride yüzeysel kısmen krutlu alanda lenfositik vaskülopati gözlemlendi.

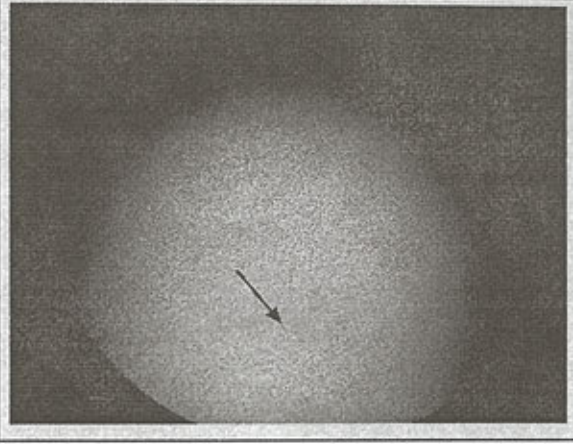
Dr. Kadri Altundağ: Otopsi bulgularına göre ayırıcı tanıda hangi hastalıklar düşünülebilir?

Dr. Özay Özkaya: Bu morfolojik bulgularla, nekrozla beraber giden lenfadenopati sebepleri arasında SLE, Kikuchi Hastalığı ve immün yetmezliği olan hastalarda bakteriyel ve viral etkenler gözden geçirildi. Olgunun klinik bulguları SLE'yi düşündürmediği, böbrekte bunu düşündüren bulgular saptanmadığı için SLE ekarte edildi. Histiositik nekrotizan lenfadenit olarak tanımlanan Kikuchi

Şekil 1. (A) Miyelosit ve parçalı nötrofil fagositozu yapmakta olan bir makrofaj. (B) Parçalı nötrofil ve monosit fagosite etmiş olan bir makrofaj.



Şekil 2. Lenf nodunda nekrotizan lenfadenit



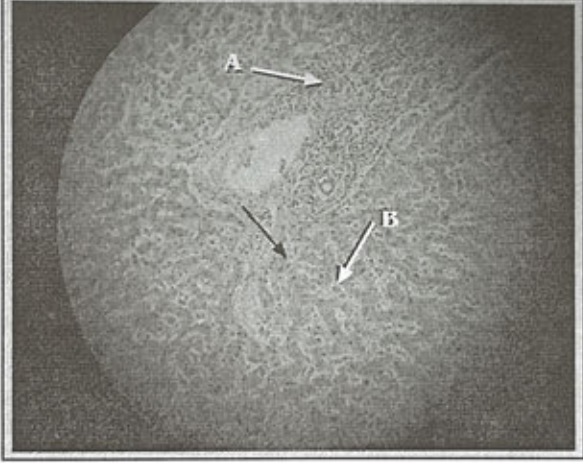
Hastalığı sebebi bilinmemekle birlikte içinde EBV' nin de bulunduğu viral hastalıklarla ilintisi ve birlikteliğinde izlenen hemofagositoz araştırma konusudur (4). Bu hastalığın tanısı veya ekarte edilmesi zorluklar taşımaktadır. Bunun dışında kalan lenf nodu nekrozu sebepleri arasında malign lenfomalar sayılabilir. Malign lenfomalara hemofagositoz eşlik edebilir (5). Ancak olgumuzda malign lenfoma saptanmamıştır. Malign histiositlerde izlenen hemofagositozu yapan hücreler olgumuzdakinden farklı olarak malign histiositlerdir.

Otopsi incelemesi sonucunda hastanın viral bir etkene karşı, hemofagositoz ve nekrozlarla giden özel bir reaksiyon paterni geliştirdiği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Janka G, Imashuku S, Elinder G, Schneider M, Henter JI. Infection- and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. *Secondary*

Şekil 3. (A) Karaciğer dokusunda portal lenfositik agregatlar. (B) Sinüzoidal hemofagositoz gösteren histiosit



hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12:435-444.

2. Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerging Infectious Diseases* 2000;6:601-608.
3. Imashuku S. Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;44 :259-272.
4. Kelly J, Kelleher K, Khan MK, Rassam SM. A case of haemophagocytic syndrome and Kikuchi-Fujimoto disease occurring concurrently in a 17-year-old female. *Int J Clin Prac* 2000;54:547-549
5. Falini B, Pileri S, Re Solas I, et al. Peripheral T-cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome. *Blood* 1990;75:434-444

Her yarışın en güzel yanı
bir kazananın olmasıdır.

Juan Antonio Samaranch (Uluslararası Olimpiyat Komitesi Başkanı)

1968 MEKSİKA | Uzun Atlama

1968 MEKSİKA

Olimpiyatlarında A.B.D.'li atlet **Robert "Bob" BEAMON**, Erkekler Uzun Atlamada birincilik kazandığı atlayışı.

Sifloks 500 | 750

Hedefi hep kazanmaktır

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

FORMÜLÜ: Her film kaplı tablette, 500 mg ya da 750 mg siprofloksasin eşdeğer miktarda siprofloksasin hidroklorür monohidrat bulunur. Boyar madde: Titanyum dioksit. • **ENDİKASYONLARI:** SFLOKS®, duyarlı mikroorganizmalardan kaynaklı enfeksiyonlarda etkilidir. - Solunum yolu enfeksiyonları, - Kulak-Burun-Böğaz enfeksiyonları, - Böbrek ve idrar yolu enfeksiyonları, - Genere dahil olmak üzere genital enfeksiyonlar, - İnfeleolojik ve doğum enfeksiyonları, - Sindirim sistemi enfeksiyonları (ağız, diş ve çene enfeksiyonları dahil) - Sdra kesesi ve kanal enfeksiyonları, - Diş ve gırtlak özü enfeksiyonları, - Kemik ve eklem enfeksiyonları, - Sepsis, - Abdominal enfeksiyonlar (peritonit vd.), - Bağışıklığı azaldığı durumlarda (immünosüpresif tedaviler sırasında) enfeksiyon profilaksisi. • **KONTRENDİKASYONLARI:** SFLOKS®, bir besiminde bulunan maddelere karşı aynı duyarlı olduğu bilinen kişilerde, gebelikte ve emzirmesinde ve 18 yaşın altındaki çocuklarda bulaşıcı çarşını sonuna kadar kullanılmamalıdır. • **UYARILAR/DİĞER ETKİLER:** Siprofloksasin, huzursuzluk, sesemek, konfüzyon ve nadiren halüsinasyon ve konvülsif gibi MSS ile ilgili etkilere yol açabilir. Bu nedenle, merkez sinir sistemi bozukluğu (sebrebral atropenokleroz ve epilepsi dahil) olan kişilerde dikkatli kullanılmalıdır. Siprofloksasin, konvülsiyon anamnezi olan hastalarda uygun bir antikonvülsiyon tedavisi sağlandıktan sonra kullanılmalıdır. Bazı hastalarda tedavi sırasında baş ve boyun ağrıları, huzursuzluk, huzursuzluk, huzursuzluk gibi merkez sinir sistemiyle ilgili yan etkiler, den dökmeleri, kaygı, di ve glotta ödem gibi aynı duyarlı reaksiyonlar görülebilir. Her potansiyel ilaç da olduğu gibi, uzun süreli siprofloksasin tedavisinde de, renal, hepatic ve hematopoietik sistem gibi organ sistemlerinin fonksiyonları izlenmelidir. Siprofloksasin ender olarak kristallüriteye yol açabilir. Bu nedenle hastalarda bu durum gözönünde tutulmalıdır. Diğer geniş spektrumlu antibiyotiklerle karşılaştırıldığında siprofloksasin de dahil, bütün antibiyotiksel faaliyet değişikliğinde psödomembranöz kolitise yol açabilir. Bu nedenle hastalarda bu durum gözönünde tutulmalıdır. • **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Kilonin grubu antibiyotiklere karşı yan etkiler siprofloksasin tedavisinde de görülebilir. Bulantı, kusma, hazımsızlık, çarşını, iştahsızlık gibi gastro-intestinal yan etkiler, baş dönmesi, baş ağrısı, uykusuzluk, huzursuzluk gibi merkez sinir sistemiyle ilgili yan etkiler, den dökmeleri, kaygı, di ve glotta ödem gibi aynı duyarlı reaksiyonlar görülebilir. Ayrıca, çok seyrek olarak paroksizmal baş ağrıları, migren, eozinofili, lökositopeni, lökositoz, çok seyrek olarak trombositopeni, protrombin zamanında değişiklikler gibi hematolojik yan etkiler görülebilir. Ayrıca, çok seyrek olarak eklem ağrıları, duyarlılık ve yüksek frekanslarda geçici işitme azalması bildirilmiştir. Laboratuvar değerlerine etkiler: Özellikle önceden kapatıcı hasan planlarda transaminaz ve alkalen fosfataz enzimlerinde yükselme görülebilir. Çok seyrek olarak kreatinin ve bilirubin değerlerinde geçici artış, kristaller ve hematüri bildirilmiştir. • **BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORunuza BAŞVURUNUZ. • İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER:** Magnasyum alüminyum hidroksit içeren antiasid siprofloksasinin emilimini azaltır. Bu nedenle, siprofloksasin antiasidlerden 2 saat önce ya da sonra alınmalıdır. Siprofloksasin ve sefalosporin birlikte kullanılması sırasında, teofilin kan düzeylerinde yükselme görülebilir. Bu durumlarda teofilin dozu ayarlanmalıdır. Siprofloksasin de dahil olmak üzere bazı kinolon türevlerinin kalpçin biyotransformasyonu etkilediği gösterilmiştir. Bu nedenle, birlikte kullanım sırasında, kalpçin klirens seviyesinin düzenli olarak izlenmesi önerilir. Siprofloksasinin birlikte kullanıldığında, fenofibrin serum düzeylerinin düşebileceği (yükselme ya da düşme olarak) bildirilmiştir. Siprofloksasin ve bazı kinolonların, siprofloksasinin birlikte kullanıldığında, protrombin zamanı ve diğer kriterler yakından izlenmelidir. Siprofloksasinin renal tübül sekresyonuyla etkileştiği için, siprofloksasinin serum düzeylerinin yükselmesine yol açabilir. • **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Her film kaplı tablette 500 mg siprofloksasin eşdeğer miktarda siprofloksasin hidroklorür monohidrat bulunur. • **DOZ AYARLAMASI:** Ağır idrar yolu enfeksiyonlarında Günde 2 kez 500 mg. Ağır idrar yolu enfeksiyonlarında Günde 2 kez 750 mg. • **Diğer enfeksiyonlarda:** Günde 2 kez 500 mg. Akut gonorede 250 mg'lık tek doz yeterlidir. Tedavi süreleri gonorede 1 gün, böbrek ve idrar yolu enfeksiyonlarında 7 gün, osteomyelitte 2 ay, diğer enfeksiyonlarda 7-14 gün, streptokok enfeksiyonlarında 10 gündür. Tabletler öğünlere bağlı olmadan bir miktar suyla yutulur. Aç karına alınması emilimini azaltır. • **DOZ AYARLAMASI HALİNDE ALINACAK TEDBİRLER:** Ağır doz durumlarda, hasta kusturularak ya da mide lavajı ile mide boşaltılmalıdır. Hasta yakından izlenmeli ve destek tedavisi uygulanmalıdır. Yeterli hidrasyon korunmalıdır. Siprofloksasinin yalnız küçük bir miktarı (% 10) hemodiyaliz ya da periton dializiyle uzaklaştırılabilir. • **SAKLAMA ŞARTLARI:** 30°C'nin altında (oda sıcaklığında) ve ıstıktan korunarak saklanmalıdır. • **TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI:** Her film kaplı tablette 500 mg siprofloksasin eşdeğer miktarda siprofloksasin hidroklorür monohidrat içeren 14 tabletki ambalajlarda. • **RUHSAT TARİHİ:** 10.01.1990 • **RUHSAT NO:** 151/20. % 18 KD/Y'N PSF: 14.669.500.-TL (Kasım 2002 itibarıyla) • **PIYASADA MEVCUT DİĞER FARMASÖTİK DOZAJ ŞEKLİLERİ:** 750 mg tablet, 14 tabletki ambalajlarda. • **RUHSAT TARİHİ:** 27.10.2000 • **RUHSAT NO:** 195/98. % 18 KD/Y'N PSF: 19.377.000.-TL (Kasım 2002). • **Reçete ile satılır.**



Ruhsat sahibi ve üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç Sanayi

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.
Eczacıbaşı İlaç Pazarlama
Büyükdere Cad. Ali Kaya Sokak No: 7 Levent 34394 İstanbul
Danışma ve Bilgi Hattı: 0800 211 70 67
www.eip.com.tr

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

Eczacıbaşı

Novosef®
Seftriakson disodyum

I.M.

1 Steril Flakon

Yalnız kas içine uygulanır.
Sefalosporin türü antibiyotik.

Eczacıbaşı



Novosef®
Seftriakson disodyum

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

Eczacıbaşı

Hücresel ve moleküler evrim : basit moleküllerden hücrelere...

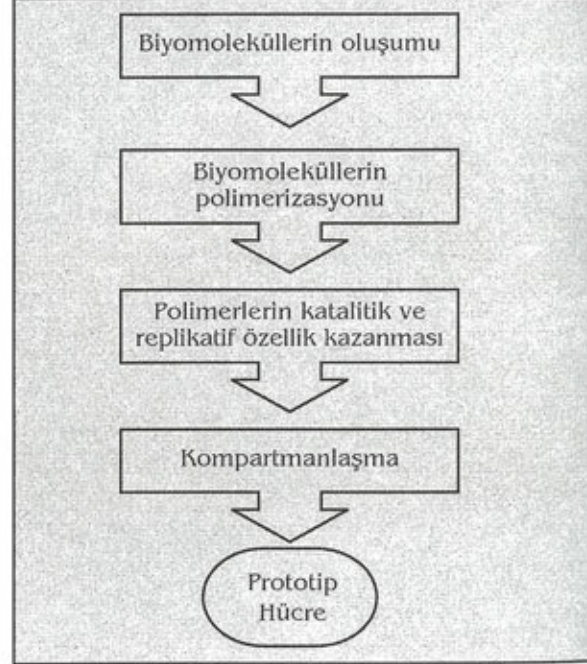
Dr. Koray Ergünay¹, Dr. Yakut Akyön²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Uzmanı¹, Doçenti²

Tüm canlılar, özellikleri ve işlevleri birbirinden farklı olan ama birçok benzerliği de paylaşan hücrelerden meydana gelmektedir. Hücreler genel olarak farklı yoğunlukta kimyasal maddelerden oluşan, membranla çevrili birimlerdir. En basit yaşam formları ikiye bölünerek çoğalan tek hücreli organizmalardan oluşmakla birlikte, insan vücudu gibi gelişmiş organizmalar özelleşmiş görevleri yerine getiren ve karmaşık mekanizmalarla birbirleriyle iletişim halinde bulunan hücre gruplarını içermektedir. Görev ya da yapısal olarak izlenen tüm bu farklılıklara ve organizasyon değişikliklerine karşın tüm hücrelerde temel özellikleri açısından benzer genetik ve metabolik faaliyetler izlenmektedir(1). Canlılar karmaşık sistemlerin bir arada çalışmasından oluşmuş olsa da yapısal olarak daha az sayıda farklı element, molekül ve bileşiğin bir araya gelmesinden meydana gelmektedir. Ancak bu yapı taşları çok değişik organizasyon ve düzenlerde bir araya gelerek hücrelerde gözlenen bu farklılıkları ve karmaşık organizasyonu ortaya çıkarmaktadır(1,2). Ayrıca temel enerji üretim ve metabolizma faaliyetleri ile genetik bilginin aktarımı da değişik hücrelerde yine temelde ortak ya da benzer yöntemlerle gerçekleştirilmektedir. Tüm bu organizmalar ve onları oluşturan hücrelerin bu farklı yapı ve özelliklerinin; yaklaşık 3.5 - 4 milyar yıl önce oluşan öncül "prototip" hücre ya da hücrelerin zaman içinde değişmesi ve farklılaşması sonucu oluştuğu düşüncesi günümüzde kabul edilmektedir(1,2). Bugün bildiğimiz anlamda bir hücrenin tanımlanabilmesi için öncelikle hücreyi oluşturacak temel yapısal moleküllerin ortamda olması, bunların lipid yapılı membranlarla çevrilerek çevreden ayrılması, buna bağlı olarak basit metabolik faaliyetlerin başlaması ve bu faaliyetleri ve hücrenin çoğalabilmesi için gerekli bilgileri depolayan genetik yapıların bulunması gerekmektedir. Bu nedenle tanımlanan bu hipotetik

prototip hücrenin, hücrede izlenen tüm genetik ve metabolik faaliyetlerin oluşturması ve bunların çevreden membranla ayrılarak kompartmanlaşması gerekmektedir.

Şekil 1. Hücrelerin meydana gelebilmesi için gereken temel basamaklar



Hücrelerin birbirine entegre metabolik yolları, kimyasal enerjiyi üretme, kullanma ve saklama yolları, genetik verileri aktarma yolları vardır ve tüm bu mekanizmaların prototip hücrelerden hangi şartlarda ya da nasıl oluştuğu konusunda tatmin edici olabilecek bir açıklama ortaya konulması mümkün görünmemektedir(2). Bu konuda veri elde etmek amacıyla kullanılan deneysel model ve

sistemler de uygulama güçlükleriyle birlikte çok sınırlı veri sağlayabilmektedir. Bütün bu zor koşullara rağmen yine de bazı hücresel faaliyetlerin oluşumuna ışık tutabilecek bilgi birikimi oluşturulmakta ve modeller ortaya konulmaktadır(2). Bu ve benzeri konuda araştırmacıların ileri sürecekleri sonuçlar ve açıklamalar tartışılmaya devam edilecektir. Bu yazıda günümüzde konunun açıklanmasında temel kabul edilen bazı görüş ve sonuçlar derlenmiştir.

Hücrenin Temel Yapı Taşlarının Oluşumu:

Hücrelerin yapı ve fonksiyonlarından sorumlu temel bileşikler proteinler, nükleik asitler, karbohidratlar ve lipidlerdir. Bu bileşikler hücrede yer aldıkları formlarına çeşitli polimerleşme reaksiyonları sonucunda kavuşmaktadır (1,2).

Oluşumundan sonraki ilk bir milyar yıllık periyot süresince dünya yüzeyindeki fizikokimyasal şartlar ve özellikleri hala tartışılmaktadır. Ancak uzlaşmaya varılan noktalar prebiyotik dünyanın volkanik püskürmeler, yıldırımlar, meteor bombardmanı ve yağmurlar altında, atmosferde çok az ya da hiç serbest oksijen bulunmayan bir ortam olduğudur. Koruyucu ozon tabakasının da henüz oluşmadığı bu şartlarda güneşten gelen ultraviyole radyasyon rahatlıkla dünya yüzeyine ulaşabilmektedir(2).

Tanımlanan bu duruma benzer şartlar deneysel olarak sağlanarak karbon içeren basit bileşiklerin laboratuvar ortamında elde edilebilecekleri ortaya konulmuştur. CO_2 , CH_4 , NH_3 ve H_2 gazlarının bir karışımı su varlığında ısıtılır ve elektrik kullanılarak ya da ultraviyole ışınlar ile uyanırsa, küçük organik moleküllerin oluştuğu gözlenmektedir. Bu reaksiyonun ürünleri arasında kolaylıkla başka reaksiyonlara da girebilecek reaktif moleküller olan hidrojen siyanid (HCN) ve formaldehit (HCHO) da bulunmaktadır. Bu moleküllerin de birçok aminoasitleri, bazı şekerleri, pürin ve pirimidinleri oluşturabileceği gösterilmiştir(1,2,3). Böylece temel biyokimyasal reaksiyonların katalizlenmesi ve genetik kodun saklanması ve kopyalanmasından sorumlu olan enzimler ile DNA ve RNA moleküllerinin yapıtaşları oluşmaktadır.

Bilindiği gibi, aminoasitler ve nükleotidler, peptid ve fosfodiester bağları oluşturarak polimerize olmaktadır. Bu reaksiyonların yinelenmesi ile de polipeptidler ve polinükleotidler oluşur. Bu şekilde 20 aminoasit ve 4 nükleotidin farklı dizilimleri sonucu tüm fonksiyonel proteinler ve genetik kod meydana gelebilmektedir. İlk polimerleşme reaksiyonlarının belirli bir sıcaklık ve basınç altında ya da inorganik polifosfat veya diğer minerallerin katalizlemesi sonucunda oluşabileceği deneysel olarak gösterilebilmektedir (1,2). Dünyada oksijensiz

ortamda ve ultraviyole ışınlarından korunmuş denizaltı hidrotermal bölgeleri ile mineral yüzeylerin hidrofilik-hidrofobik yüzeyleri geçiş bölgelerinin bu reaksiyonların oluşabilmesi için uygun bir ortam sağlayabileceği öne sürülmüştür(2).

Deneysel veriler, bu şekilde birçok kimyasal reaksiyonun daha kompleks yapıları ürünler oluşturacak şekilde spontan olarak ilerleyebildiğini göstermektedir. Ancak bu reaksiyonların aynı ortamda oluşacak diğer birçok reaksiyona göre seçilmeleri ve baskın olabilmeleri, başka moleküller yardımıyla katalizlenerek hızlandırılmalarına bağlıdır.

Hücrede gerekli biyokimyasal reaksiyonların sürdürülmesi işlevini enzimler üstlenmiştir. Açıklandığı şekilde prebiyotik dünyada oluşan kimyasal reaksiyonların, protein ya da nükleotid polimerleri yardımıyla hızlandırılması ve ilk enzimatik reaksiyonların ortaya çıkması olasıdır. Ancak önemli nokta, bu moleküllerin kendi sentezlerini ya da oluşumlarını katalizleyebilme özelliği kazanmaları ile bu reaksiyonların çevrede oluşabilecek diğer spontan reaksiyonlara baskın hale gelebilmeleridir. Böylece ortamdaki basit moleküllerden başlayarak karmaşıklığı gittikçe artan organik monomer ve polimerlerden oluşan kimyasal sistemler gelişecektir. Bu şekilde oluşan sistemin ürünleri spontan ve rastgele olmaktan kurtularak belirli bir yapı ve özellikte bileşikler üretecek ve kendini tekrarlayacaktır (1).

Poliprotein moleküllerinin birçok reaksiyonu duyarlı ve özgül biçimde katalizleyebilmesine rağmen polinükleotidler, nükleotid ünitelerinin belirli başka nükleotidlerle seçici olarak zayıf kimyasal bağlar kurabilme özelliğine sahiptirler. Bu şekilde genetik bilgi aktarımının temeli olan komplementer nükleotidlerin ilişkisi ortaya çıkabilmektedir. Belirli bir polinükleotid dizisi kendine komplementer nükleotidlere daha fazla afinite göstererek bunların yukarıda tanımlanan koşullarda polimerleşebilmesini kolaylaştırabilir. Aynı reaksiyonun tekrarlanması ile de, başlangıçtaki polinükleotidin bir kopyası oluşur. Bu poliproteinlerde bulunmayan önemli bir özelliktir. Ancak bu polimerleşme reaksiyonlarının belirgin düzeylerde spontan olarak oluşabilmesi yavaş ve güçtür. Bu noktada ortamda bulunan katalitik poliprotein ya da nükleoproteinlerin bu reaksiyona katkıda bulunmaları da olasıdır. Ancak bu moleküllerin varlığı, kendini çoğaltabilen moleküller tarafından arttırılmadıkça ya da kodlanmadıkça yetersiz kalacaktır. Bu sorunun çözümüne önemli bir katkı, katalitik özellikleri olan RNA moleküllerinin tanımlanması ile yapılmıştır. Bu RNA molekülleri diğer moleküllerle sekonder yapısı sayesinde ilişkiye girebilen ve enzimatik işlev görebilen, aynı zamanda

kendi genetik kodunu taşıyan moleküllerdir(1). RNA ya da benzeri moleküllerinin bu önemli özellikleri, onların ilk hücrelerin oluşması esnasında önemli rol oynadıklarına işaret etmektedir(1,3,4). Bununla birlikte bu özelliklerine rağmen RNA ya da benzeri moleküllerin katalitik potansiyelleri, gelişen metabolik reaksiyonların tamamını duyarlı bir şekilde gerçekleştirebilecek düzeyde değildir(1,2). Bu fonksiyonları çok farklı yapı ve konfigürasyonlar gösterebilen poliproteinler tarafından gerçekleştirilmesinin sağlanması önemli bir avantaj olacaktır. Metabolik faaliyetlerin gelişmesiyle RNA yapılı moleküllerin katalitik özellikten çok, bu işlevi denetleyen bir konuma sahip olması gereği doğmaktadır. Bu da tüm canlılar için ortak olan genetik kodun oluşması sürecini başlatmaktadır(1,2,4). Hücre içi kimyasal reaksiyonların çeşitlenmesi ve gelişmesi ile RNA yapılı moleküller, katalitik fonksiyonları sürdürecektir proteinlerin kodlanması ve sentezlerinin kontrolünden sorumlu olmaya başlamıştır. Böylelikle hücrede sentez fonksiyonlarının yürütülmesinde enzimlerle işbirliği halinde olan RNA molekülleri karşımıza çıkmaktadır(1,3,4). Bu durumun sonucu olarak kendi kendisinin oluşmasını katkıda bulunabilen moleküller ortamda daha fazla oluşacak ve kimyasal reaksiyon düzenleri bu moleküllerin kodladığı araçlarla gerçekleşen enzimatik reaksiyonlar etrafında şekillenmiş olacaktır (1,2).

Hücre yapısının meydana gelmesi sürecinde önemli aşamalardan birisi de hücre membranının oluşmasıdır. Membranlar hücrelere bir iç ortam-dış ortam farklılaşması sağlayarak metabolik faaliyetlerini sıkı bir şekilde kontrol edebilme imkanı tanır. Membran yapılı temel olarak hidrofobik yağ asitleri ile onlara bağlanan hidrofilik moleküllerden ibaret olan lipidlerden meydana gelmektedir. Solüsyon halinde lipid molekülleri amfipatik özellik gösterir. Hidrofobik ve hidrofilik grupları bir arada bulduran bu moleküller, spontan olarak ortamın şartlarına bağlı olarak miçel, damlacık, çift katlı membran ya da vezikül yapılı oluşturabilmektedir(1,2). Yapısına göre seçici geçirgenlik özelliği olan ve bir iç ortam-dış ortam sınırı oluşturabilen bu yapılar, enzimatik faaliyete gerek olmadan, non-kovalent bağlarla oluşabilmektedir. Böyle bir yapının sağladığı kompartmanlaşma, metabolik faaliyetlerin gelişebilmesi için temel teşkil etmektedir. Bu ayrım sonucunda katalitik işlev gören moleküller belirli, sabit bir fiziksel ortamda sınırlandırılmakta; böylelikle kendi sentezlerini katalizlemeleri ve ortamdaki moleküler yapı taşlarından diğer molekülleri oluşturmaları membranın seçici geçirgenlik özelliği ile kolaylaşmaktadır. Bu şekilde bir vezikül oluşum

içerisinde kendi replikasyonunu sağlayabilen RNA molekülleri ve diğer yapıtaşları ara moleküller yerleştiğinde, ilk hücresel oluşum meydana gelmiş olmaktadır. Bu bölünmüş sistem içerisinde RNA yapılı moleküllerin ve poliproteinlerin yapısal ve işlevsel olarak gelişmesi de daha hızlı olacaktır(1,2).

Metabolizma :

Hücrelerin buldukları ortamlarda canlı kalabilmeleri, sıkı bir şekilde kontrol edilen ve birbirine entegre hücre içi biyokimyasal metabolizmaya dayanmaktadır. Metabolizma ile ilgili kimyasal reaksiyonların, hücreler bölünme yeteneği kazanmadan önce ya da kazandıktan sonra nasıl meydana geldikleri ve özellikleri tanımlanamamıştır. Bununla birlikte enzimatik olmayan reaksiyonların prebiyotik hücrelerde oluşan ilk metabolik faaliyetler olduğu düşünülmektedir. Burada, açıklanan belirli şartlarda oluşan spontan polimerleşme tepkimelerinin gösterilmesi önemlidir(1,2). Bunun yanı sıra çeşitli araştırmacılar tarafından, bugün incelediğimiz anlamda temel metabolik yolların benzerlerinin uygun ortam koşullarında ilkel düzeyde oluşabileceği ve sürebileceği deneysel verilerle desteklenmektedir(2). Glikoliz reaksiyonlarının oluşması, sitrik asit siklusunun belirli yüzeylerde meydana gelerek oluşan ürünlerin diğer metabolik yolların temelini teşkil etmesi desteklenen yaklaşımlardır(1,2). Ayrıca nitrojen ve karbondioksit fiksasyonunun da ilk hücrelerde gerçekleşmiş olduğu düşünülmektedir(2). Karbondioksit fiksasyonu asetatı; aspartik asit, glutamin ve karbondioksitin reaksiyona girmesi pirimidin halkasını; yine aspartik asit, glisin, formik asit, glutamin ve karbondioksit pürin halkasını oluşturabilmektedir(2). Bu özellikler, karbondioksit ve hidrojenin ilk metabolik reaksiyonlarda rol alan önemli moleküller olduğunu ortaya koymaktadır(2).

Metabolizma ile ilgili reaksiyonlarda enzimatik işlev gören ilk moleküllerin sıcaklığa tolerans gösteren, katalitik olarak günümüzdeki enzimlere kıyasla oldukça yavaş ve substrat özgüllüğünün düşük olduğu düşünülmektedir. Yine de kimyasal reaksiyonları hızlandıran bu moleküllerin vezikül kompartmanlarda bulunması ile belirli enzimatik reaksiyonların hızla seçilmesi ve gelişmesi mümkün olmuştur. Böylelikle ilk metabolik reaksiyonların, yüksek sıcaklık ve oksijensiz ortamda kendiliğinden ya da bazı moleküllerin katalizlemesi ile oluştuğu ve kompartmanlaşma sayesinde geliştiği kabul edilmektedir(2).

Büyüme ve bölünme kapasitesi olan bir hücrenin fotosentez yeteneğini elde etmesi, erken biyolojik yaşamın önemli dönüm noktalarından birisidir. Çünkü bu özelliğin kazanılması atmosferik oksijenin

oluşmasına ve daha kompleks aerobik biyokimyasal reaksiyonlara imkan vermiş ve sadece ortamda bulunan çeşitli organik bileşikler yerine karbondioksit ve nitrojenin de yüksek verimle kullanılabilmesini sağlamıştır(1,2).

Daha önce de açıklandığı gibi, kendi sentezine aracılık edebilen, aynı zamanda metabolik reaksiyonlarda etkili olan RNA ya da benzeri yapılı moleküller, ilk hücrelerin yaşamlarını sürdürüebilmeleri açısından yeterli olabilir(2,5). Ayrıca RNA ve proteinlerin sabit metabolik yapılar olarak birlikte geliştikleri de öne sürülmektedir(2). Genel olarak hücreye ait metabolik aktivitelerin ve bunları yürüten efektör moleküllerin, bu aktiviteleri kodlayan genetik verilerin ortaya çıkışı ve aktarılabılır hale gelmesinden daha önce ortaya çıktığı kabul edilmektedir(1,2,5).

Genetik Verilerin Aktarılması :

Tüm hücrelerde metabolik aktivitenin ve hücre bölünmesinin kontrolü ile ilgili genetik veriler, DNA molekülü yardımıyla kodlanmış olarak saklanmaktadır. DNA, efektör özellikli RNA'ya göre genetik verilerin depolanması açısından daha elverişlidir. DNA çoğunlukla çift iplikli olarak bulunmakta ve bu durum molekülün stabilitesini arttırmaktadır. DNA'nın hücre bölünmesi için kopyalanması ve farklı sistemlerle tamir edilmesi, özellikleri nedeniyle daha kolaydır. DNA kalıp alınarak oluşturulan efektör RNA'lar, hem protein sentezi için gereken genetik kodu taşıma hem de kodun deşifre edilmesi ve sentezin katalizi görevlerini proteinlerle birlikte görmektedirler(1). 20 farklı aminosidin 4 farklı nükleotidle kodlanarak protein sentezi esnasında deşifre edilmesi genetik kodu oluşturmaktadır. Bu sistem biyoloji dünyasında rastlanan tek kodlama sistemi olma özelliğini de taşır (3,4).

Günümüzde, RNA'nın ilk hücrelerde proteinler yardımıyla hem metabolik reaksiyonların sürdürülmesi hem de genetik verilerin taşınması işlevlerini gerçekleştirdiği ancak zamanla genetik verilerin saklanması görevinin DNA molekülü tarafından üstlenildiği kabul edilmektedir(1,2). Bu değişimin gerçekleşmesinde; DNA'nın açıklanan yapısal özelliklerinin, artan ve karmaşık hale gelen metabolik aktivitenin bu şekilde kontrol edilmesinin hücelere gelişme yönünde sağladığı avatajlar etkili olmuştur. Böylece hücredeki metabolik aktivite üzerindeki genetik kontrol, günümüze kadar sürecek olan etkisini oluşturmaya başlamıştır. Bu nokta, hücresel varyasyonlar ve farklılaşmaların genetik madde değişimleri şeklinde olmasına olanak sağlamıştır. Genetik çeşitlilik ve farklılaşmalar rekombinasyon, gen amplifikasyonları, delesyon/insersiyonlar ve genetik elemanların çeşitli

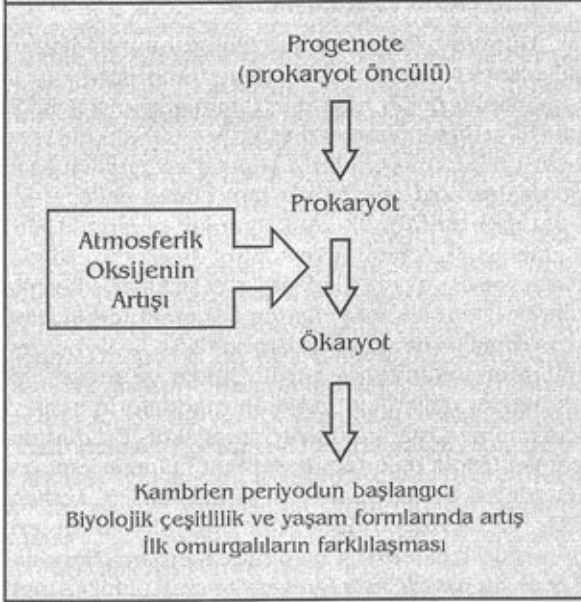
yollarla aktarılması şeklinde meydana gelmeye başlamıştır(2,6).

Hücrelerin Farklılaşması:

Günümüzde prokaryot olarak tanımladığımız hücrelerin prototipi olabilecek ve "progenote" olarak tanımlanan öncül hücrenin tanımladığımız şekilde oluştuğu düşünülmektedir (5) (Şekil 2). Bu hücrede belirli nükleoproteinlerin sentezi ve replikasyonu gerçekleşmekte ve henüz tam olarak gelişmemiş hücresel metabolik reaksiyonlar oluşmaktadır. Metabolik entegrasyon ve kontrol düşük düzeydedir. Mutasyonlar ve genetik değişimler sıklıkla ve belirgin olarak izlenmektedir. Ayrıca hücresel farklılaşma veya özgülük henüz oluşmamıştır(2,5). Bu ve benzeri hücreler yaşamlarını sürdürdükçe ve metabolik aktiviteler geliştikçe, organik maddelerin sentezi için gereken madde ihtiyacı artacaktır. Bu duruma paralel olarak da ortamda serbest bulunan yapı taşı maddeleri de azalmaktadır. Atmosferdeki serbest CO₂ ve N₂'nin kullanılarak organik maddelere dönüştürülebilmesi ile bu ihtiyaç karşılanabilecektir. Ancak bu maddelerin kimyasal olarak oldukça inert olması, metabolik reaksiyonlarda kullanılabilmeleri için enerjiye ihtiyaç duyulması sorununu ortaya çıkarmaktadır(1).

Atmosferik karbondioksitin metabolik olarak kullanılması; güneş ışınlarından elde edilecek enerjiden faydalanılarak karbondioksitin organik maddelere dönüşümünü sağlayan fotosentez reaksiyonlarının gelişmesi ile mümkün olmuştur. Bu reaksiyonda elektron kaynağı olarak H₂S kullanılarak elementer sülfür de üretilmiş olmasına rağmen, daha verimli bir reaksiyona imkan veren H₂O kullanılarak yan ürün olarak atmosfere oksijen salınmaya başlamıştır(1). Bu şekilde de atmosferik oksijen oluşmuştur. Oluşan bu oksijen molekülleri oldukça reaktif moleküller olmaları nedeniyle birçok hücreye toksik özellikte olmalarının yanı sıra, aynı özellikleri nedeniyle yüksek düzeyde enerji üretilebilmesine imkan sağlamaktadır. Böylece atmosferdeki oksijeni kullanabilen hücreler, besin maddelerini daha verimli metabolik yollarla parçalamakta ve daha fazla enerji üretebilir hale gelmektedir. Atmosferik oksijenin miktarı arttıkça buna uyum sağlayamayan bazı zorunlu anaerob metabolizmaya sahip hücreler ortadan kalkmış, bazıları da daha uygun koşullar sunan bölgelerde yaşamaya devam etmiştir. Bu hücrelerin bir kısmının ise, aerobik hücreleri avlayarak yaşamını sürdürdüğü, parazitlik yapar hale geldiği, ya da onlarla birlikte simbiyotik bir hayata adapte olarak ökaryotik hücreleri meydana getirdiği düşünülmektedir(1).

Şekil 2. Hücrelerin farklılaşması ve organizmaların oluşumu



Ökaryotik hücrelerde enerji üretiminden mitokondriler, bitki hücrelerinde fotosentezden ise kloroplastlar sorumludur. Bu organeller çift katlı membranla çevrili, kendi nükleik asitlerine sahip, replikasyonunu gerçekleştirebilen yapılardır(1). Bu

organellerin aerobik solunum veya fotosentez yapabilen ve diğer hücrelerle simbiyotik bir hayat sürdürmüş olan hücrelerden köken aldıkları varsayılmaktadır. Böylece prokaryotik organizmaların yanı sıra; bitki, hayvan ve mantar hücrelerini meydana getirecek ökaryotik hücreler de dünyadaki yaşam savaşlarına başlamışlardır(1).

KAYNAKLAR

1. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson J D. *Molecular Biology of the Cell*. 3rd ed. Garland, New York, 1994
2. Trevors J T. Early assembly of cellular life. *Progress in Biophysics & Molecular Biology*, 81(2003):201-217
3. Trifonov E N, Berezovsky I N. Molecular evolution from abiotic scratch. *FEBS Letters*, 527(2002):1-4
4. Szathmary E. The origin of the genetic code: amino acids as cofactors in an RNA world. *Trends In Genetics*, 1999, 35(6):223-229
5. Woese C. The Universal Ancestor. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1998, 95(12): 6854-6859
6. Arber W. Genetic variation: molecular mechanisms and impact on microbial evolution. *FEMS Microbiology Reviews*. 24(2000):1-7

Subkütan venöz portlar

Dr. Barbaros E. Çil¹, Dr. Ferhun Balkancı²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Radyoloji Anabilim Dalı Uzmanı¹, Profesör²

Venöz portlar uzun dönemli santral venöz kateterler olup diğer santral venöz kateterlerden tümüyle subkütan implante edilmeleri ile farklılık gösterirler. 1982 yılında kullanılmaya başlanan portlar, diğer kateterler gibi vücut dışı komponent içermedikleri için hem enfeksiyonlara karşı daha dirençlidir, hem de hastaların günlük aktivitelerinde sınırlamaya neden olmazlar(1). Bu avantajlar, portların yaygın olarak kullanılmasını sağlamıştır. Port dizaynları ve implantasyon teknikleri; implantasyonun başarısını ve portların fonksiyonel ömürlerini artırmak amacıyla sürekli değişmekte ve gelişmektedir.

Portlar başlıca, üzerinde iğne girişine imkan veren kalın bir silikon septumun olduğu port rezervuarı ve port kateterinden oluşur (Resim 1). Kateter, özel bir kilit mekanizması ile port rezervuarına bağlanır.

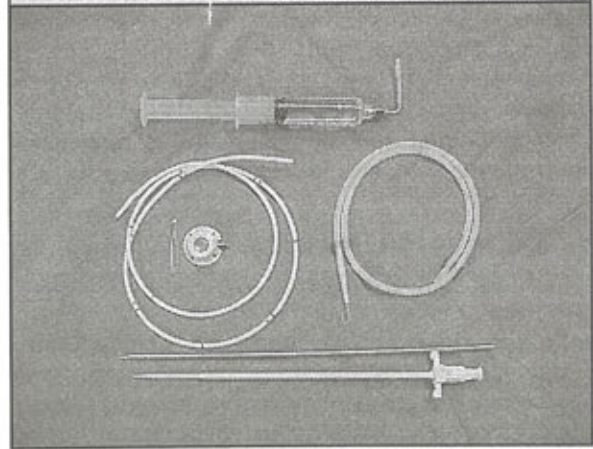
Endikasyonlar

Port takılmasının temel endikasyonu, uzun süreli ve aralıklı tedavi gerektiren hastalıklardır. Port takılması kararını vermeden önce, portların diğer santral venöz kateterlere göre avantajları ve dezavantajları göz önünde bulundurulmalıdır. Portların en önemli dezavantajı maliyetleridir. Port maliyetleri, tünelli kateterlere göre 3-5 kat fazladır. Başlangıçtaki bu yüksek maliyet farkı, uzun dönemde bakım maliyetleri de göz önüne alındığında, azalmaktadır. Tünelli kateterler, sık pansuman değişimi ve kullanılmadıkları dönemlerde heparinli serum fizyolojik (SF) ile günlük yıkama gerektirirler. Portlar pansuman değişimi gerektirmez ve kullanılmadıkları dönemlerde ayda bir kez yıkama yeterli olmaktadır. Sonuç olarak, 5-6 ay sonra, tünelli kateterlerin gerektirdiği bakım maliyeti, başlangıçtaki fiyat farkını dengelemektedir(2). Bu nedenle port implantasyonu, 5 ay veya daha uzun bir tedavi planı

olan hastalarda tercih edilmelidir. Bazen hastanın mesleği ve yaşam tarzı da port implantasyon kararında belirleyici olabilir. Kozmetik özelliklerin önemli olduğu meslek gruplarında çalışan hastalar için, tedavi planı 5 aydan kısa da olsa port implantasyonu gerekebilir. Buna ek olarak, eksternal kateterin çıkma riskinin yüksek olduğu mental problemi olan hastalarda, hiperaktif çocuklarda ve cezaevi mahkumlarında port takılması daha uygun olabilir.

Eğer hastanın klinik problemi aralıklı değil de sürekli kullanım gerektiriyor ise portlar uygun bir tercih değildir. Port iğnesi ile devamlı olarak porta girilmesi enfeksiyon riskini artırmaktadır. Ayrıca günlük aktiviteyi kısıtlamama avantajı da ortadan kalkmaktadır. Bu durumlarda portun, daha basit ve ucuz alternatifleri olan Hickman kateterlere göre bir avantajı kalmamaktadır. Portların temel

Resim 1: Küçük boyutlu bir port (low-profile) setindeki başlıca parçaların görünümü.



endikasyonları, aralıklı ve uzun süreli tedavi gerektiren durumlardır.

Port takılması kararı verildikten sonra ikinci karar verilmesi gereken konu; periferik ya da santral, tek ya da çift lümenli, büyük ya da küçük ne tip bir portun takılacağıdır. Genellikle bu kararı, portu kullanacak servisin ve hastanın ihtiyaçlarını ve hastanın fiziksel özelliklerini göz önünde bulundurarak, portu takacak olan hekim verir. Zayıf hastalarda küçük portlar, şişman hastalarda büyük portlar daha uygundur. Çift lümenli portlar özel olarak gerekmedikçe tercih edilmemelidir. 'İki her zaman birden daha iyidir' anlayışı, santral venöz kateterler için uygun değildir. İkinci bir lümenin eklenmesi, hastaya ek riskler getirmektedir. Yapılan çalışmalarda, enfeksiyon ve tromboz insidansının, çift ya da üç lümenli kateterlerde, tek lümenlilere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir(3,4).

Kontrendikasyonlar

Port implantasyonu için mutlak kontrendikasyon, bakteremi ve dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) durumlarıdır (5). Yeni geçirilmiş sepsis, nötropeni ve hafif koagülopatiler ise relatif kontrendikasyonlardır. Bu durumlarda, kar-zarar hesabı iyi yapılarak karar verilmelidir. INR değerleri normalden yüksek ve trombosit sayısı 50.000'den düşük olan hastalarda, replasman tedavisi ile koagülopati düzeltildikten sonra port takılabilir.

Giriş Veni

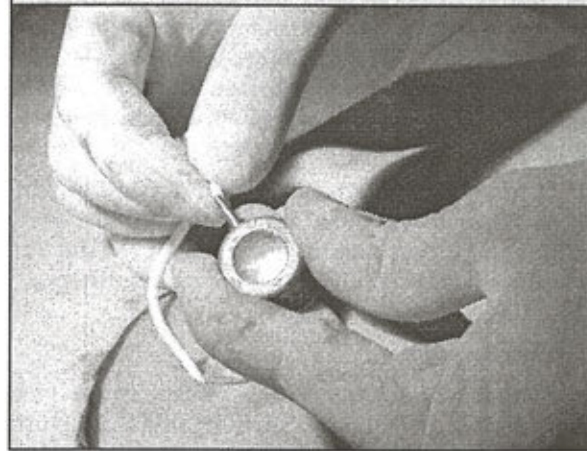
Göğüs bölgesine yerleştirilen portlar için giriş yolları subklavyen ven ve internal jugüler venlerdir. Yapılan çalışmalarla, jugüler venden yerleştirilen kateterlerde santral venöz stenoz ve oklüzyon riskinin, subklavyen ven girişine göre belirgin olarak daha az olduğu gösterilmiştir(6). Bu nedenle ilk tercih edilen yol sağ internal jugüler vendir ve her iki internal jugüler ven tıkalı olmadıkça subklavyen venler kullanılmamalıdır. Ayrıca port takılırken hastalığın tutulum yeri de göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin bir hastada sağda meme kansinomu var ise, muhtemel cerrahi veya radyoterapi alanının dışında kalmak için port karşı tarafa takılmalıdır.

İmplantasyon Tekniği

Port implantasyon işlemi minör bir cerrahi işlem olup vasküler girişimsel radyoloji ünitesinde, anjiyografi masasında yapılmaktadır. İşlem sırasında midazolam ve fentanil ile intravenöz sedasyon uygulandığı için 6 saatlik açlık gerekmektedir. İşlem sırasında cerrahi sterilitenin gerekleri mutlak olarak uygulanır. Cerrahi saha temizliği yapıp hasta uygun şekilde örtüldükten sonra, ultrason kılavuzluğunda,

ufak bir cilt insizyonundan perkütan yolla jugüler vene girilerek kılavuz tel floroskopi kılavuzluğunda inferior vena kavaya yerleştirilir. Daha sonra jugüler ven giriş yeri ile atriyo-kaval bileşke arasındaki mesafe (port kateterinin intravasküler kısmı) kılavuz tel yardımı ile ölçülür. Kılavuz tel üzerinden peel-away sheath superior vena kavaya yerleştirilir. Daha sonra, klavikulanın yaklaşık 3-4 cm inferioruna, klavikulaya paralel olacak şekilde 2-3 cm'lik port cebi insizyonu açılır. İnsizyonun kaudaline doğru, yerleştirilecek portun boyutuna uygun bir subkütan cep, künt diseksiyonla oluşturulur. Port ve kateteri birbirine uygun şekilde bağlanır (Resim 2). Bir trokar vasıtasıyla kateter, port cebinden, boyundaki venotomi insizyonuna doğru ciltaltı tünelden geçirilir. Port cebe yerleştirilip içi serum fizyolojik ile yıkanır ve kateter daha önce kılavuz tel ile ölçülen uzunluğa göre kesilir. Port kateteri peel-away sheath'den ven içine ilerletilip peel-away sheath ikiye bölünerek

Resim 2: Port rezervuarının işlem sırasında katetere bağlanması.



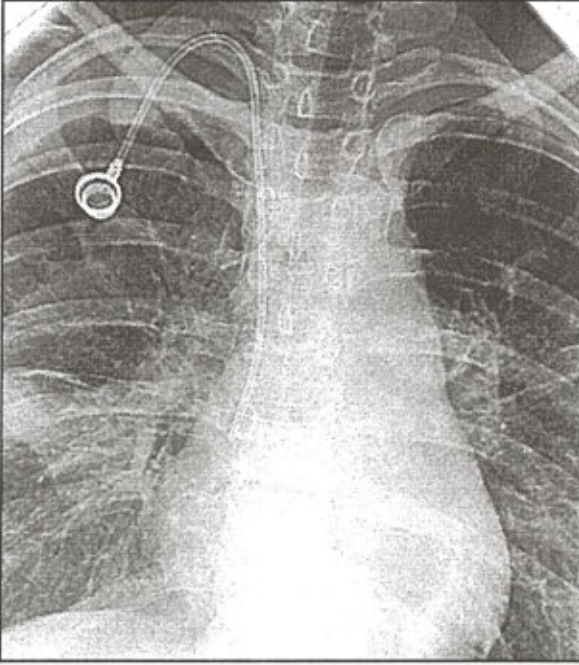
çıkarılır. Daha sonra port rezervuarının toraks üzerindeki konumu, rezervuar-kateter bileşkesinde ve jugüler giriş yerinde olabilecek büküntüler ve kateterin ucunun yerleşimi floroskopi ile kontrol edilir (Resim 3). İdeal olarak, portlar dahil tüm santral venöz kateterler, uçları atriyo-kaval bileşkede ya da sağ atriyumun üst kesiminde olacak şekilde yerleştirilmelidir. Daha sonra Huber iğne ile porta girilip portun çalışıp çalışmadığı kontrol edilir. Rahat kan geliyor ise, port heparinli serum fizyolojik ile yıkanıp port cebi ve boyundaki venotomi insizyonu uygun teknikle kapatılır.

Portun Kullanımı ve Port Bakımı

İdeal şartlarda portun ilk 48 saat içinde kullanılmaması önerilir. Bunun temel nedeni, yeni

dikilmiş olan port insizyonunu manipülasyonlardan korumaktır. Eğer gerekiyor ise, tecrübeli bir hekim ya da hemşire tarafından iğnenin takılması kaydıyla,

Resim 3: İşlem sonrası portun floroskopik kontrolü ve görünümü



portlar işlemten hemen sonra beklemeden de kullanılabilir. Hastalara ilk 5-7 gün boyunca banyo yapmalarını önerilir ve hastalar 1. hafta sonunda insizyon kontrolü için çağılır. İkinci haftanın sonunda insizyonun tamamen iyileştiği kabul edilir ve pansuman kaldırılır.

Portların silikon septumlarından normal iğneler ile giriş yapılmaz. Normal iğneler septumdan her girişlerinde bir parça koparmakta ve kısa süre sonunda septumda kalıcı hasara neden olmaktadır. Bu nedenle, ucu septumdan parça koparmayacak şekilde dizayn edilmiş Huber iğneler kullanılmaktadır. Bu özel iğneler ile bir porta yaklaşık 2000 giriş yapılabilmektedir.

Her kullanımdan sonra portun lümeni, 5-10 ml, 100U/ml'lik heparinli serum fizyolojik ile yıkanmalıdır. Kullanılmadığı zaman portlar, ayda bir kez yine aynı miktarda heparinli serum fizyolojik ile yıkanmaları gerekmektedir.

Komplikasyonlar

Portlarla ilgili komplikasyonlar, implantasyon işlemi ile bağlantılı olarak gelişen erken komplikasyonlar ve geç komplikasyonlar olarak ikiye

ayrılabilir. Erken komplikasyonlar; pnömotoraks, kanama, venöz perforasyon, hava embolisi, port cebi hematomu ve erken enfeksiyonlardır. Geç komplikasyonların başlıcaları ise; geç enfeksiyonlar, kateter migrasyonu, kateterde kırılma, venöz tromboz, fibrin kılıf gelişimi ve portun tıkanmasıdır.

Enfeksiyon: Port enfeksiyonları, görülme zamanına göre ikiye ayrılabilir. Erken enfeksiyonlar, ilk 4 hafta içinde gelişen enfeksiyonlar olup genellikle implantasyon işlemine bağlıdır. İlk 4 haftadan sonra gelişen enfeksiyonlar ise geç enfeksiyon olarak adlandırılır ve genellikle kullanıma bağlıdır. Girişimsel radyolojik tekniklerle yapılan port implantasyonuna bağlı port enfeksiyonunun insidansı yaklaşık %5 olup bu oran cerrahi serilerde görülen enfeksiyon oranları ile aynıdır (7). En sık görülen patojenler Staphylococcus epidermidis ve Staphylococcus aureus'dur (%50-70). Bunları Candida enfeksiyonları takip eder (%10) (7).

Port enfeksiyonları, enfeksiyonun geliştiği yere göre, kateter kolonizasyonu ve port cebi enfeksiyonları olarak ikiye ayrılabilir. Kateter kolonizasyonu, her infüzyon sırasında gelişen bakteremi ve titremeler ile kendini gösterir. Kesin tanı kantitatif kültürler ile konulabilir. Porttan alınan kan örneğinde, periferden alınan kana göre 10 kat fazla koloni sayılması katetere bağlı enfeksiyon tanısını kesinleştirir (8-9). Kateter enfeksiyonlarının tedavisi için ilk önce antibiyotik tedavisi denenmelidir; sonuç alınmaz ise port çıkarılmalıdır. Port cebi enfeksiyonları; port etrafında şişlik, kızamıklık ve hassasiyet ile kendini gösterir. Kateter enfeksiyonundan farklı olarak tek başına antibiyotik tedavisi yeterli değildir ve portun hemen çıkarılmasını gerektirir.

Kaynaklar

1. Niederhuber JE, Ensminger W, Gyves JW, Liepman M, Doan K, Cozzi E. Totally implanted venous and arterial access system to replace external catheters in cancer treatment. Surgery 1982; 92:706-712.
2. McCready D, Broadwater R, Ross M, Pollock R, Ota D, Balch C. A case-control comparison of durability and cost between implanted reservoir and percutaneous catheters in cancer patients. J Surg res 1991; 51:377-381.
3. Early TF, Gregory RT, Wheeler JR, Snyder SO Jr, Gayle RG. Increased infection rate in double lumen versus single lumen Hickman catheters in cancer patients. South Med J 1990; 83:34-36.

4. Reed WP, Newman KA, Wade JC. Choosing an appropriate implantable device for long-term venous access. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25:1383-1391.
5. Kock HJ, Pietsch M, Krause U, Wilke H, Eigler FW. Implantable vascular access systems: experience in 1500 patients with totally implanted central venous port systems. *World J Surg* 1998; 22:12-16.
6. Cimochoowski GE, Worley E, Rytherford WE, et al. Superiority of internal jugular over subclavian access for temporary dialysis. *Nephron* 1990; 54:154-161.
7. Fan CM. Implantable port devices. In: Ray CE Jr (Ed). *Central Venous Access*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; pp: 63-72.
8. Benezra D, Kiehn TE, Golod JW, et al. Prospective study of infections in indwelling central venous catheters using quantitative blood cultures. *Am J Med* 1988; 85:495-598.
9. Weightman NC, Simpson M, Speller CE, et al. Bacteremia related to indwelling central venous catheters: prevention, diagnosis, and treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988; 182:822-824.

DÜZELTME

Dergimizin 2003 yılı, 3. sayısında yer alan "**Klinikte önemli ilaç etkileşimleri**" başlıklı yazıda bulunan basım hatalarını düzeltir, özür dileriz.

DÜZELTME 1: 172. sayfa, ikinci sütun, 24. satır

Yanlış: Artmış plazma konsantrasyonlarında bu ilaçlar EKG'de QT aralığının uzamasına neden olurlar ve bazı hastalarda hayatı tehdit eden ventriküler aritmilere (**tarsade de pointes**) yol açabilirler.

Doğru:

Artmış plazma konsantrasyonlarında bu ilaçlar EKG'de QT aralığının uzamasına neden olurlar ve bazı hastalarda hayatı tehdit eden ventriküler aritmilere (**torsades de pointes**) yol açabilirler.

DÜZELTME 2: 175. sayfa, birinci sütun, 24. satır.

Yanlış:

6.in terapötik kontrolün yok olduğu veya yan tesirlerin meydana geldiği durumlarda, bunu önleme ve uygun davranışı gösterme yeteneği

Doğru:

6. Hastanın terapötik kontrolün yok olduğu veya yan tesirlerin meydana geldiği durumlarda, bunu önleme ve uygun davranışı gösterme yeteneği

Sfingolipit ve glikojen depo hastalıkları tanı laboratuvarı

Dr. H. Asuman Özkara¹, Dr. Gönenç Ciliv²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı, Doçenti¹, Profesörü²

Analizi yapılan enzimler ve hastalıkları:

A) Sfingolipit depo hastalıkları (SDH)

SDH, sfingolipitleri parçalayan lizozomal enzimler ve aktivatör proteinlerindeki bozukluklar sonucu

oluşan lizozomal depo hastalıklarıdır. X'e bağlı resesif geçiş gösteren Fabry hastalığı dışında hepsi otozomal resesif geçerler. Bu hastalıklardan sorumlu enzimlerin Anabilim Dalı'mızda yapılan analizleri ile ilgili bilgiler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. SDH'lerinde eksik enzimler ve analiz bilgileri

Testin adı Hastalığın adı	Gerekli örnek ve miktar		Yöntem ve substratı	Örnek letme şekli ve süresi
	Postnatal	Prenatal		
Total heksozaminidaz Sandhoff	EDTA'lı kan-10 ml, Deri fibroblast hücre kültürü-1 falkon	Koryonik villus- 5 mg, Amniyon hücre kültürü-1 falkon, Kordosentez- 2 ml	Spektrofotometrik, 4-methylumbelliferyl beta-D-glukozaminid (4-MUG)	Soğuk bloklar arasında, 4-8°C de, 24 saat içinde
Heksozaminidaz A Tay-Sachs	EDTA'lı kan-10 ml Deri fibroblast hücre kültürü-1 falkon	Koryonik villus- 5 mg, Amniyon hücre kültürü-1 falkon, Kordosentez- 2 ml	Spektrofotometrik, 4-MUG	Soğuk bloklar arasında, 4-8°C'de, 24 saat içinde
Beta-galaktozidaz GM1 gangliozidoz	EDTA'lı kan- 10 ml Deri fibroblast hücre kültürü-1 falkon	Koryonik villus- 5 mg, Amniyon hücre kültürü-1 falkon	Spektrofotometrik, 4-MU alfa-D galaktozaminid	Soğuk bloklar arasında, 4-8 °C'de, 24 saat içinde
Alfa-galaktozidaz Fabry	EDTA'lı kan- 10 ml Deri fibroblast hücre kültürü-1 falkon	Koryonik villus- 5 mg, Amniyon hücre kültürü-1 falkon	Spektrofotometrik, 4-MU alfa-D galaktozaminid	Soğuk bloklar arasında, 4-8 °C'de, 24 saat içinde
AriSülfataz A Metakromatik lökodistrofi	EDTA'lı kan- 10 ml Deri fibroblast hücre kültürü-1 falkon	Koryonik villus- 5 mg, Amniyon hücre kültürü-1 falkon	Spektrofotometrik, p-nitrokatekol sülfat	Soğuk bloklar arasında, 4-8 °C'de, 24 saat içinde
Glukoserebrozidaz Gaucher	EDTA'lı kan- 10 ml Deri fibroblast hücre kültürü-1 falkon	Koryonik villus- 5 mg, Amniyon hücre kültürü-1 falkon	Spektrofotometrik, 4-MU beta-glukozid	Soğuk bloklar arasında, 4-8 °C'de, 24 saat içinde
Galaktoserebrozidaz Krabbe	EDTA'lı kan- 10 ml Deri fibroblast hücre kültürü-1 falkon	Koryonik villus- 5 mg, Amniyon hücre kültürü-1 falkon	Spektrofotometrik, Trinitrofenilaminolauril galaktoserebrozid	Soğuk bloklar arasında, 4-8 °C'de, 24 saat içinde
Sfingomyelinaz Niemann-Pick	EDTA'lı kan- 10 ml Deri fibroblast hücre kültürü-1 falkon	Koryonik villus- 5 mg, Amniyon hücre kültürü-1 falkon	Spektrofotometrik, 2-hekzadekanoil 4- nitrofenilfosforilkolon	Soğuk bloklar arasında, 4-8 °C'de, 24 saat içinde

B) Glikojen depo hastalıkları (GDH)

GDH, glikojen yıkımında görevli enzimlerin eksiklikleri sonucu oluşurlar. Otozomal resesif geçiş gösterirler. Bu enzimlerden bir tanesi (glukoz 6-fosfataz) başlıca karaciğerde bulunur. Bu nedenle

analizi yapılacak enzime göre gerekli doku farklıdır. Klinik bulgular da buna göre çeşitlenir. Anabilim Dalı'mızda analizi yapılan enzimlerle ilgili bilgiler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. GDH'larının bazı tiplerinde eksik olan enzimler ve analiz bilgileri			
Testin adı Hastalığın adı	Gerekli örnek ve miktarı	Yöntem ve substratı	Örnek iletme şekli ve süresi
Glikojen miktar ölçümü Tüm GDH'lerde	İskelet kası ve karaciğer- 4 - 5 mg lökosit- 10 ml EDTA'lı tüpe alınmış kan	Spektrofotometrik	Kuru buz içinde, Soğuk bloklar arasında 4-8°'de en kısa zamanda
Glukoz 6 fosfataz Tip I- Von- Gierke	Karaciğer 4 - 5 mg	Spektrofotometrik, glukoz 6-fosfat	Kuru buz içinde, en kısa zamanda
Asit maltaz Tip II Pompe	İskelet kası 4 - 5 mg Lökositler - 10 ml EDTA'lı tüpe alınmış kan	Spektrofotometrik, maltoz	Kuru buz içinde, soğuk bloklar arasında 4 - 8°'de en kısa zamanda

İletişim:

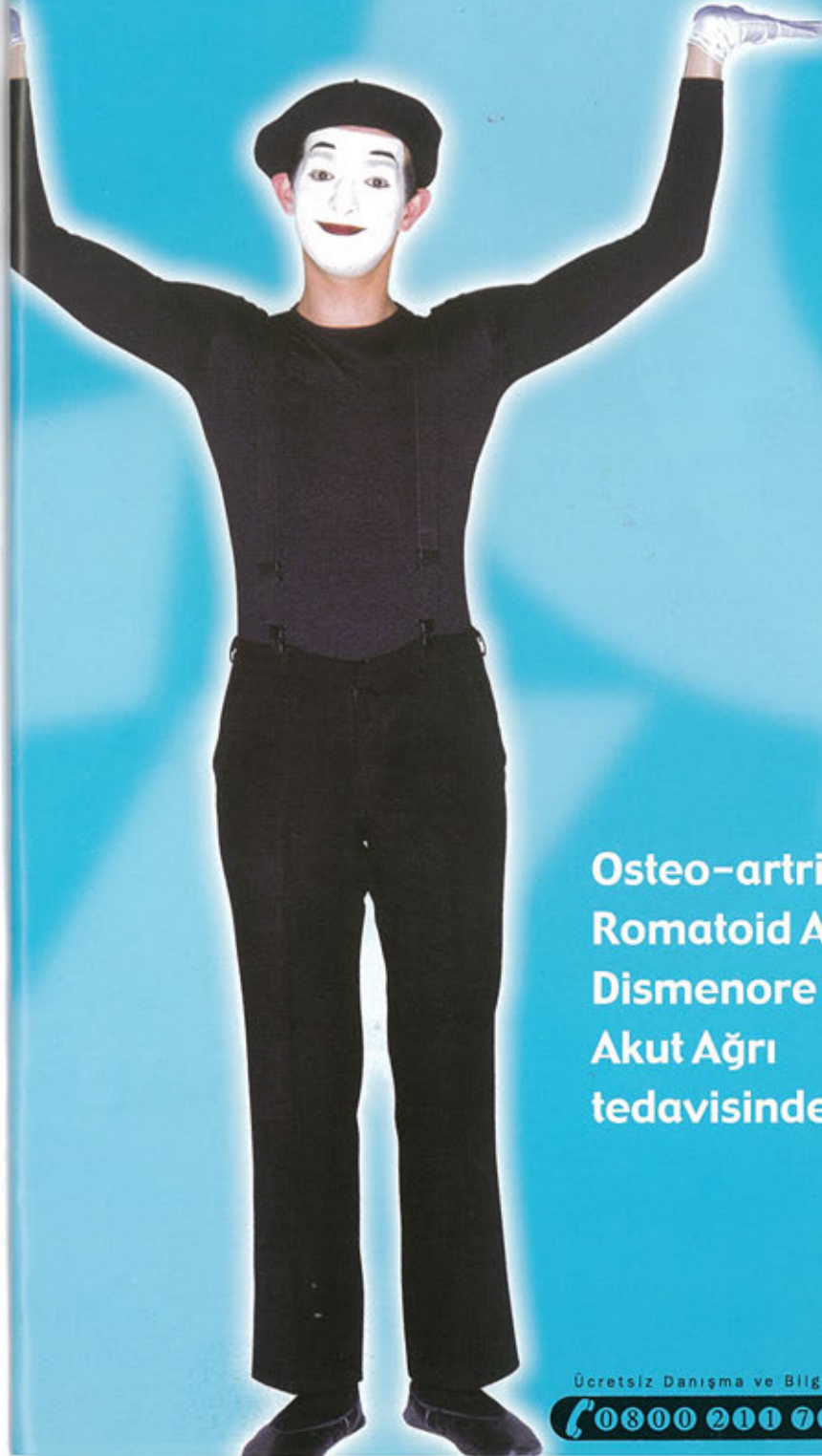
GDH için : Prof. Dr. Gönenc Ciliv
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı 06100 Ankara
e-mail: gciliv@hotmail.com
Tel: 312 324 58 85/120

SDH için : Doç. Dr. H. Asuman Özkara
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı 06100 Ankara
e-mail: ozkara@hacettepe.edu.tr
Tel: 312 324 58 85/118

Ek hareketle, ağrıya son!



Ecrox
Rofekoksib



**Osteo-artrit,
Romatoid Artrit,
Dismenore ve
Akut Ağrı
tedavisinde ...**

Ücretsiz Danışma ve Bilgi Hattı

0800 211 70 67

Ecrox 25 mg tablet/Ecrox 12.5 mg tablet
Her tablette 12.5 veya 25 mg rofekoksib bulunur. Boyar madde: Sarı demir oksit.

Endikasyonları: Osteo-artritin bulgu ve belirtilerinin giderilmesi, erişkinlerde romatoid artritin bulgu ve belirtilerinin giderilmesi, erişkinlerde akut ağrının giderilmesi, primer dismenore tedavisi.

Kontrendikasyonları: Bileşiminde bulunan maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlı olduğu bilinenlerde kontrendikedir. Asetilsalisilik asit ya da diğer non-steroid anti-enflamatuar ilaçları kullandıktan sonra astım, ürtiker ya da alerji benzeri reaksiyon görülen hastalarda kullanılmamalıdır.

Uyarılar/Önlemler: Non-steroid anti-enflamatuar ilaç (NSAE) tedavisi sırasında GIS'de kanama, ülser hatta perforasyon görülebilir. Fatal gastro-intestinal olayların çoğunun yaşlarda ve düşüklerde görüldüğü bildirildiğinden bu gruptaki hastalarda NSAE kullanırken dikkatli olunmalıdır. Öyküsünde iskemik kalp hastalığı bulunan kişilerde rofekoksib kullanılırken dikkatli olunmalıdır. NSAE kullananlarda, karaciğer enzim düzeylerinde yükselmeler görülebilir. Uzun süreli NSAE tedavileri sırasında renal papiller nekroz ve diğer böbrek hastalıkları görülebilir. Böbrek işlevleri bozulmuş olanlar, kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği bulunanlar, diüretik ve ADE inhibitörü ilaç kullananlar ve yaşlarda risk daha yüksektir. Ağır dehidrate hastalarda rofekoksib tedavisine başlarken dikkatli olunmalıdır. Sıvı retansiyonu, hipertansiyon ya da kalp yetmezliği bulunanlarda rofekoksib tedavisine düşük dozlarla başlanmalı ve dikkatli olunmalıdır. Rofekoksib ile tedavi edilen hastalarda kardiyovasküler trombotik olaylar (ani ölüm, miyokard enfarktüsü, stabil olmayan angina, iskemik inme, geçici iskemik atak) görülebilir. Rofekoksib tedavisi uygulanan hastalarda bazen anemi görülebilir. Rofekoksibin 18 yaşından küçük hastalardaki güvenliliği araştırılmamıştır.

Gebelik kategorisi: C
Rofekoksibin insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Yan Etkiler/Advers Etkiler: Osteo-artrit çalışmalarında, rofekoksib tedavisine bağlı olup olmadığının bakılmaksızın, gözlemlendiği bildirilen yan etkiler şunlardır:

Tüm vücut: Karın ağrısı, yorgunluk, baş dönmesi, grip benzeri hastalık, alt ekstremitelerde ödem, ist solunum yolu enfeksiyonu, ateş, sıvı retansiyonu, sıcak basması, alerji, aşırı duyarlılık, iştah değişikliği, uykusuzluk.

Kardiyovasküler sistemi: Hipertansiyon, çarpıntı, taşikardi. **Sindirim sistemi:** Diyare, dispepsi, epigastrik rahatsızlık, gastro-özofajiyal reflü, bulano, konstipasyon, kusma. **Kulak, burun, boğaz:** Sinüzit, boğaz kuruluğu.

Kas-iskelet sistemi: Sirt ağrısı. **Sinir sistemi:** Baş ağrısı. **Solunum sistemi:** Bronşit. **Ürogenital sistemi:** Üner enfeksiyon.

İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimleri: ADE inhibitörleri, Asetilsalisilik asit, Furosemid, Lityum Metocreskat, Rifampisin, Teofilin, Varfarin ile etkileşim söz konusu olabilir.

Kullanım şekli ve dozu: Ecrox, oral yoldan ağrı ya da tok karına kullanılır. Her hastada, mümkün olan en düşük etkili doz kullanılmalıdır. **Osteo-artrit:** Tedaviye günde bir kez 12.5 mg ile başlanması önerilir. Bazı hastalarda dozun günde bir kez 25 mg'a yükseltilmesi ile ek yarar elde edilebilir. Önerilen en yüksek günlük doz 25 mg'dır.

Romatoid artrit: Önerilen doz günde bir kez 25 mg'dır. Önerilen en yüksek günlük doz 25 mg'dır. **Akut ağrı ve primer dismenore:** Önerilen doz günde bir kez 50 mg'dır. Önerilen en yüksek günlük doz 50 mg'dır. Ağrı tedavisinde 5 günden uzun süreli kullanımı araştırılmamıştır. 50 mg'lık dozun kronik kullanımı önerilmez. Yaşlı ve/veya orta karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda tedaviye önerilen en düşük dozla başlanmalıdır. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanıma ilişkin yeterli veri yoktur.

Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz.
Reçete ile satılır.

Ruhsat Sahibi ve Üretim Yeri: Eczacıbaşı İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş. Küçükkanlıçoran 39780 Lüleburgaz

KDV dahil perakende satış fiyatı (Nisan 2003 itibarıyla):

Ecrox 12.5 mg 14 tab 16.050.000 TL

Ecrox 12.5 mg 28 tab 28.890.000 TL

Ecrox 25 mg 14 tab 28.900.000 TL

Ecrox 25 mg 28 tab 56.710.000 TL

Kod No: 2003175-EZ-142-Ecrox10

bi ve Üretim yeri
başı İlaç

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

Büyükdere Cad. Ali Kaya Sokak No: 7 Levent 34394 İstanbul

www.eip.com.tr

Bu basılı malzemenin telif hakları
Eczacıbaşı İlaç Pazarlama'ya aittir.
Başka kişi ve kuruluşlar tarafından aynen
yada değiştirilerek kullanılamaz.

İlaç
Eczacıbaşı

Tamamen kırılmadan,
hastalarınız için önleminizi alın...

Osalen® ile tanışın!



OSALE
Alendronat

FORMÜLÜ: Her tablette 10 mg alendronat serbest aside eşdeğer alendronat monosodyum trihidrat bulunur. **ENDİKASYONLARI:** Osalen® tablet, postmenopozal kadınlarda osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için kullanılır. **KONTRENDİKASYONLARI:** • Özofagus darlıkları ve akalazya gibi özofagus boşalmasının geciktiği özofagus hastalıkları. • En az 30 dakika süreyle oturma ya da ayakta durmayı engelleyen durumlar. • Osalen® tabletin bileşiminde bulunan maddelere aşırı duyarlılık. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Alendronat, üst gastro-intestinal mukozada iritasyona neden olabilir. Alendronat, disfaji, özofagus hastalıkları, gastrit, duodenum iritasyonu, aktif üst gastro-intestinal hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalı, hastalar özofagus iritasyon belirtilerinin görülmesi durumunda derhal doktorlarına haber vermeleri konusunda uyarılmalıdır. Tedaviye başlamadan önce D vitamini eksikliği gibi hastalıklar düzeltilme ve hastanın yeterli miktarda kalsiyum ve D vitamini alınması sağlanmalıdır. Osalen® tabletin, kreatinin klirensinin dakikada 35 ml'nin altında olduğu böbrek yetmezlikli hastalarda önerilmez. Serum kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfat düzeyleri, ağrı durumu ve kırık oranları periyodik olarak izlenmeli; tedavi öncesinde kemik mineral yoğunluğu ölçülmeli ve hormonal durum saptanmalıdır. Birlikte kullanılan hastalarda ölçümler 6-12 ayda bir tekrarlanmalıdır. Gebelik kategorisi: C Emziren annelerde kullanırken dikkatli olunmalıdır. Osalen® tabletin çocuklarda kullanımı araştırılmamıştır. Bazı yaşlı hastaların daha duyarlı göz önüne alınmalıdır. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Yan etkilerin genellikle hafif olduğu ve tedavinin kesilmesini gerektirmediği görülmüştür. Klinik çalışmalarda %1 oranından yüksek ve plasebo grubunda görülen yan etkiler karın ağrısı, dispepsi, konstipasyon, diyare, gaz, özofagus ülseri, disfaji, abdominal distansiyon, kemik, kas ve eklem ağrısı ve baş ağrısıdır. Nadiren deri döküntüsü ve eritem görülmüştür. Osalen® tabletin ortiker ve anjiyoödem dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları, özofajit, özofagus ve orofarenks ülseri, mide ve duodenum ülserine neden olabilir. Serum kalsiyum ve fosfat düzeyinde hafif, asemptomatik ve geçici düşme görülmüştür. **İLAC ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER:** IV ranitidin, alendronatın biyoyararlanımını iki kat artırır. Asetilsalisilik asit içeren ilaçlar üst gastro-intestinal sisteme alt yan etki riskini yükseltebilir. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Sabahları, diğer ilaçlardan, içeceklerden ve gıdalardan en az yarım saat önce, oturur durumdayken ya da ayakta bir bardak su ile alınmalıdır. Özofagus iritasyonu riskini azaltmak için, Osalen® tabletin en az yarım saat geçene ve kahvaltı edilene kadar yatılması gereklidir. Postmenopozal kadınlarda osteoporoz tedavisi için önerilen doz günde bir kez 10 mg'dır. **RUHSAT SAHİBİ VE ÜRETİM YERİ:** Eczacıbaşı İlaç Sanayi A.Ş. Köçükkarşıran 39780 Lüleburgaz Ruhsat tarihi: 23.1.2003 Ruhsat no: 201/82 Reçete ile satılır. Ocak 2003 itibarıyla KDV dahil P5F'si: 47,850,000 TL DAHA GENİŞ BİLGİ İÇİN FİRMAMIZI ZARFI İZİNİ ALMAYI UNUTMAYINIZ.

Ruhsat sahibi ve üretim yeri
**Eczacıbaşı İlaç
Sanayi**

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.
Eczacıbaşı İlaç Pazarlama
Büyükdere Cad. Ali Kaya Sokak No: 7 Levent 34394 İstanbul
Danışma ve Bilgi Hattı: 0800 211 70 67
www.eip.com.tr

Eczacıbaşı

e
ro

acryli
• Hip
ya da
hipok
nda ku
gluk
ni ola
öndet
tablet
ydana
• Olan
Jenöle
ni ve T
BASV

b