



Andreoli and Carpenter's

TÜRKÇE

CECIL ESSENTIALS OF MEDICINE

DOKUZUNCU BASKI

IVOR J. BENJAMIN

ROBERT C. GRIGGS | EDWARD J. WING | J. GREGORY FITZ

ÇEVİRİ EDITÖRÜ: SERHAT ÜNAL



ELSEVIER



GÜNEŞ TIP
KITABEVLERİ



ANDREOLI AND CARPENTER'S

CECIL ESSENTIALS OF MEDICINE

TÜRKÇE

9. BASKI



TÜRKÇE

ANDREOLI AND CARPENTER'S CECIL ESSENTIALS OF MEDICINE

9. BASKI

Baş Editör

Ivor J. Benjamin, MD, FACC, FAHA

*Professor of Medicine, Physiology, Pharmacology and Toxicology, Cell Biology, and Surgery
Director, Cardiovascular Center
Chief, Division of Cardiovascular Medicine
Vice Chair, Translational Research, Department of Medicine
Medical College of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin*

Editörler

Robert C. Griggs, MD, FACP, FAAN

*Professor of Neurology, Pediatrics, Pathology, and Laboratory Medicine
Center for Human Experimental Therapeutics
University of Rochester School of Medicine and Dentistry
Rochester, New York*

Edward J. Wing, MD, FACP, FIDSA

*Professor of Medicine
The Warren Alpert Medical School
Brown University
Providence, Rhode Island*

J. Gregory Fitz, MD

*Executive Vice President for Academic Affairs and Provost
Dean, University of Texas Southwestern Medical School
University of Texas Southwestern Medical Center
Dallas, Texas*

Çeviri Editörü

Dr. Serhat Ünal

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bilim Dalı*



**GÜNEŞ TIP
KİTABEVLERİ**

ELSEVIER

© 2016 Elsevier Limited

Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine (Türkçe)

ISBN: 978-975-277-646-3

Karen J. Marcdante ve Robert M. Kliegman tarafından hazırlanan "Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine"nin bu Türkçe yayını, Elsevier Inc., 1600 John F. Kennedy Blvd, Suite 1800, Philadelphia, PA 19103-2398 ile anlaşmalı olarak yayınlanmıştır.

Tüm hakları saklıdır. 5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri yasası gereği herhangi bir bölümü, resmi veya yazısı, yazarların ve yayıncısının yazılı izni alınmadan tekrarlanamaz, basılamaz, kopyası çıkarılamaz, fotokopisi alınamaz veya kopya anlamı taşıyabilecek elektronik ve mekanik hiçbir işlem yapılamaz.

Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine

Copyright © 2016 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

ISBN: 978-1-4377-1899-7

ELSEVIER

This Turkish edition of the "Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine" by Karen J. Marcdante and Robert M. Kliegman, is published by arrangement with Elsevier Inc., 1600 John F. Kennedy Blvd, Suite 1800, Philadelphia, PA19103-2398

Genel Yayın Yönetmeni: Murat Yılmaz

Genel Yayın Yönetmeni Yardımcısı: Polat Yılmaz

Yayın Danışmanı ve Tıbbi Koordinatör: Dr. Ufuk Akçıl

Dizgi-Düzenleme: İhsan Ağın

Kapak Uyarlama: İhsan Ağın

Baskı: Ayrıntı Basım ve Yayın Matbaacılık Hiz. San. Tic. Ltd. Şti.

İvedik Organize Sanayi Bölgesi 28. Cad. 770 Sok. No: 105-A Ostim/ANKARA

Telefon: (0312) 394 55 90 - 91 - 92 • Faks: (0312) 394 55 94

Sertifika No: 13987

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA

M. Rauf İnan Sokak No:3

06410 Sıhhiye/Ankara

Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92

Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak

No: 7/2 Esentepe/İstanbul

Tel: (0212) 356 87 43

Faks: (0212) 356 87 44

KARTAL ŞUBE

Cevizli Mahallesi Denizer Cad.

No: 19/C Kartal/İstanbul

Tel&Faks: (0216) 546 03 47

www.guneskitabevi.com

www.mea.elsevierhealth.com

Lloyd Hollingsworth (Holly) Smith, Jr., MD Fred Plum , MD (Vefat etti)

Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine adlı kitabın dokuzuncu baskısı daha önceki baskıları gibidir. *Essentials* kitabı fikri esas olarak 1980 yılların ortalarında Holly Smith and by Fred Plum tarafından düşünülmüştür. O dönemde Charles C.J. (Chuck) Carpenter ve ben, sırasıyla *The Cecil Textbook of Medicine for Infectious Diseases* ve *Nephrology* kitapları için editörlük yapmaktaydık.

Holly ve Fred ikimizi sonuçta, yapmaktan mutlu olacağımız, İç Hastalıkları'nın başarılı itici gücü olacak bir maceraya sürüklediler. Temel fikir, İç Hastalıkları'nı tıp öğrencileri, uzmanlık öğrencileri ve tıbbın diğer uygulayıcılarının erişebileceği yoğun fakat kritik özellikte bir formata sokmaktır. *Essentials* adlı kitabın dokuzuncu baskısını Holly ve Fred'e ithaf ederek onlara olan borcu ödemek bir onurdur.

Lloyd H. Smith, Jr., MD



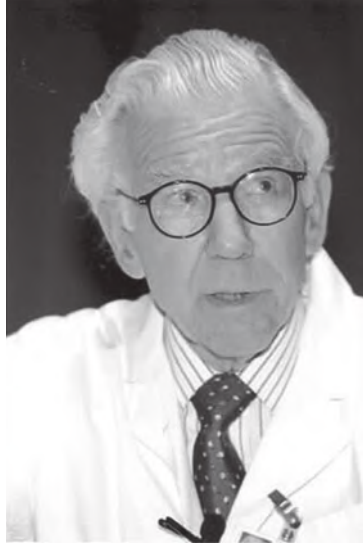
Dr. Smith, herkes tarafından bilinen adıyla Holly Smith tıp camiasının gerçek devlerinden biridir. Tüm enerjisiyle ve kalbiyle çalışan bu Güneyli centilmen Washington ve Lee Üniversitesi'nde eğitim aldı. Buralarda lisan eğitimini en iyi dereceyle 1944'de tamamladı. Buradan, 1948'de Kuzey'e Harvard Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne gitti ve doktor ünvanını üstün başarıyla göstererek aldı.

Massachusetts's Genel Hastanesi'nde iç hastalıkları uzmanlık eğitimini tamamladıktan sonra Silahlı Kuvvetler Tıp Taburu'na katıldı. Kore Savaşı sırasında diğer klinik aktivitelerin yanı sıra epidemik kanamalı ateşten etkilenen askerlerin erken diyaliz almalarını sağladı. Araştırmacılık açısından Holly'nin çalışması moleküler biyolojinin erken dönemlerinin örneği idi. Özellikle, nadir görülen bir genetik hastalık olan orotik asidürüde çift enzim eksikliği vardı. Daha sonra Hibbard Williams ile yaptığı çalışmalar neticesinde primer hiperoksalüri iki belirgin formuna ait enzim defektlerini keşfetti.

Yukarıda anlatılanlara bakarak, Holly'nin klinik tıp ve bilimsel araştırmalarda ne kadar ilerleme sağladığını görebiliriz. Ama belki de iç hastalıkları alanında en güçlü etkisi San Francisco Kaliforniya Üniversitesi'ne iç hastalıkları kürsüsüne başkan olarak kabul edilmesiyle olmuştur ve bu görevde 1964'den 1985'e kadar kalmıştır. Şimdi kendisi aynı üniversitenin emekli tıp profesörü ve dekan yardımcısıdır. Holly'nin SFKÜ İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı olarak katkıları tek kelimeyle göz kamaştırıcıdır. Birleşik Devletler'de öğrencisi olmayan bir fakülteyi ayağa kaldırdı. SFKÜ İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı olarak görevlendirilmesinden sonra Holly, dekan yardımcısı oldu ve bu görevi 1985 ile 2000 yılları arasında yürüttü. Bu görevi sırasında, kendisinin olağan üstü yönetim becerileri SFKÜ'nin daha da büyümesi için büyük bir ivmeye dönüştü.

Bu katkılarından dolayı Holly, bütün İç Hastalıkları Uzmanlık Dernekleri'nin onursal başkanı olarak kabul edildi. Bunlar arasında the American Society for Clinical Investigation (1969), the Association of American Physicians (1975), ve the Association of Professors of Medicine (1978) vardır. the Association of American Physicians'dan George M. Kober ödülü almıştır ve ayrıca the American Academy of Arts and Sciences ve the Institute of Medicine of the National Academy of Sciences üyesidir.

Fred Plum, MD (Vefat etti)



New York Presbiteryan Hastanesi'nde nörolog olarak çalışan ve aynı zamanda Cornell Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde profesör olan Fred Plum, Holly Smith ile birlikte Essentials kitabının iki fikir babasından biridir. Fred, oldukça donanımlı bir birey olup hem temel hem de klinik nöroloji alanlarında sıradışı yetenekleri olan biriydi. Holly ve Fred gibi birbirinden farklı iki kişinin yan yana geldiğini kimse hayal bile edemez. Daha öncede söylediğim gibi Holly klasik Güneyli bir centilmen iken, Fred New Jersey eyaletinin Atlanta kentinde doğup büyümüş ve o kentin büyüleyici fakat talepkar karakteristiklerini taşırdı.

Fred tıbbi ve nörolojiyi New York Hastanesi'nde ve Bellevue Hastanesi'nin nöroloji departmanında okudu. Daha sonra, 1953 ile 1963 yılları arasında sırasıyla Cornell Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde öğretim görevlisi, Washington Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp alanında yardımcı doçent, doçent ve profesör (nöroloji) oldu. 1963 yılında, Fred, Cornell Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Departmanında 31 yıl boyunca sürdüreceği Anne Parrish Titzell Profesörü ve Başkanı oldu. Nöroloji Anabilim Dalı Başkanlığı sonrası, yaptığı önemli çalışmalarından dolayı 1998 yılında Cornell Üniversitesi Weill Tıp Fakültesi'nde üniversite profesörü ünvanı verildi.

Fred, iç hastalıkları ve nörolojinin bütün saygın uzmanlık derneklerinin şeref üyesi olarak kabul edilmiştir. Stockholm Karolinska Enstitüsü dahil en az iki tıp fakültesinden fahri doktora sahibidir.

Fred sadece iyi bir klinisyen değil aynı zamanda sıradışı bir öğretmendi. J. B. Posner ile birlikte yazdıkları Stupor ve Komanın Tanısı adlı temel kitabı alanının köşe taşıdır.

Holly gibi Fred'de 1980'li yılların ortalarında, tıp öğrencileri, uzmanlık öğrencileri, genç uzmanlar ve nöroloji dışındaki çalışan hekimler için yoğun fakat kritik özellikte bir kitap ihtiyacı olduğunu fark etmiştir. Ben şahsen, Essentials kitabının, Fred, Holly Smith, Chuck Carpenter, ve şahsımın da dahil olduğu erken dönemdeki editörler toplantılarını çok iyi hatırlıyorum. Bu tarz farklı dört editörün oduğu pleomorfik bir grupla uğraşırken Fred'in belirgin fleksibilitesi ile birleştirilmiş sıra dışı analitik düşüncüsü açıkça görünmekteydi: bir yanda fleksibilite diğer yanda mükemmellikteki ısrar.

Holly ve Fred, ilk haliyle Cecil Essentials of Medicine şimdiki adıyla ise Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine adlı kitabın gelişimindeki iki ana dinamoydu. Tıp öğrencileri, iç hastalıkları uzmanlık öğrencileri, genç uzmanlar ve iç hastalıkları ile ilgilenen hekimler, Essentials kavramını ortaya çıkardıkları için Holly ve Fred çok şey borçludur. Ve Essentials adlı kitabın diğer editörleri de bizlere iç hastalıkları temel kitabının nasıl oluşturulacağını öğrettikleri için Holly ve Fred'e minnettardır.

Thomas E. Andreoli, MD (Vefat etti)

Ivor J. Benjamin, MD, FACC, FAHA

Baş Editör

Yazarlar

I Moleküler Tıbbi Giriş

Ivor J. Benjamin, MD, FACC, FAHA

Professor of Medicine, Physiology, Pharmacology and Toxicology, Cell Biology, and Surgery, Director, Cardiovascular Center, Chief, Division of Cardiovascular Medicine, Vice Chair, Translational Research, Department of Medicine, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

II Kardiyovasküler Hastalıklar

Yazarlar

Mohamed F. Algahim, MD

Resident, Cardiothoracic Surgery, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

Ivor J. Benjamin, MD, FACC, FAHA

Professor of Medicine, Physiology, Pharmacology and Toxicology, Cell Biology, and Surgery, Director, Cardiovascular Center, Chief, Division of Cardiovascular Medicine, Vice Chair, Translational Research, Department of Medicine, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

Marcie G. Berger, MD

Associate Professor, Director of Electrophysiology, Department of Medicine, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

Michael P. Cinquegrani, MD

Director, Heart and Vascular Service Line, Cardiovascular Medicine, Froedtert and Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

Scott Cohen, MD

Wisconsin Adult Congenital Heart Disease Program (WAtCH), Adult Cardiovascular Medicine and Pediatric Cardiology, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

Michael G. Earing, MD

Director, Wisconsin Adult Congenital Heart Disease Program (WAtCH), Adult Cardiovascular Medicine and Pediatric Cardiology, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

Panayotis Fasseas, MD, FACC

Cardiovascular Medicine, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

Nunzio A. Gaglianella, MD

Assistant Professor, Division of Cardiovascular Medicine, Medical Director, Advanced Heart Failure and Mechanical Circulatory Support, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

James Kleczka, MD

Associate Professor, Department of Medicine, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

Nicole L. Lohr, MD, PhD

Assistant Professor of Medicine, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

Robert B. Love, MD, FACS, FRCS

Professor, Cardiothoracic Surgery, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

Claudius Mahr, DO

Advanced Heart Failure and Transplant Cardiology, Director, Clinical Integration, UW Regional Heart Center; Medical Director, Mechanical Circulatory Support Program, University of Washington Medical Center; Associate Professor of Clinical Medicine and Cardiac Surgery, University of Washington, Seattle, Washington

James A. Roth, MD

Associate Professor, Division of Cardiovascular Medicine, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

Jason C. Rubenstein, MD, FACC

Assistant Professor, Department of Medicine, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

Jennifer L. Strande, MD, PhD

Cardiovascular Medicine, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

Ronald G. Victor, MD

Burns and Allen Professor of Medicine, Director, Hypertension Center, Associate Director, The Heart Institute, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California

Wanpen Vongpatanasin, MD

Norman and Audrey Kaplan Professor of Medicine,
University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas,
Texas

Timothy D. Woods, MD

Internal Medicine–Cardiology, University of Tennessee
Health Science Center, Memphis, Tennessee

III Akciğer - Pulmoner ve Yoğun Bakım Tıbbi

Yazarlar**Jason M. Aliotta, MD**

Assistant Professor of Medicine, Alpert Medical School of
Brown University; Division of Pulmonary, Critical Care,
and Sleep Medicine, Rhode Island Hospital, Providence,
Rhode Island

Rizwan Aziz, MBBS, MRCP UK, MRCPE

Respiratory Registrar, University Hospital Limerick,
Dooradoyle, Limerick, Ireland

Brian Casserly, MD

Assistant Professor of Medicine, Alpert Medical School of
Brown University, Providence, Rhode Island

Lauren M. Catalano, MD

Fellow, Pulmonary Disease and Critical Care Medicine,
Alpert Medical School of Brown University, Providence,
Rhode Island

Eric J. Gartman, MD

Assistant Professor of Medicine, Alpert Medical School of
Brown University, Providence, Rhode Island; Memorial
Hospital of Rhode Island, Pawtucket, Rhode Island

Matthew D. Jankowich, MD

Assistant Professor of Medicine, Alpert Medical School of
Brown University; Staff Physician, Pulmonary and Critical
Care Medicine, Providence VA Medical Center,
Providence, Rhode Island

F. Dennis McCool, MD

Professor of Medicine, Division of Pulmonary and Critical
Care Medicine, Alpert Medical School of Brown
University, Providence, Rhode Island; Memorial Hospital
of Rhode Island, Pawtucket, Rhode Island

Sharon Rounds, MD

Professor of Medicine, Alpert Medical School of Brown
University; Chief, Medical Service, Providence VA
Medical Center, Providence, Rhode Island

Narendran Selvakumar, BSc, MBCh

University of Limerick, Limerick City, Ireland

Jigme M. Sethi, MD, FCCP

Associate Professor of Medicine, Division of Pulmonary and
Critical Care Medicine, Alpert Medical School of Brown
University, Providence, Rhode Island; Memorial Hospital
of Rhode Island, Pawtucket, Rhode Island

IV Preoperatif ve Postoperatif Bakım

Yazarlar**Kim A. Eagle, MD**

Albion Walter Hewlett Professor of Internal Medicine, Chief,
Clinical Cardiovascular Medicine, Director,
Cardiovascular Center, University of Michigan Medical
School, Ann Arbor, Michigan

Prashant Vaishnava, MD

Clinical Lecturer in Medicine–Cardiology, University of
Michigan Cardiovascular Center, Ann Arbor, Michigan

V Böbrek Hastalıkları

Kısım Editörü**Biff F. Palmer, MD**

Professor, Department of Internal Medicine, University of
Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas

Yazarlar**Rajiv Agarwal, MD**

Indiana University School of Medicine, Richard L.
Roudebush Veterans Administration Medical Center,
Indianapolis, Indiana

Jeffrey S. Berns, MD

Professor of Medicine and Pediatrics, Renal, Electrolyte, and
Hypertension Division, Perelman School of Medicine,
University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania

Kerri L. Cavanaugh, MD, MHS

Assistant Professor of Medicine, Division of Nephrology,
Vanderbilt University Medical Center, Nashville,
Tennessee

An De Vriese, MD, PhD

Division of Nephrology, AZ Sint-Jan Brugge Hospital,
Bruges, Belgium

Fernando C. Fervenza, MD, PhD

Professor of Medicine, Division of Nephrology and
Hypertension, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

T. Alp Ikizler, MD

Catherine McLaughlin-Hakim Professor of Medicine,
Division of Nephrology, Vanderbilt University Medical
Center, Nashville, Tennessee

Orson W. Moe, MD

Professor of Medicine, The Charles Pak Distinguished Chair
in Mineral Metabolism, Donald W. Seldin Professorship
in Clinical Investigation, Department of Internal
Medicine, Division of Nephrology, University of Texas
Southwestern Medical Center, Dallas, Texas

Javier A. Neyra, MD

Postdoctoral Fellow, Department of Internal Medicine,
Division of Nephrology, University of Texas Southwestern
Medical Center, Dallas, Texas

Mark A. Perazella

Professor of Medicine, Director, Nephrology Fellowship
Program, Medical Director, Yale Physician Associate
Program, Department of Medicine, Section of
Nephrology, Yale University School of Medicine; Director,
Acute Dialysis Services, Yale–New Haven Hospital, New
Haven, Connecticut

Nilum Rajora, MD

Associate Professor, Department of Internal Medicine,
Division of Nephrology, UT Southwestern Medical
Center, Dallas, Texas

Ramesh Saxena, MD, PhD

Professor, Department of Internal Medicine, Division of
Nephrology, UT Southwestern Medical Center, Dallas,
Texas

Sanjeev Sethi, MD, PhD

Professor of Laboratory Medicine and Pathology, Division of
Anatomic Pathology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

Shani Shastri, MD, MPH, MS

Assistant Professor, Department of Internal Medicine,
Division of Nephrology, UT Southwestern Medical
Center, Dallas, Texas

Jeffrey M. Turner, MD

Assistant Professor of Medicine, Section of Nephrology, Yale
University School of Medicine, New Haven, Connecticut

VI Gastrointestinal Hastalıklar

Kısım Editörü**M. Michael Wolfe, MD**

Charles H. Rammelkamp, Jr. Professor of Medicine, Case
Western Reserve University; Chair, Department of
Medicine, MetroHealth System, Cleveland, Ohio

Yazarlar**Charles M. Bliss, Jr., MD**

Assistant Professor of Medicine, Boston University School of
Medicine; Section of Gastroenterology, Boston Medical
Center, Boston, Massachusetts

Francis A. Farraye, MD, MSc

Professor of Medicine, Boston University School of
Medicine; Clinical Director, Section of Gastroenterology,
Boston Medical Center, Boston, Massachusetts

Ronnie Fass, MD

Professor of Medicine, Case Western Reserve University;
Director, Division of Gastroenterology and Hepatology,
Head, Esophageal, and Swallowing Center, MetroHealth
Medical Center, Cleveland, Ohio

D. Roy Ferguson, MD

Associate Professor of Medicine, Case Western Reserve
University School of Medicine; Director of Endoscopy,
Division of Gastroenterology and Hepatology,
MetroHealth System, Cleveland, Ohio

Christopher S. Huang, MD

Assistant Professor, Internal Medicine, Boston University
School of Medicine, Boston, Massachusetts

David R. Lichtenstein, MD, FACP, AGAF, FASGE

Director of Gastrointestinal Endoscopy, Associate Professor
of Medicine, Boston University School of Medicine,
Boston, Massachusetts

Robert C. Lowe, MD

Associate Professor, Department of Medicine, Boston
University School of Medicine, Boston, Massachusetts

Carla Maradey-Romero, MD

Postdoctoral Fellow, Division of Gastroenterology and
Hepatology, Department of Medicine, MetroHealth
Medical Center, Cleveland, Ohio

John S. Maxwell, MD

Assistant Professor of Medicine, Case Western Reserve
University School of Medicine; Division of
Gastroenterology and Hepatology, MetroHealth System,
Cleveland, Ohio

Hannah L. Miller, MD

Assistant Professor of Medicine, Department of
Gastroenterology, Boston University School of Medicine,
Boston, Massachusetts

Elihu M. Schimmel, MD

Professor of Medicine, Boston University School of
Medicine; Section of Gastroenterology, VA Boston
Healthcare System, Boston, Massachusetts

Sharmeel K. Wasan, MD

Assistant Professor of Medicine, Boston University School of Medicine; Section of Gastroenterology, Boston Medical Center, Boston, Massachusetts

VII Karaciğer ve Biliyer Sistem Hastalıkları**Kısım Editörü****Michael B. Fallon, MD**

Dan and Lillie Sterling Professor of Medicine, Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, The University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, Texas

Yazarlar**Brendan M. McGuire, MD**

Professor of Medicine, Medical Director of Liver Transplantation, Department of Medicine, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama

Klaus Mönkemüller, MD

Professor of Medicine, Director of the Basil I. Hirschowitz Endoscopic Center of Excellence, University of Alabama School of Medicine, Birmingham, Alabama

Helmut Neumann, MD

Faculty of Medicine, Division of Gastroenterology, Hepatology, and Infectious Diseases, Otto-von-Guericke University, Magdeburg, Germany

Jen-Jung Pan, MD, PhD

Assistant Professor of Medicine, Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Department of Internal Medicine, The University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, Texas

Shaheryar A. Siddiqui, MD

Hepatology and Gastroenterology, University of Texas Houston, Houston, Texas

Matthew P. Spinn, MD

Assistant Professor, Department of Internal Medicine, The University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, Texas

VIII Hematolojik Hastalıklar**Yazarlar****Nancy Berliner, MD**

Chief, Division of Hematology, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital; Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Jill Lacy, MD

Associate Professor of Medicine, Yale Cancer Center, Yale University, New Haven, Connecticut

Henry M. Rinder, MD

Professor, Laboratory and Internal Medicine, Hematology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut

Michal G. Rose, MD

Associate Professor of Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut; Director, Cancer Center, VA Connecticut Healthcare System, West Haven, Connecticut

Stuart Seropian, MD

Associate Professor of Medicine, Yale Cancer Center, Yale University, New Haven, Connecticut

Alexa J. Siddon, MD

Assistant Professor, Pathology and Laboratory Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut

Christopher A. Tormey, MD

Assistant Professor of Laboratory Medicine, Lecturer in Molecular Biophysics and Biochemistry, Director, Transfusion Medicine Fellowship, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut

Richard Torres, MD

Attending Hematopathologist, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut

Eunice S. Wang, MD

Associate Professor of Oncology, Department of Medicine, Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, New York

IX Onkolojik Hastalıklar**Kısım Editörü****Alok A. Khorana, MD, FACP**

Professor of Medicine, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine, Case Western Reserve University; Sondra and Stephen Hardis Chair in Oncology Research, Vice Chair (Clinical Services), Director GI Malignancies Program, Taussig Cancer Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio

Yazarlar**Robert Dreicer, MD, MS, FACP, FASCO**

Department of Hematology/Oncology, Taussig Cancer Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio

Bassam Estfan, MD

Assistant Professor, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine, Department of Hematology and Medical Oncology, Taussig Cancer Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio

Jorge Garcia, MD, FACP

Department of Hematology/Oncology, Taussig Cancer Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio

Timothy Gilligan, MD

Department of Hematology/Oncology, Taussig Cancer Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio

Aram F. Hezel, MD

Associate Professor of Medicine, Division of Hematology/Oncology, University of Rochester Medical Center, Rochester, New York

Nicole M. Kuderer, MD

Instructor in Medicine, Division of Hematology, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington

Gary H. Lyman, MD, MPH, FASCO

Co-Director, Hutchinson Institute for Cancer Outcomes Research, Fred Hutchinson Cancer Research Center; Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington

Patrick C. Ma, MD, MSc

Director, Aerodigestive Oncology Translational Research, Translational Hematology and Oncology Research, Staff Physician, Solid Tumor Oncology, Taussig Cancer Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio

Michael J. McNamara, MD

Department of Solid Tumor Oncology, Taussig Cancer Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio

Brian Rini, MD

Department of Hematology/Oncology, Taussig Cancer Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio

Davendra P.S. Sohal, MD, MPH

Assistant Professor of Medicine, Lerner College of Medicine; Director, Clinical Genomics Program, Taussig Cancer Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio

X Endokrin Hastalıklar ve Metabolik Hastalıklar

Yazarlar**Glenn D. Braunstein, MD**

The James R. Klinenberg, MD Professor of Medicine, Vice President for Clinical Innovation, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California

Theodore C. Friedman, MD, PhD

Charles R. Drew University of Medicine and Science, Los Angeles, California

Geetha Gopalakrishnan, MD

Associate Professor of Medicine, The Warren Alpert Medical School at Brown University, Division of Diabetes and Endocrinology, Providence, Rhode Island

Osama Hamdy, MD, PhD

Medical Director, Obesity Clinical Program, Director of Inpatient Diabetes Program, Joslin Diabetes Center; Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Kawaljeet Kaur, MD

Assistant Professor of Medicine, Division of Endocrinology, Metabolism, and Clinical Nutrition, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

Diana Maas, MD

Associate Professor of Medicine, Division of Endocrinology, Metabolism, and Clinical Nutrition, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

Robert J. Smith, MD

Professor of Medicine, The Warren Alpert School of Medicine, Brown University; Research Staff, Ocean State Research Institute, Providence Veterans Administration Medical Center, Providence, Rhode Island

Thomas R. Ziegler, MD

Professor of Medicine, Division of Endocrinology, Metabolism, and Lipids, Emory University School of Medicine; Atlanta Clinical and Translational Science Institute, Emory University Hospital, Atlanta, Georgia

XI Kadın Sağlığı

Yazarlar**Michelle Anvar, MD**

Clinical Assistant Professor of Medicine, Department of Internal Medicine, Alpert Medical School at Brown University, Providence, Rhode Island

Kimberly Babb, MD

Clinical Instructor of Medicine and Pediatrics, Department of Internal Medicine, Alpert Medical School at Brown University, Providence, Rhode Island

Christine Duffy, MD, MPH

Assistant Professor of Medicine, Department of Internal Medicine, Alpert Medical School at Brown University, Providence, Rhode Island

Laura Edmonds, MD

Clinical Assistant Professor of Medicine, Department of Internal Medicine, Alpert Medical School at Brown University, Providence, Rhode Island

Jennifer Jeremiah, MD, FACP

Clinical Associate Professor of Medicine, Department of Internal Medicine, Alpert Medical School at Brown University, Providence, Rhode Island

Kelly McGarry, MD, FACP

Associate Professor of Medicine, Department of Internal Medicine, Alpert Medical School at Brown University, Providence, Rhode Island

XII Erkek Sağlığı**Douglas F. Milam, MD**

Associate Professor, Urologic Surgery, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee

David James Osborn, MD

Walter Reed National Military Medical Center, Bethesda, Maryland

Joseph A. Smith, Jr., MD

Professor and Chairman, Urologic Surgery, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee

XIII Kemik Hastalıkları ve Kemik Mineral Metabolizması**Kısım Editörü****Andrew F. Stewart, MD**

Director, Diabetes, Obesity, and Metabolism Institute; Irene and Dr. Arthur M. Fishberg Professor of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York

Yazarlar**Susan L. Greenspan, MD, FACP**

Professor of Medicine, Director, Osteoporosis Prevention and Treatment Center; Director, Bone Health Program, Magee-Women's Hospital, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania

Steven P. Hodak, MD

Professor of Medicine, Associate Director of Clinical Affairs, Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism, New York University School of Medicine, New York, New York

Mara J. Horwitz, MD

Division of Endocrinology, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania

XIV Kas-İskelet ve Bağ Dokusu Hastalığı**Robyn T. Domsic, MD, MPH**

Assistant Professor, Department of Medicine, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania

Yong Gil Hwang, MD

Assistant Professor, Department of Rheumatology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania

Rayford R. June, MD

Assistant Professor of Medicine, Division of Rheumatology, Penn State College of Medicine, Hershey, Pennsylvania

Amy H. Kao, MD, MPH, MS

Associate Medical Director, Immunology Clinical Development, Cambridge, Massachusetts

C. Kent Kwok, MD

Professor of Medicine and Medical Imaging, The Charles A.L. and Suzanne M. Stephens Chair of Rheumatology, Chief, Division of Rheumatology, University of Arizona, Tucson, Arizona

Kimberly P. Liang, MD

Assistant Professor of Medicine, Division of Rheumatology and Clinical Immunology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania

Douglas W. Lienesch, MD

Assistant Professor of Medicine, Division of Rheumatology and Clinical Immunology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania

Susan Manzi, MD, MPH

Professor of Medicine, Temple University School of Medicine; Chair, Department of Medicine, Lupus Center of Excellence, Allegheny Health Network, Pittsburgh, Pennsylvania

Niveditha Mohan, MBBS

Assistant Professor, Department of Medicine, Division of Rheumatology and Clinical Immunology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania

Larry W. Moreland, MD

Chief, Division of Rheumatology and Clinical Immunology, Margaret J. Miller Endowed Professor of Arthritis Research, Professor of Medicine, Immunology, Clinical, and Translational Science, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania

Ghaith Noaiseh, MD

Assistant Professor of Medicine, Division of Rheumatology and Clinical Immunology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania

XV Enfeksiyon Hastalıları**Yazarlar****Philip A. Chan, MD, MS**

Assistant Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, Brown University, The Miriam Hospital, Providence, Rhode Island

Kimberle Chapin, MD

Director, Department of Pathology, Rhode Island Hospital, Providence, Rhode Island

Cheston B. Cunha, MD

Assistant Professor of Medicine, Infectious Disease Division, Warren Alpert Medical School at Brown University, Providence, Rhode Island

Susan Cu-uvn, MD

Professor of Obstetrics and Gynecology, Professor of Medicine and Professor of Health Services, Policy and Practice, Division of Infectious Diseases, Brown University, Providence, Rhode Island

Staci A. Fischer, MD, FACP, FIDSA

Director, Transplant Infectious Diseases, Rhode Island Hospital; Associate Professor of Medicine, Warren Alpert Medical School at Brown University, Providence, Rhode Island

Timothy P. Flanagan, MD

Professor of Medicine, Brown University, Providence, Rhode Island

Ekta Gupta, MD

Fellow, Infectious Diseases, Warren Alpert Medical School at Brown University, Providence, Rhode Island

Sajeev Handa, MD, SFHM

Director, Division of Hospital Medicine, Rhode Island Hospital; Clinical Assistant Professor of Medicine, Alpert Medical School of Brown University, Providence, Rhode Island

Marjorie A. Janvier, MD

Warren Alpert Medical School at Brown University, Providence, Rhode Island

Erna Milunka Kojic, MD

Associate Professor of Medicine, Division of Infectious Disease, Warren Alpert Medical School at Brown University, Providence, Rhode Island

Awewura Kwara, MD, MPH&TM

Associate Professor, Department of Medicine, Warren Alpert Medical School at Brown University, Providence, Rhode Island

Jerome Larkin, MD

Assistant Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, Warren Alpert Medical School at Brown University, Providence, Rhode Island

John R. Lonks, MD

Associate Professor, Department of Medicine, Warren Alpert Medical School at Brown University, Providence, Rhode Island

Russell J. McCulloh, MD

Assistant Professor, Pediatric and Adult, Infectious Diseases, Children's Mercy Hospital, Kansas City, Missouri

Maria D. Mileno, MD

Associate Professor of Medicine, Infectious Diseases, Warren Alpert Medical School at Brown University; Co-Director, Travel Medicine, Infectious Diseases, The Miriam Hospital, Providence, Rhode Island

Brian T. Montague, DO, MS, MPH

Assistant Professor of Medicine, Warren Alpert Medical School at Brown University, Providence, Rhode Island

Eleftherios Mylonakis, MD, PhD, FIDSA

Professor of Medicine, Infectious Disease Division, Alpert School of Medicine, Brown University, Providence, Rhode Island

Avindra Nath, MD

Chief, Section of Infections of the Nervous System, National Institute of Neurological Diseases and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Steven M. Opal, MD

Professor of Medicine, Infectious Disease Division, Warren Alpert Medical School at Brown University, Providence, Rhode Island; Chief, Infectious Disease Division, Memorial Hospital of Rhode Island, Pawtucket, Rhode Island

Bharat Ramratnam, AB, MD

Associate Professor of Medicine, Laboratory of Retrovirology, Division of Infectious Diseases, The Warren Alpert Medical School at Brown University; Attending Physician, Miriam and Rhode Island Hospitals, Providence, Rhode Island

Aadia I. Rana, MD

Assistant Professor of Medicine, Warren Alpert Medical School at Brown University, Providence, Rhode Island

Rebecca Reece, MD

Division of Infectious Diseases, Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence, Rhode Island

Steven "Shaefer" Spires, MD

Assistant Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, Vanderbilt University School of Medicine; Hospital Epidemiologist, Williamson Medical Center; Medical Director of Infection Control, Antimicrobial Stewardship, VA Tennessee Valley Healthcare System, Nashville, Tennessee

Thomas R. Talbot, MD, MPH

Associate Professor of Medicine and Health Policy, Vanderbilt University School of Medicine; Chief, Hospital Epidemiologist, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee

Joao Tavares, MD

Infectious Disease Specialist, Cape Cod Hospital, Hyannis, Massachusetts

Allan R. Tunkel, MD, PhD

Professor of Medicine, Associate Dean for Medical Education, Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence, Rhode Island

Edward J. Wing, MD, FACP, FIDSA

Professor of Medicine, Warren Alpert Medical School at Brown University, Providence, Rhode Island

XVI Nörolojik Hastalıklar

Yazarlar

Selim R. Benbadis, MD

Professor of Neurology, University of South Florida, Tampa, Florida

Michel J. Berg, MD

Associate Professor of Neurology, University of Rochester Medical Center, Rochester, New York

Kevin M. Biglan, MD, MPH

Associate Chair of Clinical Research, Associate Professor of Neurology, Director, National Parkinson Foundation Center of Excellence; Director, Huntington Disease Society of America Center of Excellence, University of Rochester School of Medicine and Dentistry, Strong Memorial Hospital, Rochester, New York

Bryan J. Bonder, MD

Department of Neurology, University Hospitals Case Medical Center, Cleveland, Ohio

William P. Cheshire, Jr., MD

Professor of Neurology, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida

Mohamad Chmayssani, MD

Clinical Instructor, Department of Neurosurgery, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California

Emma Cifaloni, MD

Professor of Neurology and Pediatrics, Department of Neurology, University of Rochester, Rochester, New York

Timothy J. Counihan, MD, FRCPI

Honorary Senior Clinical Lecturer in Medicine, School of Medicine, National University of Ireland Galway, Galway, Ireland

Anne Haney Cross, MD

Professor of Neurology, Washington University School of Medicine, Saint Louis, Missouri

Mitchell S.V. Elkind, MD, MS

Professor of Neurology and Epidemiology, Fellowships Director, Head, Division of Neurology Clinical Outcomes Research and Population Sciences, Department of Neurology and Sergievsky Center, Columbia University, New York, New York

Robert C. Griggs, MD, FACP, FAAN

Professor of Neurology, Medicine, Pathology and Laboratory Medicine, Pediatrics, Center for Human Experimental Therapeutics, University of Rochester School of Medicine and Dentistry, Rochester, New York

Carlayne E. Jackson, MD

Professor of Neurology, University of Texas Health Science Center, San Antonio, Texas

Kevin A. Kerber, MD, MS

Associate Professor, Department of Neurology, University of Michigan Health System, Ann Arbor, Michigan

Jennifer M. Kwon, MD

Associate Professor, Departments of Neurology and Pediatrics, University of Rochester Medical Center, Rochester, New York

Geoffrey S.F. Ling, MD, PhD

Professor of Neurology, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland; Attending Physician in Neuro Critical Care Medicine, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland

Jeffrey M. Lyness, MD

Senior Associate Dean for Academic Affairs, Professor of Psychiatry and Neurology, University of Rochester School of Medicine and Dentistry, Rochester, New York

Frederick J. Marshall, MD

Associate Professor, Department of Neurology, University of Rochester, Rochester, New York

Eavan McGovern, MD

Department of Neurology, St. Vincent's University Hospital, Dublin, Ireland

Sinéad M. Murphy, MB, MD, FRCPI

Consultant Neurologist, The Adelaide and Meath Hospitals incorporating the National Children's Hospital, Tallaght, Dublin; Senior Lecturer, Department Medicine, Trinity College Dublin, Dublin, Ireland

Lisa R. Rogers, DO

Medical Director, Neuro-oncology Program, Brain Tumor and Neuro-oncology Center, The Neurological Institute, Cleveland, Ohio

Maxwell H. Sims

Halterman Research Lab, Center for Neural Development and Disease, University of Rochester, Rochester, New York

Jeffrey M. Statland, MD

Assistant Professor of Neurology, University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas

Paul M. Vespa, MD, FCCM, FAAN, FNCS

Professor, Departments of Neurology and Neurosurgery, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California

XVII Geriatri**Yazarlar****Harvey Jay Cohen, MD**

Walter Kempner Professor of Medicine and Director, Center for the Study of Aging and Human Development, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina

Mitchell T. Heflin, MD, MHS

Associate Professor, Department of Medicine, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina

XVIII Palyatif Bakım**Yazarlar****Robert G. Holloway, MD, MPH**

Professor of Neurology, Chairman, Department of Neurology, Palliative Care Program, University of Rochester Medical Center, Rochester, New York

Timothy E. Quill, MD

Professor of Medicine, Psychiatry and Medical Humanities, Palliative Care Program, University of Rochester Medical Center, Rochester, New York

XIX Alkol ve Madde Suistimali**Yazarlar****L. David Hillis, MD**

Professor and Chair, Department of Internal Medicine, University of Texas Health Science Center, San Antonio, Texas

Richard A. Lange, MD, MBA

President, Dean, Paul L. Foster School of Medicine, Texas Tech University Health Sciences Center, El Paso, Texas

Çeviriye Katkıda Bulunanlar

Prof. Dr. Öztuğ Adsan

TOBB ETÜ Hastanesi Üroloji Kliniği

Yrd. Doç. Dr. Ayşın Kısabay Ak

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Dr. Sinem Akkasar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Muhammet Yener Akpınar

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği

Dr. Fatih Aktoz

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Taner Akyol

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa
Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Servisi

Doç. Dr. Murat Albayrak

Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Hematoloji Kliniği

Yrd. Doç. Dr. Sebahattin Albayrak

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Efnan Algın

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Şükrü Ali Altan

TOBB ETÜ Hastanesi Üroloji Kliniği

Uzm. Dr. Ege Altan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Doç. Dr. M. Ufuk Aluçlu

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Mustafa Aparcı

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kardiyoloji Servisi

Uzm. Dr. Ceyla Ataç

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nöroloji Kliniği

Dr. Busem Atar

Serbest Hekim
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Uzmanı - Ankara

Prof. Dr. Saime Ay

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Dr. Merve Çağlayan Ayaz

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Fikret Bademkiran

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Melih Başar

Medical Park Göztepe Hastanesi İç Hastalıkları Bölümü

Doç. Dr. Ayşe Batirel

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Doç. Dr. Meltem Baykara

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Onkoloji Kliniği

Doç. Dr. Özlen Bektaş

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Hematoloji Kliniği

Yrd. Doç. Dr. Elif Börekçi

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Ferda Can

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Erişkin Hematoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Tuba Cerrahoğlu Şirin

Şirin Ağrı Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniği

Dr. Murat Çağan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Turgay Çelik

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Kardiyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Ömer Arda Çetinkaya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Yeliz Çetinkol

Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Fatma Çiftçi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Şeyma Çiftçi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Aydın Çiledağ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ghaniya Daar

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Enver Ahmet Demir

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Vahit Demir

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Şebnem Koldaş Doğan

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği Eğitim Görevlisi

Uzm. Dr. Mehmet Doğan

Ankara Mevki Asker Hastanesi
Kardiyoloji Servisi

Uzm. Dr. İlhan Dolaşık

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Turgut Özal Tıp Merkezi Hematoloji Servisi

Doç. Dr. Fazilet Duygu

Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji
Eğitim Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Uzm. Dr. Tolga Düzenli

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa
Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Servisi

Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Ede

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Ayşen Süzen Ekinci

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği

Yrd. Doç. Dr. Zeynep Elmas

İzmir Üniversitesi Medical Park Hastanesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Harun Erdal

Düzce Atatürk Devlet Hastanesi
Gastroenteroloji Kliniği

Uzm. Dr. Hasan Ergenç

Sağlık Bakanlığı Sinop İli Kamu Hastaneler Birliği
Ayancık Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

Uzm. Dr. Serhat Erol

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Anıl Ertürk

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Sezgin Etgül

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Fatma Deniz Evcik

Ankara Güven Hastanesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Yrd. Doç. . Dr. Yavuz Furuncuoğlu

Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi

Yrd. Doç. Dr. Aysun Genç

Ankara Üniversitesi Haymana Meslek Yüksek Okulu
Fizyoterapi Programı

Doç. Dr. Volkan Genç

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Ayla Genç

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Ülkü Nur Göker

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Banu Gülbay

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Ayşe Güler

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Halil Güllüoğlu

İzmir Üniversitesi Medical Park Hastanesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Özge Gümüşay

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Serdar Günalp

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Alper Tuna Güven

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Abdullah Gürel

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Gamze Gürsoy

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Ayşe Işık

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Hematoloji Servisi

Doç. Dr. Zafer Işılak

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa
Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Servisi

Uzm. Dr. Ahmet Çağkan İnkaya

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Gökhan Kabaçam

Özel Güven Hastanesi Gastroenteroloji ve Organ Nakli Kliniği

Yrd. Doç. Dr. Çiğdem Kader

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. İsmail Hakkı Kalkan

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Gastroenteroloji Kliniği

Doç. Dr. Mustafa Kaplan

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa
Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Servisi

Doç. Dr. Mustafa Kara

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Doç. Dr. Muammer Kara

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa
Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Servisi

Uzm. Dr. Melek Karaçam

İzmir Üniversitesi Medical Park Hastanesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Dr. Gizem Karahan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Bedriye Karaman

Bornova Türkan Özlhan Devlet Hastanesi
Nöroloji Kliniği

Prof. Dr. Ejder Kardeşoğlu

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa
Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Servisi

Uzm. Dr. Aslı Gürün Kaya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Onur Keskin

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Elvan Onur Kırımker

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ferah Kızılay

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Nevin Koç İnce

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Kurtuluş Köklü

Sağlık Bakanlığı Ankara Fizik Tedavi Rehabilitasyon
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Yrd. Doç. Dr. Süheyla Kömür

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Ferit Kuşcu

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Uğur Küçük

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa
Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Servisi

Dr. Hanife Küçükyıldız

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Özge Yılmaz Küspeli

İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nöroloji Kliniği

Uzm. Dr. Ümit Yavuz Malkan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hamatoloji Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Serap Mülayim

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Fatih Oğuz Önder

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Mehmet Öz

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Zeynep Tuğba Özdemir

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Semih Özyurt

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Samed Rahatlı

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Musa Salmanoğlu

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa
Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Servisi

Uzm. Dr. Tuğba Sarı

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Ankara

Doç. Dr. Hüseyin Şen

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Anestezi ve Reanimasyon Servisi

Prof. Dr. Elif Şen

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Şebnem Şenol

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Ayçin Tabakoğlu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Alpaslan Tanoğlu

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa
Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Servisi

Uzm. Dr. Zeynep Tanrıverdi

İstanbul Şişli Hamidiye Etfal
Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği

Doç. Dr. Veysel Temizkan

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa
Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp Damar Cerrahi Servisi

Uzm. Dr. Mehmet Tezcan

Gümüşsuyu Asker Hastanesi
Kardiyoloji Servisi

Uzm. Dr. İrem Tiftikçioğlu

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Nöroloji Kliniği

Uzm. Dr. Bülten Tugay

İzmir Urla Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniği

Uzm. Dr. Didem Tunalı

Amerikan Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

Prof. Dr. Birkan Sonel Tur

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Elif Turan

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji Bilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Yaşar Turan

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Alper Uçak

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa
Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp Damar Cerrahi Servisi

Dr. Hasan Hüseyin Uçkan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Doç. Dr. Burak Uz

Ankara

Doç. Dr. Ömer Uz

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa
Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Servisi

Uzm. Dr. Cihat Uzunköprü

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği

Yrd. Doç. Dr. Aslıhan Uzunkulaolu

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Dr. Hakan Yakut

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Doç. Dr. Murat Yalçın

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa
Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Servisi

Prof. Dr. Burcu Yanık

Serbest Hekim
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Uzmanı - Ankara

Yrd. Doç. Dr. Derya Yapar

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Ana Bilim Dalı

Yasemin Yavuz**Dr. İsmail Yaz**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İmmünoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Yusuf Yazgan

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa
Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Servisi

Uzm. Dr. Ahmet Ertürk Yedekci

Girne Asker Hastanesi
Anestezi ve Reanimasyon Bölümü

Uzm. Dr. Gaye Yıldırım

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Tekin Yıldırım

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Önsöz

Bu, *Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine* adlı kitabın dokuzuncu baskısıdır. Essentials IX, önceki baskıları gibi kapsamlı ve içerikçe özlü olmayı amaçlamıştır. Dolayısıyla Essentials IX, tıp öğrencilerinin tüm basamaklardaki kariyerleri için aşırı uzun olmaksızın iç hastalıkları alanında yeterince detaylı ve özetlenmiş güncel bilimsel bir eseri sunar. Büyük bir heyecanla

Tektaş Üniversitesi Dallas Southwestern Tıp Merkezi dekanı ve sorumlusu J. Gregory Fitz'i, MD yeni editörümüze hoş geldin diyoruz.

Essentials IX, üç ana bileşeni devamını sağlamış ve buna dördüncüsünü eklemiştir. İlk olarak, her bir kısmın başında —örneğin böbrek—böbreğin temel biyolojisi hakkında kısa ve yeterli bir özet ve/veya böbrek hastalıklarının temel belirti ve bulgularını sunduk. Kitabın tüm kısımlarında aynı format kullanıldı. İkinci olarak, her bir kısmın ana gövdesi, daha öncede belirtildiği gibi, farklı organ sistemlerinin hastalıkları ile birlikte patofizyolojileri ve tedavileri detaylı biçimde ancak özlü tanımını içerir.

Essentials IX yoğun olarak internete dayanır. Baskı formunun yanı sıra tüm *Essentials IX* internette de yayınlanmıştır. *Essentials IX*'un online versiyonunda oldukça fazla miktarda destekleyici materyal sunar ve bunlar kağıt baskıdaki metnin içinde sayfa kenarlarında değişik uyarı işaretleri ile gösterilmiştir. Bu uyarıcı işaretler hem kağıt baskı kopyasında hem de internet versiyonunda bulunur ve okuyucuyu *Essentials IX*'un online versiyonundaki örnekler, tablolar veya videolara yönlendirir. Bu materyaller modern tıbbın anlaşılması için

gereklidir ancak umut ediyoruz ki, bu açıdan destekleyici materyallerin kitabı belirgin biçimde genişletmeden Essentials IX'u zenginleştirir.

Son olarak, Essentials IX, Lee Goldman, MD, ve Andrew I. Schafer, MD. tarafından editörlüğü yapılan *Goldman-Cecil Medicine* adlı kitabın 25. baskısı ile eş zamanlı olarak basılacaktır. Diğer bir deyişle, öğrenciler, alanında saygı duyulan ve tanınan yazarlar tarafından edisyonuna katkı sunulan ve yazılan, birbirini bütünleyen iki temel kitabın derinliğine ve genişliğine sahip olacaktır. Bu tarz bir entegrasyon ve iş birliğinin, öğrencilerin güncel, kanıta dayalı tanı, tedavi ve pratikleri ile birlikte biyolojideki en son yeniliklere her seviyede ulaşmasına olanak tanıyacağına inanıyoruz.

Daha önceki baskılarda olduğu gibi, oldukça fazla biçimde dört-renkli örnekler yer verdik ve her bir kısım önce editörlerden bir veya diğerleri tarafından gözden geçirilmiş ve en son olarak da baş editör tarafından incelenmiştir.

Elsevier, Inc'den medikal tıp yardımcı editörü James T. Merritt'e, aynı şirketten özellikle içerik geliştirme editörü Taylor Ball'a teşekkür ederiz. Hem Jim Merritt hem de Taylor Ball tüm kalpleriyle Essentials IX'ın dokuzuncu baskısı için çalıştılar. Son olarak bizlerin çok yetenekli sekreterlik çalışanlarından Sn. Deborah Lamontange ve Rachel Trower (Milwaukee), Sn. Patricia Hopkins (Rochester), Ms. Diane DiLolle (Dallas), Sn. Carrie Gridelli ve Sn. Lola Wright'a (Providence) teşekkür ederiz.

Editörler

Çeviri Editörünün Önsözü

Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine dokuzuncu baskı, özellikle tıp öğrencileri ve iç hastalıkları alanında özetlenmiş güncel bilgi ihtiyacı olan hekimler için hazırlanmıştır. 1927 yılından beri güncellenerek hekimlere hizmetini sürdüren ana kaynak kitaplardan biri olma geleneğini devam ettirmektedir. Bu eser dünyada, Goldman-Cecil Medicine adlı kitabın 25. baskısı ile eş zamanlı olarak yayınlanmaktadır. Diğer kapsamlı ana kaynak, ileri okuma için meslektaşlarımıza faydalı olacak kapsamdadır.

Kitabın 9. baskısında; 1200 sayfa, tamamına yakını güncellenmiş ve yenilenmiş bilgi sunmaktadır. İç hastalıkları alanında özet içerik en son bilgiyi verecek şekilde güncellenmiştir. Yüzlerce yeni görsel, tablo ve algoritma eklenmiştir. Daha hızlı ve kalıcı bilgiye ulaşım için tamamen yenilenmiş konu formatı sunulmuş, algoritmaları, tablo ve şekilleriyle bilgiye hızlı ulaşma imkânı sağlanmıştır. Her bölüm kapalı bir organ sistemi veya alanın hastalıklarının kapsamlı şekilde anahtar fizyolojisi ve biyokimyasını açıklar. Grade A seviyesinde kanıta dayalı klinik bilgi sunan içeriğiyle tüm bilgiler, güçlü bir şekilde bilimsel olarak desteklenmiştir. Referansların tamamına yakını güncellenmiştir.

Dahili erişkin hastalıkları konularında dünyada kullanılan en temel kaynaklardan biri olan ve yukarıda belirttiğim şekilde tamamen yenilenerek gözden geçirilmiş olan Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine basımını dilimize kazandırmaktan mutluluk duyuyoruz. Çeviri ekibinde yer alan tüm meslektaşlarımızın üstün gayretleri ve Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği'nin desteği ile bu zor işi sonuçlandırabildik. Kitabın dizgi, mizanpaj çalışmalarını yapan Güneş Tıp Kitabevleri personeli İhsan Ağın'a teşekkürlerimi sunarım.

Sizden gelen geri bildirimlerle bu mükemmel kaynağı mükemmel hale getirmek ana amacımızdır. Mutlaka hatalarımız vardır. Bunların çok önemli olmadığını umuyor, affınıza sığınıyor ve tespit ettiğiniz hataları bizlere bildirmenizi rica ediyoruz.

Hepimize faydalı olması dileğimizle.

Prof. Dr. Serhat Ünal

İçindekiler

I Moleküler Tıbbı Giriş

Kısım Çeviri Editörü: Dr. Yasemin Yavuz

1 İnsan Hastalıklarının Moleküler Temeli 2

Ivor J. Benjamin

Çeviri: Dr. Yasemin Yavuz

II Kardiyovasküler Hastalıklar

Kısım Çeviri Editörü: Dr. Ejder Kardeşoğlu

2 Normal Kalp ve Kan Damarlarının Yapı ve Fonksiyonları 16

Nicole L. Lohr ve Ivor J. Benjamin

Çeviri: Dr. Mehmet Doğan,

Dr. Ejder Kardeşoğlu

3 Kardiyovasküler Hastalığı Olan Bireyin Değerlendirilmesi 22

James Kleczka ve Ivor J. Benjamin

Çeviri: Dr. Turgay Çelik

4 Kardiyovasküler Hastalığı Olan Bireylerde Tanısal Testler ve Prosedürler 37

Ivor J. Benjamin

Çeviri: Dr. Mehmet Doğan

5 Kalp Yetmezliği ve Kardiyomiyopati 55

Nunzio A. Gaglianella, Claudius Mahr ve

Ivor J. Benjamin

Çeviri: Dr. Mustafa Aparcı

6 Konjenital Kalp Hastalıkları 67

Scott Cohen ve Michael G. Earing

Çeviri: Dr. Mustafa Aparcı

7 Valvüler Kalp Hastalıkları 76

Timothy D. Woods

Çeviri: Dr. Zafer Işılak

8 Koroner Kalp Hastalığı 87

Michael P. Cinquegrani

Çeviri: Dr. Uğur Küçük

9 Kardiyak Aritmiler 110

Marcie G. Berger, Jason C. Rubenstein

ve James A. Roth

Çeviri: Dr. Mehmet Tezcan

Dr. Ömer Uz

10 Perikardiyal ve Miyokardiyal Hastalıklar 136

Jennifer L. Strande, Panayotis Fasseas ve

Ivor J. Benjamin

Çeviri: Dr. Murat Yalçın

11 Diğer Kardiyak Konular 145

Mohamed F. Algahim, Robert B. Love ve

Ivor J. Benjamin

Çeviri: Dr. Alper Uçak,

Dr. Veysel Temizkan

12 Vasküler Hastalıklar ve Hipertansiyon 159

Wanpen Vongpatanasin ve Ronald G. Victor

Çeviri: Dr. Mehmet Doğan

III Akciğer - Pulmoner ve Yoğun Bakım Tıbbı

Kısım Çeviri Editörü: Dr. Banu Gülbay

13 Sağlıkta ve Hastalıkta Akciğer 182

Sharon Rounds ve Matthew D. Jankowich

Çeviri: Dr. Aslı Gürün Kaya

14 Solunum Hastalığı Olan Hastalara Genel Yaklaşım 185

Rizwan Aziz ve Brian Casserly

Çeviri: Dr. Sinem Akkasar

15 Akciğerlerin Yapı ve Fonksiyonunun Değerlendirilmesi 190

Jigme M. Sethi ve F. Dennis McCool

Çeviri: Dr. Aslı Gürün Kaya

16 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı 207

Matthew D. Jankowich

Çeviri: Dr. Fatma Çiftçi

17 İnterstisyel Akciğer Hastalıkları 222

Matthew D. Jankowich

Çeviri: Dr. Fatma Çiftçi

18 Pulmoner Damar Hastalıkları 240

Sharon Rounds ve Matthew D. Jankowich

Çeviri: Dr. Serhat Erol

19 Solunum Kontrol Bozuklukları 245

Sharon Rounds ve Matthew D. Jankowich

Çeviri: Dr. Serhat Erol

20 Plevra, Mediasten ve Göğüs Duvarı Hastalıkları 248

Eric J. Gartman ve F. Dennis McCool
Çeviri: Dr. Banu Gülbay

21 Akciğerin Enfeksiyon Hastalıkları 254

Narendran Selvakumar, Brian Casserly ve Sharon Rounds
Çeviri: Dr. Elif Şen

22 Yoğun Bakım Tıbbında Temeller 259

Narendran Selvakumar, Brian Casserly ve Sharon Rounds
Çeviri: Dr. Aydın Çiledağ

23 Akciğerin Neoplastik Hastalıkları 266

Lauren M. Catalano ve Jason M. Aliotta
Çeviri: Dr. Elif Şen

IV Preoperatif ve Postoperatif Bakım

*Kısım Çeviri Editörü: Dr. Ahmet Ertürk Yedekci,
Dr. Hüseyin Şen*

24 Preoperatif ve Postoperatif Bakım 272

Prashant Vaishnava ve Kim A. Eagle
Çeviri: Dr. Ahmet Ertürk Yedekci ve Dr. Hüseyin Şen

V Böbrek Hastalıkları

*Kısım Çeviri Editörleri: Dr. Tekin Yıldırım,
Dr. Hüseyin Ede*

25 Böbrek Yapısı ve İşlevi 282

Orson W. Moe ve Javier A. Neyra
Çeviri: Dr. Mehmet Öz,
Dr. Enver Ahmet Demir

26 Böbrek Hastalığı Olan Hastaya Yaklaşım 289

Rajiv Agarwal
Çeviri: Dr. Elif Börekçi

27 Sıvı ve Elektrolit Bozuklukları 299

Biff F. Palmer
Çeviri: Dr. Hakan Yakut, Dr. Mustafa Kara

28 Glomerüler Hastalıklar 314

Sanjeev Sethi, An De Vriese ve Fernando C. Fervenza
Çeviri: Dr. Enver Ahmet Demir
Dr. Mehmet Öz

29 Böbreğin Majör Non-glomerüler Hastalıkları 329

Nilum Rajora, Shani Shastri ve Ramesh Saxena
Çeviri: Dr. Zeynep Tuğba Özdemir

30 Böbreğin Vasküler Hastalıkları 341

Jeffrey S. Berns
Çeviri: Dr. Hüseyin Ede
Dr. Vahit Demir

31 Akut Böbrek Hasarı 352

Mark A. Perazella ve Jeffrey M. Turner
Çeviri: Dr. Tekin Yıldırım

32 Kronik Böbrek Hastalığı 363

Kerri L. Cavanaugh ve T. Alp İkizler
Çeviri: Dr. Tekin Yıldırım

VI Gastrointestinal Hastalıklar

Kısım Çeviri Editörü: Dr. Gökhan Kabaçam

33 Sindirim Sistemi Rahatsızlıklarının Yaygın Klinik Belirtileri 372

M. Michael Wolfe
Çeviri: Dr. Ege Altan

A. Karın Ağrısı 372

Charles M. Bliss, Jr. ve M. Michael Wolfe
Çeviri: Dr. Ege Altan

B. Gastrointestinal Kanama 375

D. Roy Ferguson ve M. Michael Wolfe
Çeviri: Dr. Ege Altan

C. Malabsorbsiyon 378

Sharmeel K. Wasan, Elihu M. Schimmel ve M. Michael Wolfe
Çeviri: Dr. Ege Altan

D. İshal 384

John S. Maxwell ve M. Michael Wolfe
Çeviri: Dr. Ege Altan

34 Endoskopi ve Görüntüleme Yöntemleri 389

Christopher S. Huang ve M. Michael Wolfe
Çeviri: Dr. Semih Özyurt,
Dr. Fatih Oğuz Önder

35 Özofagus Hastalıkları 396

Carla Maradey-Romero, Ronnie Fass ve M. Michael Wolfe
Çeviri: Dr. Gökhan Kabaçam

36 Duodenum ve Mide Hastalıkları 402

Robert C. Lowe ve M. Michael Wolfe
Çeviri: Dr. Onur Keskin

37 İnflamatuvar Bağışrak Hastalıkları 417

Hannah L. Miller ve Francis A. Farraye
Çeviri: Dr. Muhammet Yener Akpınar
Dr. İsmail Hakkı Kalkan

38 Pankreas Hastalıkları 425

David R. Lichtenstein
Çeviri: Dr. Harun Erdal

VII Karaciğer ve Biliyer Sistem Hastalıkları

Kısım Çeviri Editörü: Dr. Muammer Kara

39 Karaciğer Hastalığında Laboratuvar Testleri 440

Shaheryar A. Siddiqui ve Michael B. Fallon
Çeviri: Dr. Yusuf Yazgan, Dr. Taner Akyol

40 Sarılık 444

Klaus Mönkemüller, Helmut Neumann ve Michael B. Fallon
Çeviri: Dr. Mustafa Kaplan,
Dr. Alpaslan Tanoğlu

41 Akut ve Kronik Hepatit 449

Jen-Jung Pan ve Michael B. Fallon
Çeviri: Dr. Alpaslan Tanoğlu
Dr. Mustafa Kaplan

42 Akut Karaciğer Yetmezliği 456

Brendan M. McGuire ve Michael B. Fallon
Çeviri: Dr. Muammer Kara,
Dr. Tolga Düzenli

43 Karaciğer Sirozu ve Komplasyonları 458

Shaheryar A. Siddiqui ve Michael B. Fallon
Çeviri: Dr. Muammer Kara,
Dr. Tolga Düzenli

44 Safra Kesesi ve Safra Yolları Bozuklukları 469

Matthew P. Spinn ve Michael B. Fallon
Çeviri: Dr. Taner Akyol,
Dr. Yusuf Yazgan

VIII Hematolojik Hastalıklar

Kısım Çeviri Editörü: Dr. Burak Uz

45 Hematopoez ve Hematopoetik Yetmezlik 478

Eunice S. Wang ve Nancy Berliner
Çeviri: Dr. Alper Tuna Güven, Dr. Sezgin Etgül

46 Hematopoetik Kök Hücrenin Klonal Hastalıkları 489

Eunice S. Wang ve Nancy Berliner
Çeviri: Dr. Ayşe Işık

47 Kırmızı Kan Hücrelerinin Bozuklukları 502

Michal G. Rose ve Nancy Berliner
Çeviri: Dr. Ümit Yavuz Malkan

48 Nötrofillerin Klinik Bozuklukları 515

Michal G. Rose ve Nancy Berliner
Çeviri: Dr. Burak Uz

49 Lenfosit Bozuklukları 520

Jill Lacy and Stuart Seropian
Çeviri: Dr. Murat Albayrak

50 Normal Hemostaz 534

Alexa J. Siddon, Henry M. Rinder ve Christopher A. Tormey
Çeviri: Dr. İlhan Dolaşık, Dr. Burak Uz

51 Hemostaz Hastalıkları: Kanama 544

Christopher A. Tormey ve Henry M. Rinder
Çeviri: Dr. Özlen Bektaş

52 Hemostaz Hastalıkları: Tromboz 564

Richard Torres ve Henry M. Rinder
Çeviri: Dr. Ferda Can

IX Onkolojik Hastalıklar

Kısım Çeviri Editörü: Dr. Meltem Baykara

53 Kanseri Biyolojisi 576

Aram F. Hezel
Çeviri: Dr. Didem Tunalı

54 Kanseri Epidemiyolojisi 579

Gary H. Lyman ve Nicole M. Kuderer
Çeviri: Dr. Hasan Ergenç

55 Kanseri Tedavisinin Prensipleri 585

Davendra P.S. Sohal ve Alok A. Khorana
Çeviri: Dr. Özge Gümüşay

56 Akciğer Kanseri 592

Patrick C. Ma
Çeviri: Dr. Efnan Algın

57 Gastrointestinal Kanseri 598

Davendra P.S. Sohal ve Alok A. Khorana
Çeviri: Dr. Samed Rahatlı

58 Genitoüriner Kanserler 604

Robert Dreicer, Jorge Garcia, Timothy Gilligan
ve Brian Rini
Çeviri: Dr. Samed Rahatlı

59 Meme Kanseri 610

Nicole M. Kuderer ve Gary H. Lyman
Çeviri: Dr. Efnan Algin

60 Diğer Solid Tümörler 613

Michael J. McNamara
Çeviri: Dr. Didem Tunalı

**61 Kanser ve Kanser Tedavi
Komplikasyonları 618**

Bassam Estfan ve Alok A. Khorana
Çeviri: Dr. Hasan Ergenç

**X Endokrin Hastalıklar ve Metabolik
Hastalıklar**

*Kısım Çeviri Editörleri: Dr. Elif Turan,
Dr. Hüseyin Ede*

62 Hipotalamik-Pituiter Aks 624

Kawaljeet Kaur ve Diana Maas
Çeviri: Dr. Hüseyin Ede,
Dr. Ghaniya Daar

63 Tiroid Bezi 633

Theodore C. Friedman
Çeviri: Dr. Elif Turan

64 Adrenal Bez 642

Theodore C. Friedman
Çeviri: Dr. Elif Turan

65 Erkek Üreme Endokrinolojisi 652

Glenn D. Braunstein
Çeviri: Dr. Abdullah Gürel
Dr. Sebahattin Albayrak

66 Diabetes Mellitus, Hipoglisemi 657

Robert J. Smith
Çeviri: Dr. Ghaniya Daar
Dr. Hüseyin Ede

67 Obezite 675

Osama Hamdy
Çeviri: Dr. Yaşar Turan

**68 Hastanede Yatan Erişkinlerde
Malnütrasyon, Besin
Değerlendirmesi ve Nutrisyonel
Destek 683**

Thomas R. Ziegler
Çeviri: Dr. Ayla Gençler,
Dr. Mustafa Kara

69 Lipid Metabolizması**Bozuklukları 689**

Geetha Gopalakrishnan ve Robert J. Smith
Çeviri: Dr. Vahit Demir
Dr. Hüseyin Ede

XI Kadın Sağlığı

Kısım Çeviri Editörü: Dr. Serdar Günalp

70 Kadın Sağlığı Konuları 698

Kelly McGarry, Kimberly Babb, Laura Edmonds,
Christine Duffy, Michelle Anvar ve
Jennifer Jeremiah
Çeviri: Dr. Hasan Hüseyin Uçkan,
Dr. Anıl Ertürk,
Dr. Murat Çağan,
Dr. Fatih Aktoz ve
Dr. Serdar Günalp

XII Erkek Sağlığı

*Kısım Çeviri Editörleri: Dr. Şükrü Ali Altan,
Dr. Öztuğ Adsan*

71 Erkek Sağlığı Bölümü 714

David James Osborn, Douglas F. Milam ve
Joseph A. Smith, Jr.
Çeviri: Dr. Şükrü Ali Altan,
Dr. Öztuğ Adsan

**XIII Kemik Hastalıkları ve Kemik
Mineral Metabolizması**

Kısım Çeviri Editörü: Dr. Aysun Genç

**72 Kemik Normal Fizyolojisi ve
Mineral Homeostazi 732**

Andrew F. Stewart
Çeviri: Dr. Busem Atar,
Dr. Burcu Yanık

**73 Serum Minerallerindeki
Bozukluklar 741**

Steven P. Hodak ve Andrew F. Stewart
Çeviri: Dr. Elvan Onur Kırımker
Dr. Volkan Genç

74 Metabolik Kemik Hastalıkları 750

Mara J. Horwitz ve Andrew F. Stewart
Çeviri: Dr. Şebnem Koldaş Doğan

75 Osteoporoz 757

Susan L. Greenspan
Çeviri: Dr. Aysun Genç

XIV Kas-İskelet ve Bağ Dokusu Hastalığı*Kısım Çeviri Editörü: Dr. Aysun Genç***76 Romatolojik Olguya Yaklaşım 766**

Niveditha Mohan

*Çeviri: Dr. Aysun Genç***77 Romatoid Artrit 770**

Rayford R. June ve Larry W. Moreland

*Çeviri: Dr. Fatma Deniz Evcik***78 Spondiloartritler 775**

Douglas W. Lienesch

*Çeviri: Dr. Saime Ay,**Dr. Aslıhan Uzunkulaoğlu***79 Sistemik Lupus Eritematozus 780**

Amy H. Kao ve Susan Manzi

*Çeviri: Dr. Burcu Yanık***80 Sistemik Skleroz 787**

Robyn T. Domsic

*Çeviri: Dr. Saime Ay,**Dr. Aslıhan Uzunkulaoğlu***81 Sistemik Vaskülit 793**

Kimberly P. Liang

*Çeviri: Dr. Ömer Arda Çetinkaya**Dr. Volkan Genç***82 Kristal Artropatileri 799**

Ghaith Noaiseh

*Çeviri: Dr. Kurtuluş Köklü***83 Osteoartrit 805**

C. Kent Kwok

*Çeviri: Dr. Birkan Sonel Tur***84 Nonartiküler Yumuşak Doku Bozuklukları 809**

Niveditha Mohan

*Çeviri: Dr. Aysun Genç***85 Sistemik Hastalıkların Romatizmal Bulguları; Sjögren Sendromu 813**

Yong Gil Hwang

*Çeviri: Dr. Şebnem Koldaş Doğan***XV Enfeksiyon Hastalıkları***Kısım Çeviri Editörleri: Dr. Nevin Koç,**Dr. Çiğdem Kader***86 Enfeksiyonlara Karşı Savunma Mekanizmaları 822**

Bharat Ramratnam ve Edward J. Wing

*Çeviri: Dr. İsmail Yaz, Dr. Ahmet Çağkan İnkaya***87 Enfeksiyon Hastalıklarının Laboratuvar Tanısı 830**

Kimberle Chapin

*Çeviri: Dr. Yeliz Çetinkol***88 Ateş ve Ateşle Seyreden Sendromlar 835**

Ekta Gupta ve Maria D. Mileno

*Çeviri: Dr. Ülkü Nur Göker,**Dr. Ahmet Çağkan İnkaya***89 Bakteriyemi ve Sepsis 846**

Russell J. McCulloh ve Steven M. Opal

*Çeviri: Dr. Derya Yapar***90 Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları 853**

Allan R. Tunkel, Marjorie A. Janvier ve

Avindra Nath

*Çeviri: Dr. Ayşe Batirel***91 Baş ve Boyun Enfeksiyonları 867**

Edward J. Wing

*Çeviri: Dr. Ferit Kuşcu***92 Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları 872**

John R. Lons

*Çeviri: Dr. Nevin Koç İnce***93 Kalp ve Damar Enfeksiyonları 877**

Cheston B. Cunha ve Eleftherios Mylonakis

*Çeviri: Dr. Süheyla Kömür***94 Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları 884**

Sajeev Handa

*Çeviri: Dr. Ayşe Batirel***95 İntraabdominal Enfeksiyonlar 891**

Edward J. Wing

*Çeviri: Dr. Fazilet Duygu***96 İnfeksiyöz Diyare 899**

Awewura Kwara

*Çeviri: Dr. Nevin Koç İnce***97 Kemik ve Eklemleri İçeren Enfeksiyonlar 905**

Jerome Larkin

*Çeviri: Dr. Çiğdem Kader***98 İdrar Yolu Enfeksiyonları 909**

Joao Travares and Steven M. Opal

Çeviri: Dr. Çiğdem Kader

- 99 Sağlık Bakımı – İlişkili Enfeksiyonlar 912**
Steven "Shafer" Spires ve Thomas R. Talbot
Çeviri: Dr. Şebnem Şenol
- 100 Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar 918**
Philip A. Chan ve Susan Cu-uvın
Çeviri: Dr. Merve Çağlayan Ayaz,
Dr. Ahmet Çağkan İnkaya
- 101 İnsan İmmün Yetmezlik Virüs Enfeksiyonu ve Akkiz İmmün Yetmezlik Sendromu 927**
Brian T. Montague, Aadia I. Rana, Edward J. Wing,
ve Timothy P. Flanigan
Çeviri: Dr. Gamze Gürsoy,
Dr. Ahmet Çağkan İnkaya
- 102 İmmün Yetmezlikli Konak Enfeksiyonları 943**
Staci A. Fischer
Çeviri: Dr. Gizem Karahan
Dr. Ahmet Çağkan İnkaya
- 103 Seyahat Edenlerde Görülen Enfeksiyon Hastalıkları; Protozoa ve Helminth Enfeksiyonları 951**
Rebecca Reece, Aadia I. Rana ve
Erna Milunka Kojic
Çeviri: Dr. Tuğba Sarı
- XVI Nörolojik Hastalıklar**
*Kısım Çeviri Editörleri: Dr. Ayşe Güler,
Dr. Fikret Bademkiran*
- 104 Hastanın Nörolojik Açıdan Değerlendirilmesi 960**
Frederick J. Marshall
Çeviri: Dr. Hanife Küçükıyıldız,
Dr. Ayşe Güler
- 105 Bilinç Bozuklukları 965**
Mohamad Chmayssani ve Paul M. Vespa
Çeviri: Dr. Cihat Uzunköprü
- 106 Uyku Bozuklukları 971**
Selim R. Benbadis
Çeviri: Dr. Gaye Yıldırım
- 107 Kortikal Sendromlar 976**
Sinéad M. Murphy ve Timothy J. Counihan
Çeviri: Dr. Zeynep Tanrıverdi
- 108 Demans ve Hafıza Bozuklukları 980**
Frederick J. Marshall
Çeviri: Dr. Özge Yılmaz Küspeci
- 109 Duygudurum, Düşünce ve Davranışlardaki Major Bozukluklar 985**
Jeffrey M. Lyness
Çeviri: Dr. Ayçin Tabakoğlu
- 110 Otonomik Sinir Sistemi Bozuklukları 990**
William P. Cheshire, Jr.
Çeviri: Dr. Serap Mülayim
- 111 Baş Ağrısı, Boyun ve Sırt Ağrısı ve Kraniyal Nevraljiler 994**
Timothy J. Counihan
Çeviri: Dr. Ayşın Kısabay Ak
- 112 Görme ve İşitme Bozuklukları 1002**
Eavan McGovern ve Timothy J. Counihan
Çeviri: Dr. İrem Tiftikçioğlu
- 113 Dizziness ve Vertigo 1010**
Kevin A. Kerber
Çeviri: Dr. M. Ufuk Aluçlu
- 114 Motor Sistem Bozuklukları 1013**
Kevin M. Biglan
Çeviri: Dr. Ceyla Ataç
- 115 Konjenital, Gelişimsel ve Nörokutanöz Hastalıklar 1024**
Maxwell H. Sims ve Jennifer M. Kwon
Çeviri: Dr. Tuba Cerrahoğlu Şirin
- 116 Serebrovasküler Hastalıklar 1033**
Mitchell S.V. Elkind
Çeviri: Dr. Halil Güllüoğlu, Dr. Ayşe Güler
- 117 Travmatik Beyin Hasarı ve Spinal Kord Yaralanması 1046**
Geoffrey S. F. Ling
Çeviri: Dr. Melek Karaçam
- 118 Epilepsi 1051**
Michel J. Berg
Çeviri: Dr. Bedriye Karaman
- 119 Merkezi Sinir Sistemi Tümörleri 1064**
Bryan J. Bonder ve Lisa R. Rogers
Çeviri: Dr. Zeynep Elmas

120 Demiyelinizan ve İnflamatuar Hastalıklar 1069

Anne Haney Cross

Çeviri: Dr. Ferah Kızılay

121 Nöromusküler Hastalıklar: Motor Nöron Bozuklukları ve Pleksus ve Periferik Sinir Hastalıkları 1077

Carlayne E. Jackson

Çeviri: Dr. Bülten Tugay

122 Kas Hastalıkları 1087

Jeffrey M. Statland ve Robert C. Griggs

Çeviri: Dr. Şeyma Çiftçi

123 Nöromusküler Kavşak Hastalıkları 1098

Emma Ciafaloni

Çeviri: Dr. Ayşen Süzen Ekinci

XVII Geriatri*Kısım Çeviri Editörleri: Dr. Tekin Yıldırım,
Dr. Hüseyin Ede***124 Yaşlanan Hasta 1102**

Mitchell T. Heflin ve Harvey Jay Cohen

Çeviri: Dr. Hüseyin Ede

XVIII Palyatif Bakım*Kısım Çeviri Editörü: Dr. Musa Salmanoğlu***125 Palyatif Bakım 1116**

Robert G. Holloway ve Timothy E. Quill

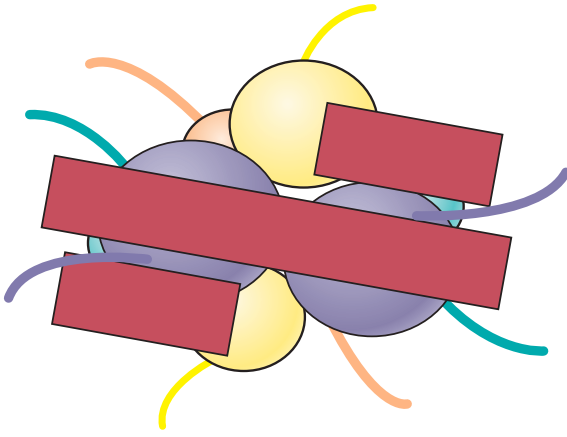
Çeviri: Dr. Musa Salmanoğlu

XIX Alkol ve Madde Suistimali*Kısım Çeviri Editörü: Dr. Yavuz Furuncuoğlu***126 Alkol ve Madde Suistimali 1126**

Richard A. Lange ve L. David Hillis

Çeviri: Dr. Yavuz Furuncuoğlu

Dr. Melih Başar



Şekil 1-4 Bir nükleozomun şematik temsili. Dikdörtgen bloklar, sekiz histon proteininden yapılmış bir koçan etrafına dolanmış DNA ipliğini temsil etmektedir. Her histonun yapıdan dışarıya taşan bir kuyruğu bulunmakta olup bu kuyruk, transkripsiyonu bastırmak veya aktive etmek için modifikasyona uğratılabilir.

Gen İfadesinin Epigenetik Denetimi

Transkripsiyon faktörleri, nükleozomlar, kromatin çatısı ve epigenetik işaretlemeleri karmaşık düzenleyici ağlar ile kuşatılmıştır. Epigenetik deyimi ile, DNA dizisinde değişiklikler olmaksızın gen ifadesinde kalıtsal değişikliklerin olması betimlenir. Buna ait örnekler arasında DNA metilasyonu, gen susturulması, kromatinin yeniden biçimlenmesi ve X kromozomunun inaktivasyonu bulunmaktadır. Bu kalıtım biçimi, DNA dizisinde değişiklikler olmaksızın gen işlevinde değişiklikler olmasını kapsar. DNA metilasyonu ile sağlanan kimyasal işaretleme hücreye özgüdür ve gelişimsel olarak düzenlenir. 5'-CpG dinükleotidinin memeli genomunda %70 oranda bulunan özgül metil transferazlar tarafından metillenmesi, gen düzenlenmesinde kullanılan bir başka mekanizmadır. 5'-metilsitozinin kütleli metil grubunun neden olduğu uzamsal engelleme, gen ifadesini uyaran veya zayıflatan transkripsiyon faktörlerinin yerleşmesini önler. Genlerin bir çoğu, genom boyunca yer alan gen aktivite noktalarını yansıtan CpG adacıklarında bulunmaktadır.

Aynı şekilde; histonun fosforilasyon, metilasyon, ubikitasyon ve asetilasyon ile modifikasyona uğraması kalıtlı tarzda aktarılıp yeniden tesis edilir. Diğer epigenetik mekanizmaların DNA'nın genomik modifikasyonunu içermedikleri kabul edilmektedir. Örneğin, östrojen reseptör- α 'yı şifreleyen genin modifikasyonu, meme kanseri hücrelerindeki çok sayıda aşağıya dönük hedeflerin 5-metilsitozin (5mC) noktalarında gen susturulması olayına katılmaktadır. Epigenetik işaretlemenin aktarılmasında işe karışan geri bildirim ve ileri bildirim ilmeklerinin incelenmesi için halen güçlü yaklaşımlar geliştirilmektedir.

Histonların dinamik modifikasyonu (DNA metilasyonu ve asetilasyonu) veya epigenetin hastalığın ilerletici tumorijenik potansiyeline kısmen katkıda bulunduğu kavramı daha şimdiden tedavilere aktarılmıştır. Histon asetiltransferazlar (HAT'lar) ve histon deasetiltransferazlar (HDAC'lar) genomda asetilasyonun eklenmesi veya çıkartılmasında antagonistik rollere sahiptir. Gen düzenlenmesinin karmaşık yollarına derinlemesine bakış elde etme amacıyla HAT'lar ve HDAC'ların tüm genom ölçeğinde analizine başlanmıştır.

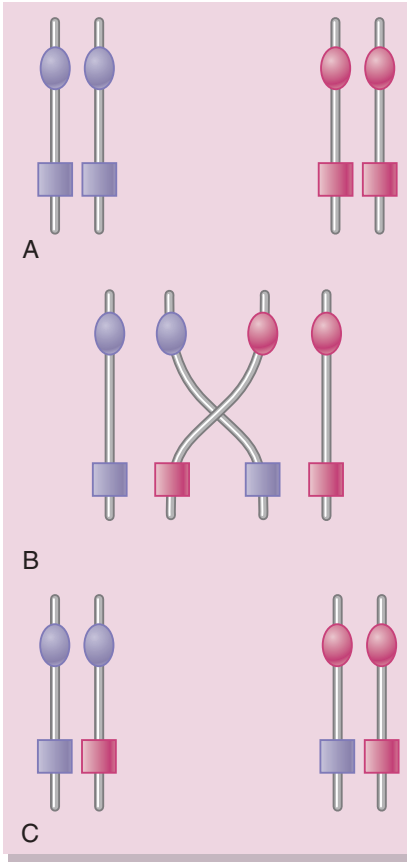
Histon deasetilazların biyokimyasal ve biyolojik etkinlik sınırları içinde yer alan birçok inhibitörü halen geliştirilmekte ve klinik deneyde antikanser ajanlar olarak denenmektedir. Faz I klinik deneylerden alınan sonuçlar bu ilaçların çok iyi tolere edildiğini düşündürmektedir. Deasetilazın inhibisyonu kromatinin karılmasını yeniden biçimlendirmekte ve genomun transkripsiyonunu tekrar aktive etmektedir. HDAC'ların etki mekanizmaları apoptoz, hücre döngüsünün denetimi ve hücrel farklılaşma alanlarını da kapsadığı için halen yürütülen klinik araştırmalarda bu yeni miyaların insan kanserlerinde kullanılan ilaç listesindeki etkinliği belirlenmeye çalışılmaktadır.

GENETİK DİZİ VARYASYONU, POPÜLASYON ÇEŞİTLİLİĞİ VE POLİMORFİZMLER

DNA'da kararlı, kalıtlılabilir bir değişiklik olmasına mutasyon denir. Bu katı, çağdaş tanım dizgi değişikliğinin işlevsel anlam taşıyıp taşımadığına bağlı değildir ve birincil DNA dizisinde bir değişiklik olduğuna işaret eder. Tarihsel olarak mutasyonlar ilk defa, bir organizmanın kalıtılan fenotipinde kimliklendirilebilir değişiklikler olması temeline göre tanımlanmışlardır. 20. yüzyılın ortalarında biyokimyasal fenotiplendirmenin daha kesin bir hal almasıyla araştırmacılar bir çok proteinin bir popülasyonda birden fazla biçimde bulunduğunu göstermişler ve bu farklı biçimleri, o proteini şifreleyen gendeki varyasyonların sonucu olarak kabul etmişlerdir (allel varyasyon). DNA dizileme yöntemlerinin gelişmesi ile mutasyon kavramı, sadece fenotipte tanınabilir bir değişiklikten, DNA çatısında saptanan değişiklikler düzeyi ile daha kesin bir şekilde belirlenebilir hale evrilmiştir. Mutasyonların çoğunun ana-babadan çocuklarına kararlı bir şekilde aktarılmasına karşın bunların bazıları genetik olarak ölümcüldür ve sonraki kuşaklara aktarılamaz. Genomda ileri derecede değişken sayıda ardışık yinelenmeler (tandem yinelenmeler) gösteren dizgiler içeren bölgelerin keşfedilmesi, bazı mutasyonların diğerlerine göre daha az kararlı halde olduğunu ifade etmektedir. Bu tandem yinelenmeler daha sonra ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

Mutasyonların moleküler doğası değişkendir. (Tablo 1-1) Bir mutasyon; kopma (delesyon), araya girme (insersiyon) veya bir bazın yerine başka bir baz gelmesi (baz substitüsyonu) durumlarını kapsayabilir ve bunların tümüne nokta mutasyonlar denir. Baz değişimleri (substitüsyonlar), mutant triplet tarafından şifrelenen aminoasit değişmemişse sessiz (silent); mutant triplet tarafından şifrelenen aminoasit değişmiş ise hatalı anlamlı (missens); ve mutasyon translasyonun prematüre sonlanmasına yol açmışsa (dur kodonu) anlamsız (nonsens) şeklinde sınıflandırılabilir. Arada sırada nokta mutasyonlar, alternatif eklenme noktaları yaratarak veya bir eklenme noktasını ortadan kaldırarak öncül mRNA'nın işlenmesini değiştirebilir. Bir ekzonda tek veya çift baz kopması veya yerleştirilmesi görüldüğü zaman olayın sonucu çerçeve kayması mutasyonu olup bu mutasyon mutad olarak translasyonun çerçeve içi dur kodonu noktasında prematüre sonlanmasına yol açar. Mutasyon yelpazesinin diğer ucu, bir genin tamamının veya ardışık olarak yerleşmiş gen takımlarının geniş çapta kopması, bir kromozom segmentinin kopması, duplikasyonu ve bir başka yere translokasyonu, bir kromozomun tamamının duplikasyonu veya kopmasını içermektedir. Bu kromozomal mutasyonlar birçok kanserin gelişmesinde geniş çapta rol oynar.

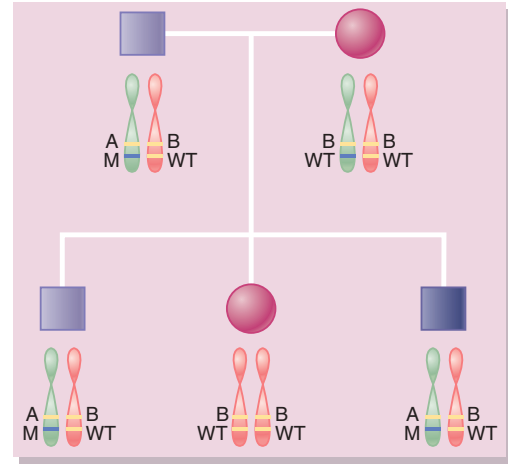
Her bireyde, herhangi bir gen loküsü için her biri bir ebeveyninden gelen iki allel bulunur. Herhangi bir gen loküsü için



Şekil 1-6 Crossover ve rekombinasyon. **A**, Daire ve kare ile simgelenmiş iki genomik loküs için her biri bir ebeveynden gelen (kırmızı ve mavi) iki haploid kromozom çizilmiştir. **B**, Her bir ebeveynden gelen bir haploid kromozom crossover yapması. **C**, Oluşan kromozom segmentlerin rekombinasyonu bir diploid çiftten gelen bir haploid loküsün (kareler) diğerine yeniden dağıtıldığını göstermektedir.

önermiştir (<http://www.dnai.org/c/index.html>). Shotgun dizileme yöntemi, rastgele geniş ölçekli dizileme yapıp daha sonra dizgilenmiş bu parçaları sayısal ve matematik modeller kullanarak bir çizgi haline getirmek için tasarlanmıştır. Celera özel yatırım şirketi ile işbirliği yapan İnsan Genom Projesi, en sonunda 2001 yılında tüm insan genomunun rafine bir haritasını üretmiştir.

Normal biyolojik varyasyon veya dizgi polimorfizmlerinin bir sonucu olarak ortaya çıkan genomik dizideki farklılıklara bağlı olarak elde edilen sınırlanmış parça boyu polimorfizimleri (restriction fragment length polymorphism = RFLP) bireyden bireye değişmekte olup mendel ilkelerine göre kalıtılır. Bu polimorfizmler genomda özgül loküsler için işaretler (genetik etiketler) olarak hizmet verebilir. Genomda genetik loküslerin lokalizasyonu için en kullanışlı RFLP tiplerinden bir tanesi, dizginin tandem yinelenmesi ile üretilmiştir. Tandem yinelenme STR örnekleri, replikasyon esnasında DNA polimerazın kayması (slippage) veya kekelemesi (stuttering) ile oluşurken daha uzun boyda varyasyonlar eşit olmayan crossoverlar sonucu ortaya çıkmaktadır. STR'ler genomun her tarafına dağılmış olup ileri derecede polimorfiktir. Bu işaretler her loküs için her biri bir ebeveynden gelen iki farklı allele sahiptir; bu analiz sayesinde her iki kromozomun hangi ebeveynden geldiği belirlenebilir.



Şekil 1-7 Bağlantı analizi. Bir mutasyon (M) ile polimorfik allelik bir etiketin (A) birlikteliğinin analizi (genomik bitişiklik) yakın bir bağlantı (linkage) göstermekte olup mutasyon A alleli ile birlikte segregasyona uğrarken yaban-tipi gen lokusu (WT) B alleli ile birliktelik göstermektedir.

Genomun her tarafından genomik etiketler olarak görülen ileri derecede polimorfik tandem yinelenmelerin kullanılması, seçilmiş etiketlerin birlikte olma veya birbirlerine bağlı bulunma (linkage) durumunun belirlenmesi ile özgül gen loküslerinin haritalarının çizilmesine bir temel sağlar. Bağlantı analizi (linkage analysis) aynı basit ilkeyi onaylar: mayoz sırasında crossover olayının görülme olasılığı, söz konusu loküs belirli bir işarete ne kadar yakınsa o denli azalır. Genetik bağlantının derecesi herhangi bir loküs grubu için kesinleştirilebilir ve bu loküslerden herhangi birisi, hastalığa neden olan bir mutasyon içerebilir (Şekil 1-7).

MUTANT GENLERİN TANIMLANMASI

Belli bir insan hastalığının nedeni olduğu düşünülen özgül bir gen dizgisinin kimliğine karar verme, o gendeki mutasyonların tanımlanmasını (identifikasyonunu) gerektirir. Hastalık fenotipinden sorumlu olduğu düşünülen gen biliniyorsa genin dizgisi geleneksel klonlama ve dizgi belirleme stratejileri ile saptanabilir ve mutasyonlar tanımlanabilir. Mutasyonları belirlemek için elimizde çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Geniş DNA segmentlerinin saplanma (insersiyon) veya kopmalarını (delesyon) kapsayan mutasyonlar Southern blot yöntemi ile belirlenebilmekte olup bu yöntemde yalıtılmış DNA, radyoaktif olarak etiketlenmiş bir cDNA dizgi fragmanına kaynatılmaktadır. DNA'nın önce özgül bir restriksiyon endonükleaz ile inkübe edilmesi, ilgi duyulan DNA dizgisini özgül noktalarda kesmekte ve agaroz jel elektroforezinde izlenebilen daha küçük fragmanlar vermektedir. Bu fragmanların jeldeki mobiliteleri yaban-tip dizginin mobilitesi ile karşılaştırılır ve fragmanların, fragmanın molekül büyüklüğündeki değişikliklerin bir fonksiyonu olarak mobilitte değişikliğine uğrayıp uğramadığı ortaya çıkartılır. Mutasyonları belirlemek için bir diğer alternatif olarak polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılabilir.

PCR kullanılan yaklaşımda, ilgilenilen dizgiyi ayraç içine almış DNA bölgelerine karşılık gelen ve çift sarmallı DNA'nın her bir ipliğine komplementer olan küçük (20-40 baz boyda) oligonükleotidler sentezlenir ve bunlar, ilgi duyulan DNA dizgisinin amplifikasyonu için tohum (primer) olarak kullanılır.





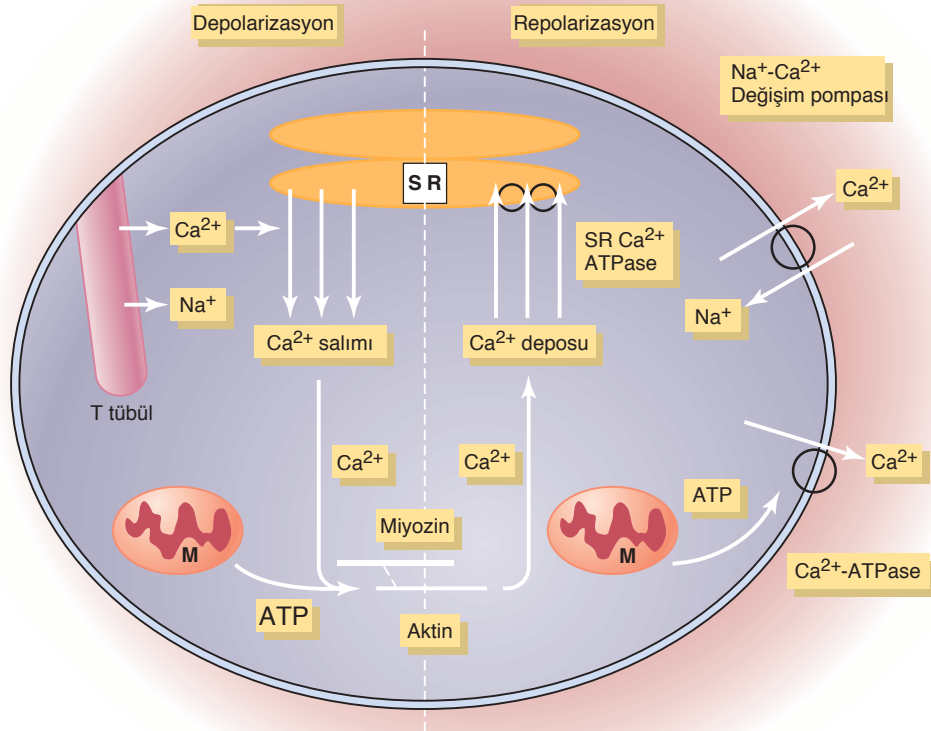
disenkrone ve aritmiye neden olmaktadır. Atriyal ve ventriküler miyositler, intercalated diskler ile ucuca birbirine bağlanmış, özelleşmiş, dallanmış kas hücreleridir. Bu diskler, hücreler arası mekanik gerilimin iletilmesine yardımcı olurlar. Miyosit plazma membranı veya sarkolemma, küçük transvers tüpler (T tüpleri) yoluyla eksitasyon ve kontraksiyonu kolaylaştırır. Miyositlere özgü subsellüler özellikler sırasıyla; adenozin trifosfat (ATP) üretimi için fazla mitokondri sayısı ; kalsiyum depolanması için sarkoplazmik retikulum deneni yoğun intrasellüler tübül ağı; üstüste binmiş ince aktin filamanı ve kalın miyozin filamanı ve bunların troponin ve tropomiyozin regüle edici proteinlerin oluşturdukları tekrarlayan üniteleri içeren miyofibrillerden oluşan sarkomerleri içerir. Özelleşmiş miyokardiyal hücreler, kardiyak ileti sistemini oluşturur (daha önce tanımladığı gibi) ve bu sistem, elektriki stimulus oluşturulmasından ve mekanik kontraksiyon olarak cevap oluşturacak miyositlere organize şekilde iletilmesinden sorumludur.

KAS FİZYOLOJİSİ VE KONTRAKSİYON

Miyosit kontraksiyonunun primer mekanizması, kalsiyumun tetiklediği kalsiyum salınmasıdır. Depolarize edici uyarı

miyosite ulaştığında, sarkolemmadaki T tüp deneni özel invajinasyonlara girer. Depolarizasyona cevap olarak özelleşmiş kanallar açılır ve hücre içine kalsiyum akımına izin verir (Şekil 2-2). Sarkoplazmik retikulum T tüplere yakındır ve başlangıç kalsiyum akımı, sarkoplazmik retikulumdan hücre sitozolüne büyük miktarda kalsiyum salınmasına sebep olur. Kalsiyum, sarkomerin aktin filamanı üzerindeki troponin C deneni kalsiyum regüle edici proteine bağlanır ve troponin-tropomiyozin kompleksinde üç boyutlu değişikliğe sebep olur. Aktindeki miyozin bağlayan bölüm açığa çıkar, hücresel kontraksiyon için gerekli olan aktin-miyozin çapraz köprülerin bağlanması kolaylaşır. Miyosit kontraksiyonu enerjisi, ATP den üretilir. Kontraksiyon boyunca, ATP miyozinin aktinden ayrılmasını arttırır ve bu vasıta, sarkomer kısaltıkça kalın filamentin ince filamentleri geçerek kaymasını temin eder.

Miyosit kontraksiyonunun gücü, sarkoplazmik retikulum tarafından hücre içine salınan serbest kalsiyum miktarı tarafından regüle edilir. Daha çok kalsiyum, daha sık aktin miyozin etkileşmesi demektir ve daha güçlü kontraksiyon sağlar. Sarkolemmal membranın repolarizasyonunda, intersellüler kalsiyum hızlı ve aktif şekilde, kalsequestirini içeren çeşitli



Şekil 2-2 Miyokardiyal kontraksiyonun kalsiyum bağımlılığı (1) Miyositin elektriki depolarizasyonu T tüplerdeki kanallardan hücreye Ca^{2+} iyon akımı ile sonuçlanır (2) Kalsiyumun bu başlangıçtaki girişi, sarkoplazmik retikulumdan (SR) büyük miktarda Ca^{2+} salınımını uyarır. (3) Sonrasında, Ca^{2+} , aktindeki troponin-tropomiyozin kompleksine bağlanır, bu bağlanma üç boyutlu yapısal değişiklik ile sonuçlanır ve aktin miyozin arasındaki bağların etkileşimi sağlanır. Adenozin trifosfat (ATP) varlığında, kalın-ince filamentler birbirinin üzerine kaydıkaça aktin-miyozin bağlantısı, periyodik olarak çözülür, ve kontraksiyon ile sonuçlanır.(4) Repolarizasyon boyunca, Ca^{2+} aktif olarak sitozolden dışarı pompalanır ve SR'a sokulur. ATPase, adenozin trifosfat; M:mitokondri

muayene bulgularını destekleyici amaçlarla kullanılmalıdır. Pahalı görüntüleme tekniklerine kolaylıkla ulaşılabilmesine rağmen, göreceli olarak daha ucuz olan detaylı anamnez ve fizik muayene sıklıkla tanıda tek başına yeterli olabilmektedir.

Kardiyovasküler hastalığın değerlendirilmesinde hastaların kendi kelimelerini kullanarak kendilerini ifade etmeleri önemlidir. Örneğin, özel olarak sorulduğunda göğüs ağrısı olduğunu reddeden birçok hasta dah sonra ağrı olarak tanımlamadığı göğüste baskı hissinin ifade edebilmektedir. Semptomların hangi durumlarda ortaya çıktığı da derinlemesine sorgulanmalıdır (ör. istirahat, aktivite ile, aşırı emosyonel stres ile vb.). Lokalizasyonu, niteliği, şiddeti ve yayılımı öğrenilmelidir. Agreve eden veya hafifleten faktörler ve primer semptomla eşlik eden diğer semptomlar sorgulanmalıdır. Semptomların zaman ile değişimi, şiddet ve sıklığının artıp artmadığı kaydedilmelidir. Anamnezde fonksiyonel durumun değerlendirilmesi mutlaka yapılmalıdır çünkü egzersiz toleransında yakın zamanda düşüklük olması hastalık ciddiyeti ile ilgili çok önemli bilgiler içermektedir.

Tıbbi geçmişin detayları ve sistemlerin gözden geçirilmesi gereklidir çünkü kardiyovasküler durum diğer tıbbi kondisyonlarla birlikte olabilir (ör. hipertiroidi zemininde aritmi olabilmesi vb.). Kullanılan ilaçlar kapsamlı bir şekilde saptanmalı ve alkol kullanımı, sigara ve mesleki geçmiş gibi sosyal durum detayları öğrenilmelidir. Ayrıca hastalar hipertansiyon, hiperlipidemi ve diabetes mellitus gibi majör risk faktörleri açısından sorgulanmalıdır. Aile hikayesi eksiksiz bir şekilde öğrenilmeli ve sadece erken başlangıçlı KAH öyküsü değil aynı zamanda ailesel kardiyomyopati veya aritmik bozukluklar da (uzun QT sendromu gibi) değerlendirilmelidir.

Göğüs Ağrısı

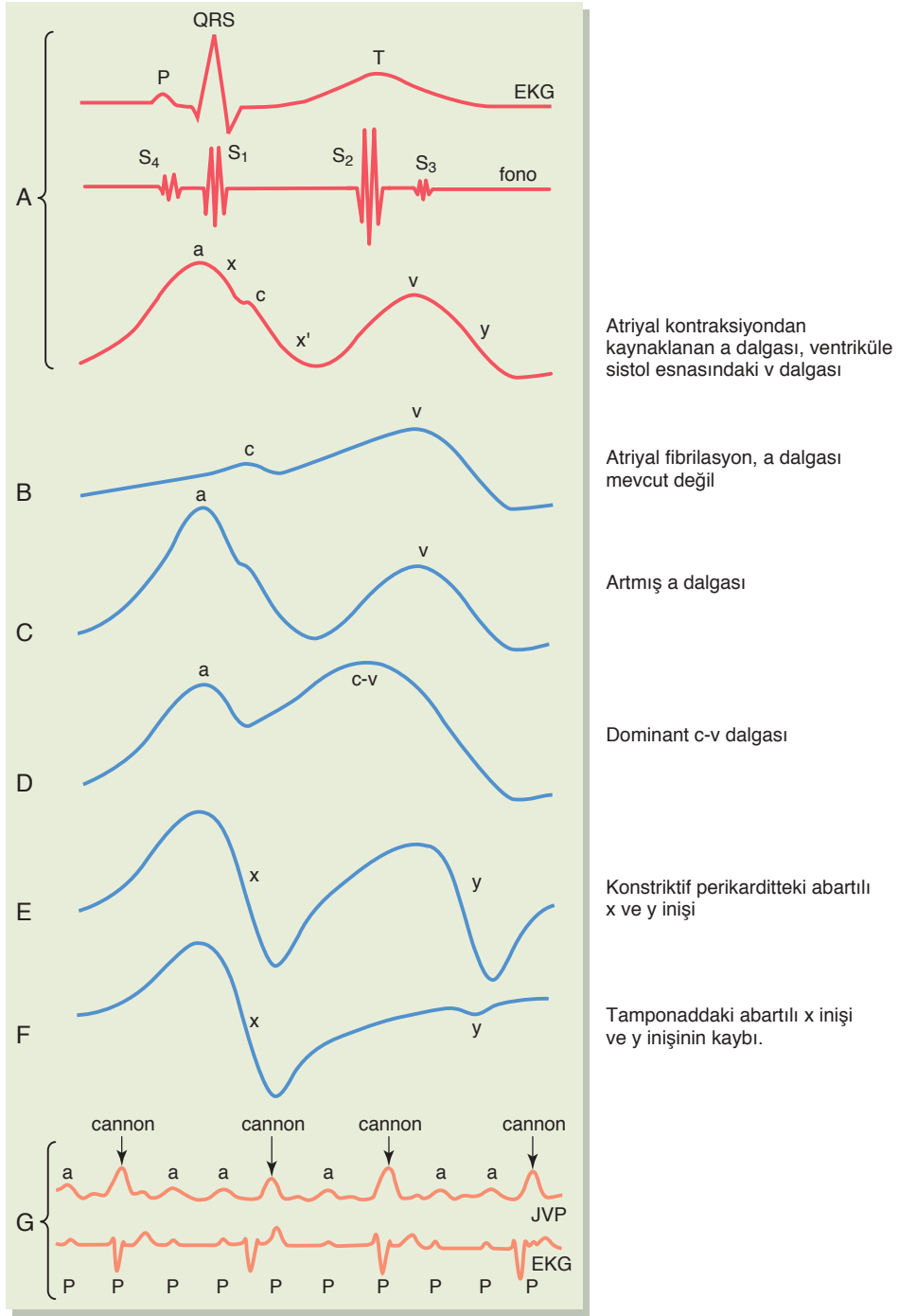
Göğüs ağrısı kardiyovasküler hastalıkların kardinal semptomlarından birisidir fakat kardiyovasküler olmayan birçok

hastalıkta da görülebilir (Tablo 3-1 ve 3-2). Göğüs ağrısı kardiyak iskemi kökenli olabileceği gibi aort diseksiyonu, pnömoni, gastroözefageal reflü veya göğüs duvarı travması gibi iskelet kas sistemi ile ilgili patolojilerde de ortaya çıkabilir. Safra kesesi veya pankreas gibi abdominal kavite organlarıyla ilgili patolojiler de göğüs ağrısına neden olabilir. Bu nedenle ağrının lokalizasyonunu, niteliğini, sıklığını, süresini, yayılımını, artıran ve hafifleten faktörleri ve ilişkili semptomları saptamak çok önemlidir. Bu detaylar ağrının kaynağını saptamaya yardımcı olacaktır.

Obstrüktif KAH'a bağlı miyokardiyal iskemi sıklıkla tipik anjina pektoris neden olmaktadır. Anjina genelde göğüste sıkışma, basınç, yanma veya huzursuzluk şeklinde tarif edilir ve gerçek ağrı olarak tanımlanmaz. Hastalar sık sık anjinayı "göğsünün ortasında tuğla varmış gibi" veya "göğsüne fil oturmuş gibi" tarif ederler. Anjina sabahları daha çok görülür ve şiddeti sıcak veya soğukla, emosyonel stresle veya yemek ile değişebilir. Bu huzursuzluk tipik olarak substernal bölgede veya göğsün sol tarafında lokalizedir. Eğer palpasyon ile ağrı artıyorsa anjina olma olasılığı düşüktür. Anjinal ağrı sıklıkla sol omuz ve kola, özellikle ulnar bölgeye yayılır. Ayrıca boyun, çene veya epigastriyuma da yayılım görülebilir. Sırtta, sağ toraksa veya toraks sol alt kısmına veya epigastrik bölgenin aşağısına yayılan ağrıların anjinal etyoloji olma olasılığı daha düşüktür. Anjinal göğüs ağrısı genelde egzersiz ile meydana gelir, özellikle daha yoğun bir fiziksel aktivite veya yokuş çıkarken, aşırı iklimsel durumlarda veya fazla yemek yenmesiyle olması daha olasıdır. Tipik olarak kısa süreli olup 2 ila 10 dakika kadar sürer ve dinlenmeyle veya nitrogliserin alınmasıyla 1-5 dakika içerisinde rahatlamaya olur. Bulantı, terleme, dispne, çarpıntı ve baş dönmesi eşlik edebilir. Hastalar genelde tahmin edilebilen ve tekrarlayan belirli bir miktar egzersiz ile anjinanın oluşacağını tahmin edebilirler. Eğer ağrının sıklığında veya şiddetinde artış olursa, daha düşük miktardaki egzersiz ile meydana gelirse veya istirahatte oluşursa unstabil anjina düşünülmelidir.

TABLO 3-1 GÖĞÜS AĞRISININ KARDİOVASKÜLER NEDENLERİ

DURUM	LOKALİZASYON	ÖZELLİK	SÜRE	ARTIRAN VE AZALTAN FAKTÖRLER	İLİŞKİLİ SEMPTOM VEYA BULGULAR
Anjina	Retrosternal bölge: boyun, çene, omuzlar, kollar (genelde sol) veya epigastriuma yayılabilir veya bazen lokalize olabilir.	Baskı, sıkıştırma, daralma, ağırlık, yanma, hazımsızlık	<2-10 dk	Egzersiz, soğuk hava veya emosyonel stres ile artar, dinlenme veya nitrogliserin ile rahatlar. Varyant (Prinzmetal) anjina egzersizle ilişkisi ve sabah erken saatte olabilir	Dispne; ağrı esnasında S ₃ , S ₄ veya papiller disfonksiyon üfürümü
Miyokard enfarktüsü	Anjina ile aynı	Anjina ile aynı, daha ciddi	Çeşitli; genellikle >30 dk	İstirahat veya nitrogliserin ile rahatlamaz.	Dispne, bulantı, kusma, güçsüzlük, terleme
Perikardit	Sternum solu; boyun veya sol omuza yayılabilir, sıklıkla miyokard iskemisinden daha lokalize bir ağrıdır.	Keskin, saplanma, bıçak benzeri	Saatler-günler sürer, artar ve azalır.	Derin nefes, göğüs rotasyonu veya supin pozisyon ile artar, oturma ve öne eğilme ile azalır.	Perikardiyal sürtünme sesi
Aort diseksiyonu	Anterior göğüs; sırta interskapular bölgeye yayılabilir	Çok ağrılı, yırtılma, bıçak benzeri	Ani başlangıçlı, azalmayan	Genellikle hipertansiyon veya Marfan sendromu gibi predispozisyon zemininde oluşur.	Aort yetersizliği üfürümü; nabız veya kan basıncı asimetrisi, nörolojik defisit

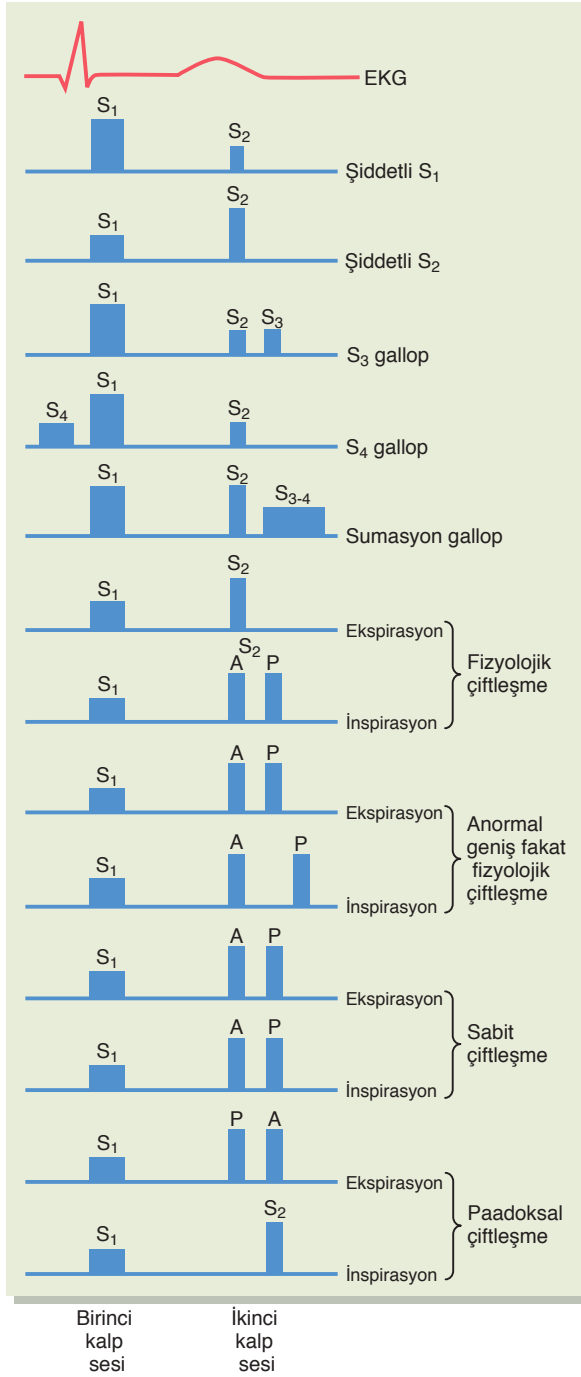


Şekil 3-1 Normal ve anormal juguler venöz nabız (JVP) traseleri. **A.** Normal juguler nabız trasesi ile birlikte simültane elektrokardi-yogram (EKG) ve fonokardiogram **B.** Atrial fibrilasyonda a dalgasının kaybı **C.** Triküspit stenozundaki dev a dalgası **D.** Triküspit regür-jitasyonundaki büyük c-v dalgaları **E.** Konstriktif perikarditteki abartılı x ve y inişi **F.** Perikardiyal tamponaddaki belirgin x inişi ve diminitif y inişi **G.** Komplet kalp bloğun esnasındaki simültane EKG ile birlikte JVP trasesi, ventrikül sistolü esnasında kapalı triküspit kapağına karşı atriyum kontraksiyonu nedeniyle oluşan cannon a dalgalarını göstermektedir. P, P dalgaları atriyal kontraksiyon ile korelerdir. S₁-S₄ kalp sesleri.

Arteriyel Basınç ve Nabzın Değerlendirilmesi

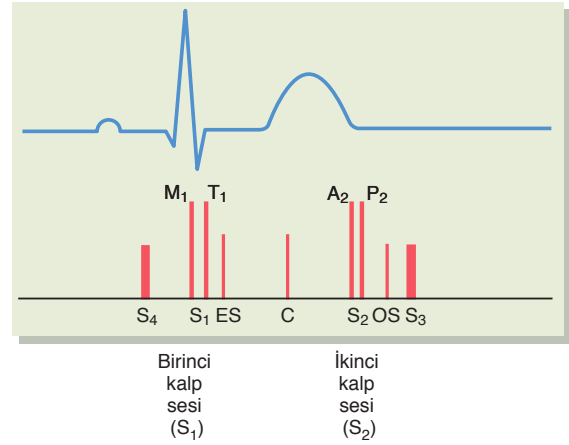
Arteriyel kan basıncı sfingomanometre kullanılarak non invazif olarak ölçülür. Ölçüm yapılmadan önce hasta sakinleşmeli, 5 ila 10 dakika sessiz bir odada dinlenmeli, konforlu bir şekilde oturmalı veya uzanmalıdır. Manşon üst kolda antekübital fossadan yaklaşık 1 inç yukarıya uygulanmalıdır.

Ardından bir steteskop ile manşonun alt kenarında oskültasyon yapılmalıdır. Manşon beklenen sistolik basınçtan yaklaşık 30 mmHg yukarıya kadar hızla şişirilir ve yavaşça indirilmeye başlanır (yaklaşık 3 mmHg/sn. hızında). Bu esnada kanın oklüde edilen artere ulaşmasıyla oluşan sesler osküte edilir. Bu sesler Korotkoff sesleridir. İlk ses tipik olarak net bir tıklama sesidir ve sistolik basıncı temsil etmektedir. Manşonun



Şekil 3-3 Anormal kalp sesleri anormal şiddetle, anormal gallop ritmi ve respirasyonla anormal çiftleşen ikinci kalp sesiyle (S₂) ilişkili olabilir. A₂: İkinci kalp sesinin aortik kapak kapanmasıyla oluşan komponenti, EKG: Elektrokardiyogram, P₂: İkinci kalp sesinin pulmoner kapak kapanmasıyla oluşan komponenti. paradoksik nabız (inspirasyon ile sistolik basıncın >10 mm Hg düşmesi).

kubbeleşme yapıyorsa meydana gelir. Klığın frekansı, şiddeti ve zamanlaması diagnostik değere sahiptir. Örneğin S₂ ile opening snap arasındaki mesafe kısaysa mitral stenoz ciddiyeti daha fazladır çünkü bu sol atriyal basıncın daha yüksek olduğunu gösterir. Erken diyastolde duyulan konstriktif perikardite ait *perikardiyal vuru* ve atriyal miksomaya ait *tumor plop*,



Şekil 3-4 Ekstra kalp seslerinin, normal birinci (S₁) ve ikinci (S₂) kalp sesleriyle ilişkisi. Sıklıkla tek bir ses olarak duyulmasına rağmen S₁; mitral (M₁) ve triküspit (T₁) kapanma seslerinin birleşimiyle oluşur. S₂ ise aortik (A₂) ve pulmoner (P₂) kapanma sesinin birleşimidir ve genelde kolaylıkla ayırt edilir. Dördüncü kalp sesi (S₄) yumuşak ve düşük perdelidir ve S₁'den önce meydana gelir. Pulmoner veya aortik ejeksiyon sesi (ES), S₁'den kısa süre sonra meydana gelir. Mitral kapak prolapsusunun sistolik kliği (C) mid sistol veya geç sistolde duyulabilir. Mitral stenozda duyulan opening snap (OS) yüksek perdelidir ve S₂'den kısa süre sonra ortaya çıkar. Düşük perdeli olan ve hafifçe geç ortaya çıkan tumor plop veya perikardiyal knock sesi de OS veya S₃ ile aynı anda duyulur ve birbirine karıştırılabilir.

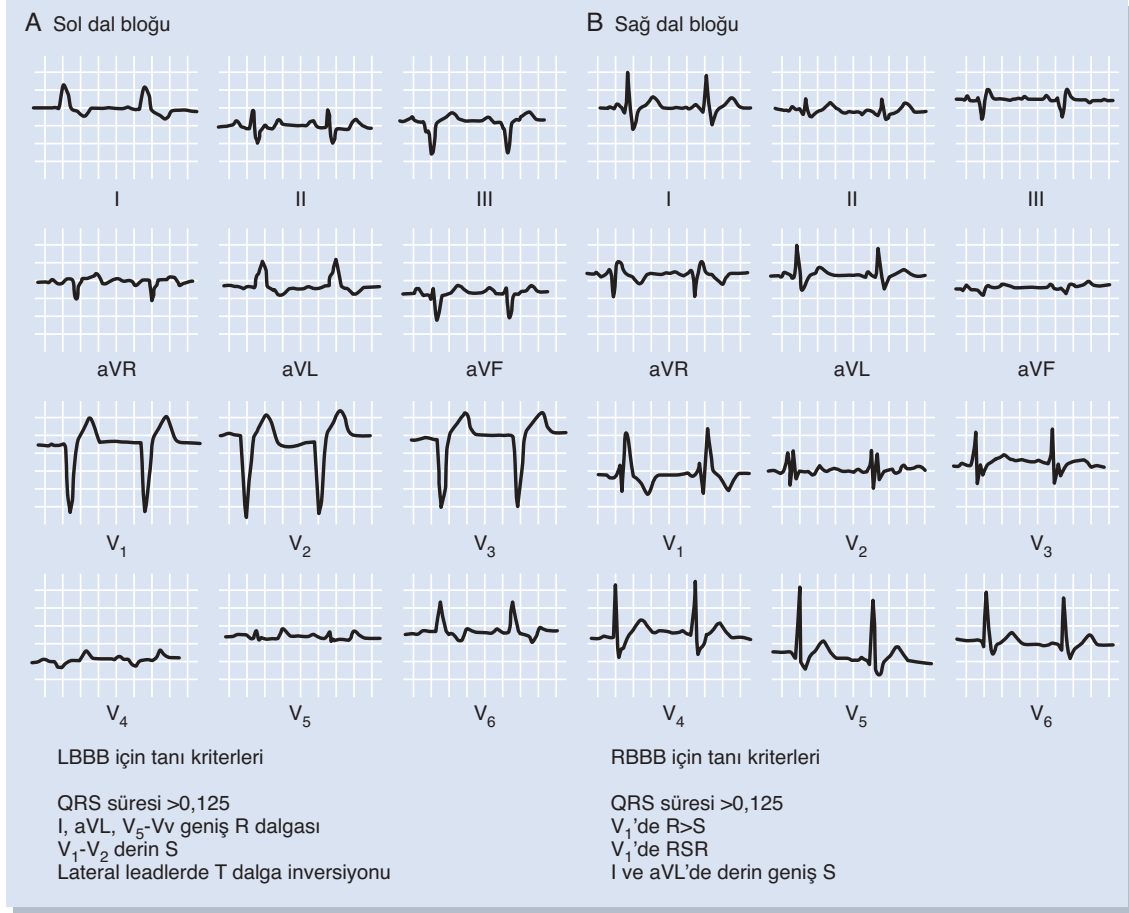
TABLO 3-7 ÜFÜRÜM ŞİDDETİNİN DERECELENDİRİLMESİ

GRADE	TANIM
1	Zorlukla duyulabilen üfürüm
2	Orta şiddette üfürüm
3	Gürültülü üfürüm, thrill yok
4	Gürültülü üfürüm, thrill var
5	Çok gürültülü üfürüm, duymak için stetoskop göğüste olmalı, posteriordan duyulabilir
6	Stetoskop olmadan duyulabilen üfürüm

opening snap ile karıştırılabilir. Yüksek frekanslı olmaları nedeniyle S₃ galloptan ayırım yapılabilir.

Üfürümler

Üfürümler işitsel vibrasyonlardır ve ya normal kardiyak yapıdan anormal kan akımı, ya da anormal kardiyak yapıdan normal kan akımı olması nedeniyle (veya her ikisi birlikte) oluşurlar. Kalp seslerinden daha uzundurlar ve lokalizasyon, frekans, şiddet, nitelik, süre, biçim ve zamanlamasına göre tanımlanırlar. Üfürüm şiddeti tipik olarak 1'den 6'ya kadar derecelendirilir (Tablo 3-7). Grade 4 ve üzerindeki üfürümler palpe edilebilir thrill ile birliktelik gösterir. Üfürümün şiddeti ve gürültüsü hastalık ciddiyeti ile korele olmak zorunda değildir. Örneğin orta dereceli aort stenozu üfürümü oldukça sert olabilir. Eğer stenoz kritik düzeyde ise kapaktan geçen akım azalacak ve üfürüm daha az gürültülü hale gelecektir. Geniş atriyal septal defekt varlığında akım neredeyse sessizken,



Şekil 4-6 A. Sol dal bloğu (LBBB). B. Sağ dal bloğu (RBBB). Dal blokları için kriterler Tablo 4-2'de özetlenmiştir.

tanımlanamamaktadır. Bu durumlarda klinisyenler anormallikleri klinik bulgularla birlikte değerlendirmelidir. Çeşitli internet sitelerinden normal ve anormal EKG örneklerine ulaşılabilir.

UZUN DÖNEM AMBULATUVAR ELEKTROKARDİYOĞRAFİK KAYIT

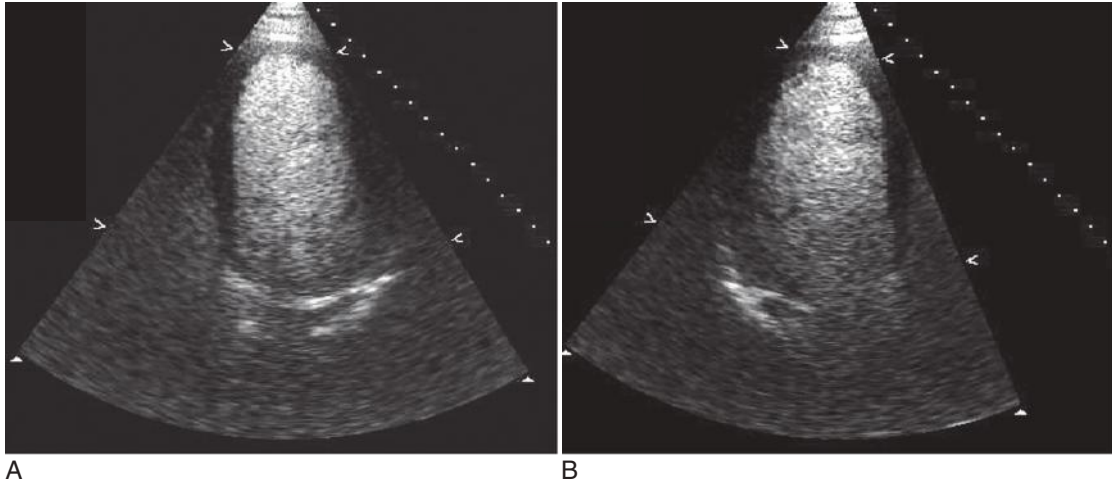
Ambulatuvar EKG (Holter monitorizasyonu); kardiyak aritmileri ve iletim bozukluklarını uzun bir periyod ile değerlendirilmesi ve kısa veya geçici elektriksel bozuklukların saptanması amacıyla yaygın olarak kullanılan, non invazif bir metoddur. Bu yaklaşımla iki veya üç yüzey elektrodundan elde edilen veriler, 24-48 saat boyunca hastanın üzerinde taşıdığı kasete kaydedilir. Kaydedici üzerinde hastanın aktive edebileceği event düğmesi ve saat göstergesi bulunur ve hastanın şikayetleri ile korele bir anormallik olup olmadığı saptanmış olur. Bu veriler standart, real-time EKG formatında basılabilir.

Geçici veya nadir semptomu olan hastalarda kullanılan event recorder, haftalar boyunca giyilebilir ve aritmilerin tespitinde yardımcı olabilir. Bu basit cihaz küçüktür, göğüs duvarına uygulanır ve semptomlar oluştuğunda hastanın aktive etmesine imkan tanır. EKG verileri kaydedilir ve istenirse

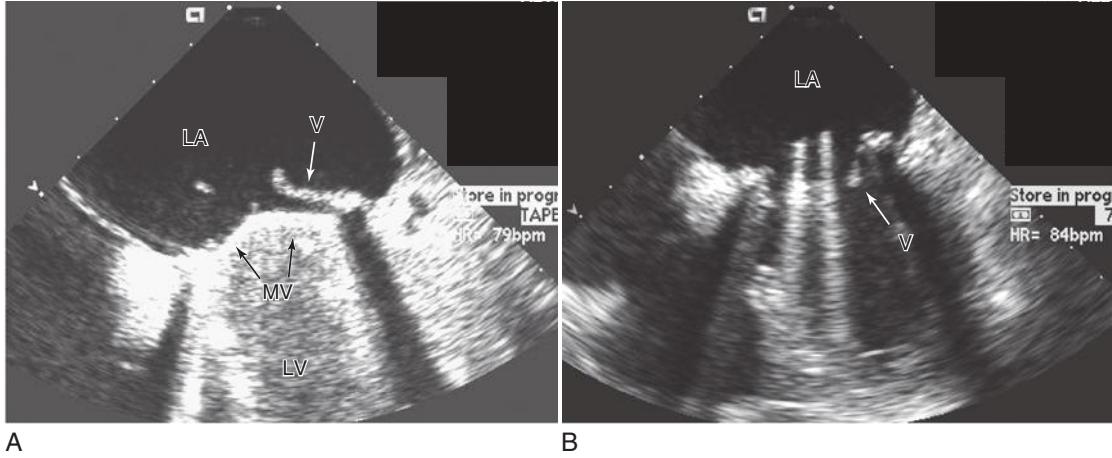
merkeze telefon yoluyla aktarılabilir. Daha sofistike bir yöntem olan bilek kaydedici, tek lead ile 4-5 dakikalık EKG verisini kaydedebilir. Hasta sistemi aktive ettiğinde olay öncesi ve 1-2 dakika sonrasındaki EKG verileri kaydedilir ve depolanır. Her iki cihazda da hasta fiziksel olarak cihazı aktive edebilecek durumda olmalıdırlar. Bazen implante edilebilir (subkutan) kayıt cihazları nadir olayları saptamak için uzun dönemler (ör. aylar) boyunca uygulanabilir.

Stres Testi

Bilinen veya şüphelenilen koroner arter hastalığı (KAH) olan bireylerin değerlendirilmesinde stres testi önemli bir non invazif yöntemdir. Egzersiz esnasında iskelet kaslarının çalışması ile artan oksijen talebi nedeniyle, kalp hızı ve kardiyak output artmaktadır. Anlamlı KAH'ı olan hastalarda, artmış olan miyokardiyal oksijen talebi, koroner kan akımı artırılarak karşılanamaz ve meydana gelen miyokardiyal iskemi sonucunda göğüs ağrısı ve karakteristik EKG anormallikleri görülür. Bu değişiklikler faydalı tanısal ve prognostik bilgiler sağlamaktadır. Stres testinin en sık endikasyonları; göğüs ağrısı olan hastada KAH tanısının koyulması, kronik stabil anjina veya MI sonrasında bir hastanın prognozunu ve fonksiyonel



Şekil 4-12 İntravenöz ultrason kontrast ajanı ile desteklenmiş ekokardiyogram: Apikal dört boşluk (A) ve apikal uzun aks görüntüsü (B). Yüksek eko yansıtıcı mikrokabarcıklar sol ventrikül kavitesini beyaz renkte gösterirken, miyokard koyu renkte görülmektedir. (Görüntüler: Sheldon E. Litwin, MD, Kardiyoloji bölümü, Utah Üniversitesi, Salt Lake city, Utah)



Şekil 4-13 Transözefageal ekokardiyogram ile bileaflet, tilting disk mitral kapak protezi halkasına komşu bir vejetasyonu (ok) göstermektedir. **A.** Sistolde leafletler kapalı, sol atriyum içerisindeki vejetasyon görülmektedir. **B.** Diyastolde leafletler açık, vejetasyon sol ventriküle doğru prolapedir. Transözefageal ekokardiografi prostetik mitral kapak değerlendirilmesinde tercih edilecek testtir çünkü özefageal pencere, kapağın atriyal yüzeyinin engelsiz bir şekilde görülmesine imkan tanır. LA: Sol atriyum, LV: Sol ventrikül, MV: Prostetik mitral kapak diskleri, V: Vejetasyon. (Görüntüler: Sheldon E. Litwin, MD, Kardiyoloji bölümü, Utah Üniversitesi, Salt Lake city, Utah)

sayısının tesbitine imkan tanır. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) aşağıdaki formülle hesaplanabilir:

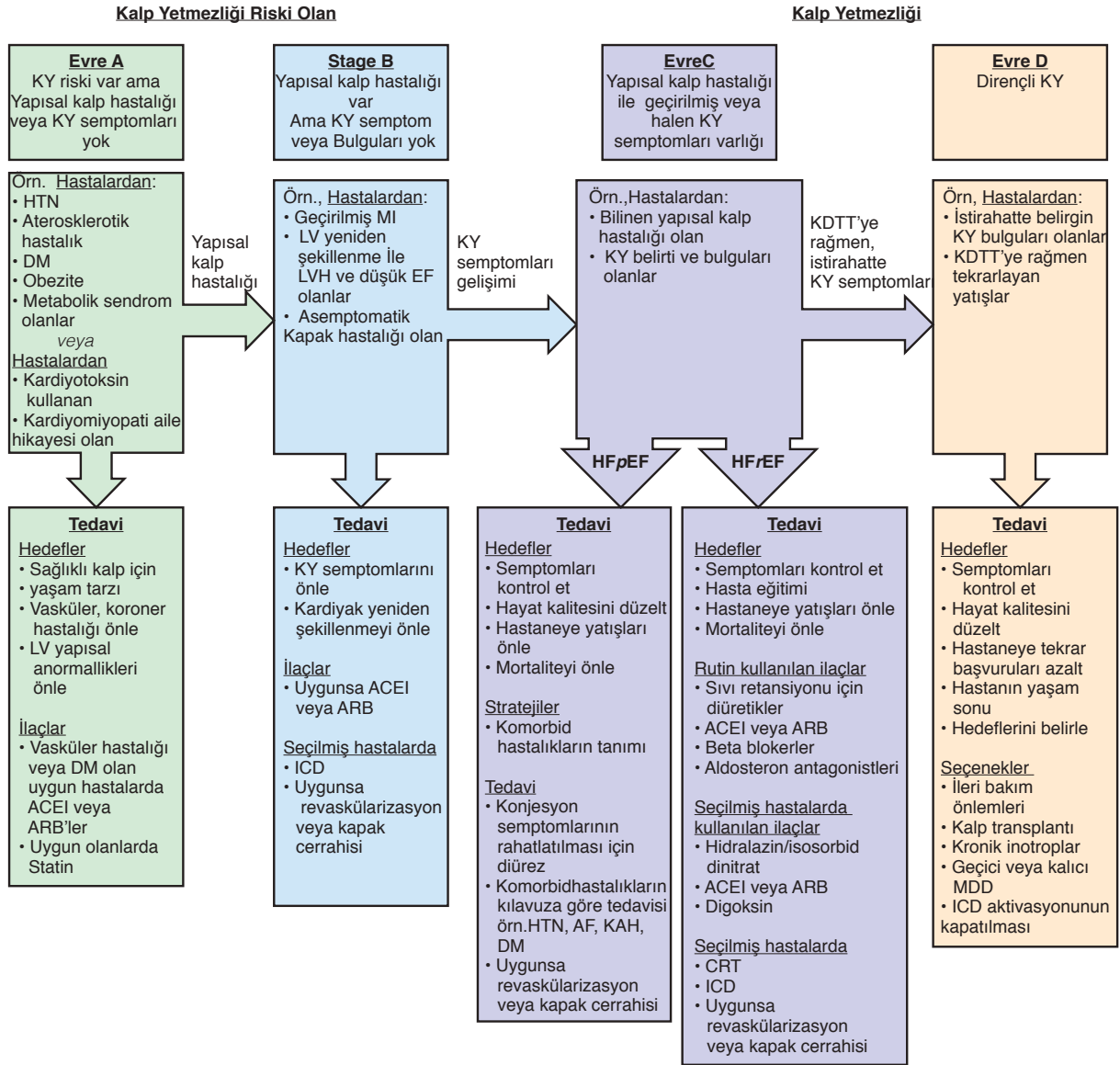
$$LVEF = (EDC - ESC) / EDC$$

Eğer sintigrafik veriler kardiyak siklus boyunca elde edildiyse, kalbin bilgisayarca oluşturulan görüntüsü sinematik olarak oluşturulabilir. Bu da duvar hareketlerinin değerlendirilmesine imkan tanır.

Miyokard perfüzyon görüntülemesi genellikle egzersiz veya farmakolojik (vazodilatör) stres testiyle birlikte yapılmaktadır. Koroner vazodilatör olarak dipiridamol (Persantin) veya daha sık olarak adenozin kullanılmaktadır. Her iki ajan da miyokardiyal kan akımını dört ila beş kat artırabilir. Adenozin daha pahalıdır fakat dipiridamole göre avantajı çok kısa yarı ömürlü oluşudur. Yeni adenozin benzeri ajanların yan etki profilleri daha düşüktür ve klinik olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Teknesyum-99m sestamibi en sık kullanılan radyonüklid-dir ve sıklıkla stres testinin tamamlanmasından hemen önce enjekte edilir. Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi (SPECT), istirahat ve stres sonrasında elde edilen kalitatif ve kantitatif analizlerden oluşur. Normal bir kalpte, radyoizotop miyokard üzerinde eşit olarak dağılmalıdır. İskemi hastalarında, egzersiz sonrası lokalize bir bölgede tutulum azalır fakat istirahat kısmen veya tamamen dolar (redistribüsyon). Pik egzersiz ve istirahat kalıcı bir defekt olması MI veya skarlaşma ile uyumludur (fiks defekt). Buna rağmen, fiks defekt olarak görülen bazı hastalarda, 24 saat sonra tekrar küçük miktarda izotop enjeksiyonu sonrası istirahat görüntülerde tutulumun düzelmesi, miyokardın canlı fakat ileri derecede iskemik olduğunu gösterir.

Düşük seviyeli egzersiz ve vazodilatör kombinasyonu, pron görüntüleme, atenüasyon düzeltilmesi ve bilgisayar veri analizleri gibi yeni yaklaşımlar sayesinde verilerin kalitesi ve



Şekil 5-1 The American College of Cardiology ve American Heart Association evreleme sistemi. ACEI, Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; AF, atriyal fibrilasyon; ARB, anjiyotensin reseptör blokleri; KAH, koroner arter hastalığı; CRT, kardiyak resenkronizasyon tedavisi; DM, diyabetes mellitus; EF, ejeksiyon fraksiyonu; GDMT, kılavuz doğrultusunda tıbbi tedavi; KY, kalp yetmezliği; HRQOL, sağlık ile ilişkili yaşam kalitesi; HTN, hipertansiyon; ICD, implantabl kardiyak defibrilatörler; LV, sol ventrikül, LVH, sol ventrikül hipertrofisi; MDD, mekanik dolaşım desteği

anormallidir. Sekonder kardiyomiyopatiler çok sayıda hastalık ile ilişkili olabilir ancak Amerika Birleşik Devletlerinde en sık iskemik kalp hastalığına bağlıdır. Ventrikül disfonksiyonu aşırı basınç yükünden kaynaklanır. Uzun süreli hipertansiyon veya aort darlığı, veya aort yetersizliği veya mitral yetersizliğindeki sıvı yüklenmesi aşırı basınç yüküne örnektir. Amiloidoz gibi normal miyokardın infiltrasyonu ile seyreden hastalıklar KY'nin nadir sebepleri arasındadır. Hemokromatozis demir kaynaklı mitokondri hasarından kaynaklandığı düşünülen dilate kardiyomiyopatiye yol açabilir. Kronik perikardit veya perikardiyal tamponat gibi perikardın hastalıkları doğrudan miyokard dokusunu etkilemeden kardiyak fonksiyonlarda bozulmaya yol açabilir. Uzun süreli taşiaritmiler sıklıkla geri dönüşlü olan miyokard fonksiyon bozuklukları ile ilişkilidir.

Yüksek debili KY nadir bir durum olup istirahatte bile artmış kardiyak indeksin $2.5-4 \text{ L/dk/m}^2$ den daha fazla olması ve sistemik vasküler direncin düşük olması ile karakterizedir. Yüksek debili KY sebepleri arasında ciddi anemi, vasküler şantların olması, hipertroidi, vitamin B₁ eksikliği sayılabilir. Etkin olmayan kan hacmi ve basıncından dolayı sempatik sinir sisteminin ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) uyarılması ile sonuçlanır. Sempatik sinir sistemi ve RAAS aktivasyonu antidiüretik hormon (ADH) salınımına yol açarak ventrikül genişlemesi, negatif yeniden şekillenme-remodeling ve KY ile sonuçlanır. Tedavide spesifik neden hedeflenir.

Düşük debili kalp yetmezliği yüksek debili KY'den daha sıkıdır. Özellikle metabolik ihtiyaç artışı olduğunda kardiyak debinin yetersiz kalması ile karakterizedir. Kardiyak fonksiyon

düzeltilmeyi amaçlar ve kardiyak debide ve LVEF’de artma ilişkili bulunmuştur. Biventriküler pacing LV hacmini, LV kitlesini ve mitral yetersizliği ciddiyetini azaltarak LV yeniden şekillenmesi üzerine olumlu etkiler sağlar. Bu hemodinamik ve yapısal değişiklikler fonksiyonel kapasitede, egzersiz toleransında ve yaşam kalitesinde artma olarak kliniğe yansır.

Biventriküler pacing KY’den hastaneye yatış ve mortalite oranlarını azattığı çok sayıda randomize kontrollü çalışmada gösterilmiştir. 14 randomize çalışmanın sistematik bir derlemesi 2007’de McAllister ve ark. tarafından yayınlanmıştır. LVEF’si %35’in altında olan, QRS süresi 120 msn ve üzerinde olan, NYHA sınıf III ve IV olan ve optimal medikal tedaviyi alan 4420 hasta değerlendirilmiştir. CRT’nin LVEF’yi %3 artırdığı, LV yeniden şekillenmesini, hayat kalitesini ve egzersiz kapasitesini iyileştirdiği, hastaların %59’unda en az 1 NYHA sınıfı artırdığı gösterilmiştir. Hastaneye yatışlar %37 azalmış, tüm nedenlere bağlı mortalite %22 azalmıştır. CRT NYHA sınıf III ve IV tüm hastalarda yararlı olmuş ve NYHA sınıf I ve II semptomları olanlarda mortalite yararı gösterilmiştir.

Biventriküler pacing uygulanan hastaların üçte birinde yanıt alınamamıştır. CRT’ye en iyi yanıt veren hastalar sol dal bloğu paterninde geniş QRS olan hastalardır. ACC kılavuzundan sınıf I öneri CRT’yi LVEF’si %35 ve altında olan, sinüs ritminde, QRS süresi 150 msn ve üzeri olan sol dal bloğunda, NYHA sınıf II, III veya IV semptomları olup optimal medikal tedaviyi alanlara önermektedir (Şekil 5-7).

Antikoagulasyon

KY’li hastalar; persistan, paroksizmal veya permanent atriyal fibrilasyon; ve CHADS2 indeksinden en az bir risk faktörü varlığında (örn. konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, yaş 75 veya üzeri, diyabet, ve inme) kronik antikoagulasyon almalıdır. Kılavuzlara göre KY’li ve atriyal fibrilasyonlu hastaları ilave risk faktörü olmadan antikoagüle etmek mantıklı olabilir.

Evre D Kalp Yetmezliği

Optimal tıbbi tedaviye rağmen, KY’li hastalar semptomlarda düzelme sağlanamayabilir. Bu durumlarda hemodinamik olarak (örn. Swan ganz kateteri ile) yönlendirilen KY tedavisi sıvı durumunu ve perfüzyonu ideal hale getirmek ve kardiyak index düşüklüğünün derecesini değerlendirmek için kullanılabilir.

Bu yaklaşım kardiyak transplantasyon ve ventrikül destek cihazları ile mekanik dolaşım desteği gibi ileri kalp yetmezliği tedavilerine adaylık durumlarını da değerlendirilmesine yardımcı olur. Sıkça kullanılan ajanlarda birisi olan milrinon intravenöz fosfodiesteraz inhibitörüdür ve kontraktilite ve ardyük üzerine benzer etkilere sahiptir. Uygulandığında kardiyak indeksi artırır ve spontan diürezis artırır. Sistemik vasküler direnci belirgin artmış olanlarda intravenöz vazodilatörlerin kullanımı (örn. nitroglicerine, sodyum nitroprusid) ardyüğü azaltabilir ve kardiyak debiyi artırabilir.

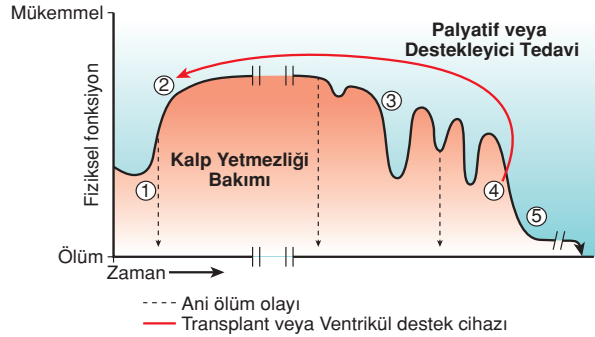
Eğer bu önlemlerde tatminkar bir diüretik yanıt oluşturmada yetersiz kalırsa dopamin 2 ile 5 µg/kg/dk dozlarında uygulanarak renal dopaminerjik reseptörleri uyarak sodyum ve sıvı atılımını artırabilir. Tablo 5-5’te klinisyenin evre D veya ileri KY’li hastayı tanımak için kullanacağı klinik bulgular ve

TABLO 5-5 İLERİ KALP YETMEZLİĞİNİN TANIMLANMASI

yatışlar (≥2) veya KY ile Acile başvurular
Renal fonksiyonlarda ilerleyici bozulma (örn. BUN ve kreatinin artışı)
Diğer nedenler olmadan kilo kaybı (örn. kardiyak kaşeksi)
Hipotansiyona bağlı ACE inhibitörlerine intolerans ve/veya renal fonksiyonlarda bozulma
KY’nin kötüleşmesi veya hipotansiyona bağlı β-bloklere intolerans
Sıklıkla sistolik kan basıncının <90 mmHg olması
İstirahati gerektiren giyinme veya banyoda bile ısrarcı dispne
Dispne veya yorulmaya bağlı düz zeminde 1 blok bile yürüyememe
Yakın zamanda sıvı yükünü idame etmek için diüretikleri artırarak zorunda kalmak, günlük furosemid dozu >160 mg/gün ve/veya metolazon eklemek zorunda kalmak
Serum sodyumunda ilerleyici sodyum düşüklüğü, genellikle <133 mEq/L
Sık ICD şokları

Modified from Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al: 2013 ACCF/AHA guidelines for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, J Am Coll Cardiol 62:e147–e239, 2013.

ACE, Angiotensin-converting enzyme; BUN, blood urea nitrogen; ED, emergency department; HF, heart failure; ICD, implantable cardiac defibrillator.



Şekil 5-8 Kalp yetmezliğinde bakımın geniş bir özeti. Erken dönem tedavi (1), destek girişimleri hastanın ve ailenin KY ve öz-bakım eğitimine odaklanmalıdır. Diürez ve kanıta dayalı tedaviler fonksiyonda iyileşme platosunu sağlar (2). Fonksiyonel iyileşme platosu sağlanınca hasta ve aile semptomların düzeltilmesi çabasıyla fayda görür ve KY’nin kendisi ve hayatlarına olan etkisi ile başa çıkabilirler. Fonksiyonel durum zaman zaman KY alevlenmeleri ile düşer ama kurtarma çabalarına yanıt verir (3). Kalp transplantasyonu veya ventrikül destek cihazları (4) ile hastanın fonksiyonları bir dönem artış gösterir ancak farklı bir tür kronik hastalık yükü taşır. Yaşam sonunda veya ciddi fiziksel düşüklük veya komorbiditeler eşlik ettiğinde (5) bakımın temel amacı palyasyondur ama bazı KY tedavileri de önemlidir. KY son döneme yaklaştıkça potansiyel küratif tedavilerin kesildiği kanserden farklıdır. (Goodlin S, Palliative care in congestive heart failure, J Am Coll Cardiol 54:386-396, 2009 Modifiye edilmiştir)

laboratuvar değerleri sunmaktadır. “The Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support” (INTERMACS) skalası potansiyel mekanik dolaşım desteği için hastaların risk sınıflaması yapmak için kullanılır.

Mekanik Dolaşım Desteği

İki tane kalıcı ventrikül destek cihazı (ventricular assist device-VAD) Birleşik Devletler FDA (Food and Drug Administration) kurumu tarafından onay almıştır. İlk cihaz HeartMate II axial akım cihazı olup transplantasyona köprü amacı ile


TABLO 7-2 KRONİK EDİNSEL VALVÜLER KAPAK HASTALIKLARININ KARAKTERİSTİK FİZİK MUAYENE, ELEKTROKARDİYOĞRAFI VE GÖĞÜS RÖNTGENİ BULGULARI

NEDEN	FİZİK MUAYENE BULGULARI	ELEKTROKARDİYOĞRAFI	RÖNTGEN
Aortik stenoz	Pulsus parvus et tardus(aort yetmezliğinin eşlik ettiği hastalarda olmayabilir) Boyuna doğru yayılan ejeksiyon üfürümü, stenoz ciddi ise geç pik Devamlı ancak belirgin yer değiştirmemiş sol ventrikül vurusu A ₂ azalır, S ₂ tek yada paradoksik çift S ₄ galo sıklıkla palpabl	Sol ventrikül hipertrofisi Sol dal bloğu genelde sık Nadiren iletim sisteminin kalsifik tutulumu sonucu tam kalp bloğu	Sol ventrikülde dilatasyon olmadan belirginleşme Poststenotik aortik rott dilatasyonu Aort kapak kalsifikasyonu
Aort yetmezliği	Artmış nabız basıncı Çift tepeli karotis nabızı Nabızın hızlı yükselmesi ve ani düşüşü Sol ventrikül vurusu hiperdinamik ve laterale kaymış Diyastolik dekreşendo üfürüm, üfürümün süresi ciddiyeti ile ilgili Sistolik akım üfürümü S ₃ galo sık	Sol ventrikül hipertrofisi sıklıkla dar derin Q dalgaları	Sol ventrikül ve aortik dilatasyonu
Mitral stenoz	Sert S ₁ Açılma sesi S ₂ -OS intervali stenoz ciddiyeti ile ters ilişkili S ₁ duyulmazsa ve OS yoksa kapak ağır kalsifiyedir. Pulmoner arteriyel hipertansiyonun işaretleri	Sol atriyum anormalliği Atrial fibrilasyon sık Pulmoner arteriyel hipertansiyon varsa sağ ventrikül hipertrofi bulguları	Geniş Sol atriyum:Çift kontur işareti, özefagusun posteriyora yer değiştirmesi, sol ana bronşun yükselmesi
Mitral yetmezliği	Hiperdinamik sol ventrikül vurusu S ₃ Geniş çift S ₂ , sıklıkla Aksillaya yayılan holosistolik üfürüm(akut mitral yetmezliğinde, mitral kapak prolapsusunda ve papiller kas disfonksiyonunda atipik üfürüm)	Sol atriyal anormallik Sol ventrikül Hipertrofisi Atriyal fibrilasyon	Genişlemiş sol atriyum ve sol ventrikül Pulmoner venöz konjesyon
Mitral kapak prolapsusu	OTek yada iki sistolik klik, sıklıkla midsistolik takiben geç sistolik üfürüm Dinamik oskültasyon bulgusu Uzun ince boy, pektus ekskavatum, düz sırt sendromu ile ilişkili	Sıklıkla normal Genellikle infeiyor derivasyonlarda ST segment depresyonu ya da T dalga değişiklikleri	Bu anormalliğin varlığı ya da yokluğu ve kapaktaki yetmezlik derecesine bağlıdır
Triküspid Darlığı	Sinüs ritmindeyse belirgin a dalgasıyla birlikte jugüler venöz distansiyon Triküspid OS (açılma sesi) sol sternal kenarda açılma sesi, mitral stenozu ile birlikteyse daha güçlü olabilir Triküspid açılma sesi ve inspirasyon ile artmış şiddet	Sağ atriyal anormallik Atriyal fibrilasyon sık	Geniş Sağ atriyum
Triküspid yetmezliği	Geniş sistolik yetmezlik dalgası ile jugüler venöz distansiyon İnspirasyon ile artan sol sternal kenarda sistolik üfürüm Diyastolik akım gürültüsü İnspirasyon ile artan Sağ ventrikül S ₃ Sistolik pulsasyon gösteren hepatomegali	Sağ atriyum anormalliği, sıklıkla triküspid yetmezliğinin nedeni ile ilişkili	Sağ atriyum ve Sağ ventrikül genişlemesi, sıklıkla triküspid yetmezliğinin nedenleri ile ilişkili

LA, Left atrium; LV, left ventricle; OS, opening snap; RA, right atrium; RV, right ventricle; S₃, S₄ gallop.

*Findings are influenced by the severity and chronicity of the valve disorder.

nellikle kronik ciddi aort yetmezliğine yol açmaktadır (Tablo 7-1'e bakınız).

Klinik Görünüm

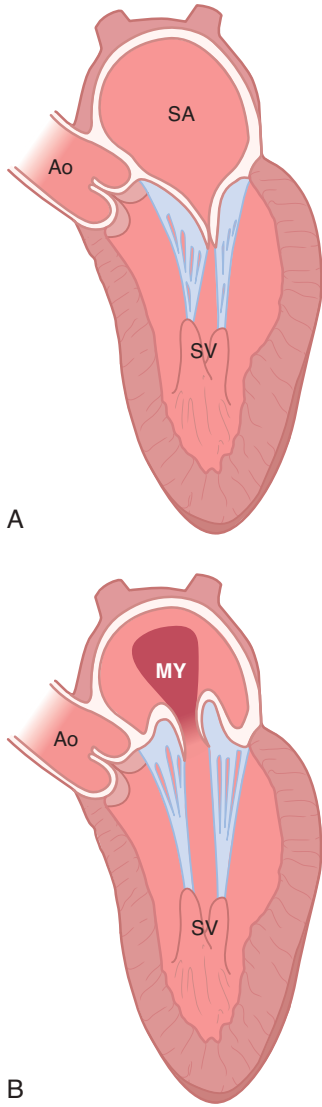
Akut Ciddi Yetmezlik

Hastalar, endokarditten kaynaklanan ateş ve kırgınlık veya aort diseksiyonuna bağlı ciddi göğüs ağrısı gibi alta yatan patolojiler ile ilişkili semptomlara sahiptirler. Buna ek olarak, hastalar, ciddi bozulmuş kardiyak output nedeniyle taşikardi ve hipotansiyonu içeren kardiyojenik şokun ilerleyici belirtisi ve semptomları ile belirgin artmış dolmuş basıncına bağlı fulminan

pulmonar ödemden muzdariptir. Genel olarak, yetmezliğin ciddiyeti ne kadar hızlı gelişirse, hemodinamik olarak o kadar az tolere edilir.

Kronik Ciddi Aort Yetmezliği

Ciddi yetmezlik, aylardan yıllara doğru yavaşça geliştiğinde, LV remodellingi gibi kompensatuar mekanizmalar, daha geniş yetmezlik hacimlerin iyi tolere edilmesine olanak sağlayan odacık dilatasyonu ve artmış kompliansa yol açar. Başlangıçta, dispne ve yorgunluğu da içeren semptomlar sıklıkla efor ile ilişkilidir. Ortopne ve ara sıra oluşan göğüs ağrısı, epikardiyal koroner hastalığın yokluğunda gelişebilir.



Şekil 7-8 Mitral yetmezliğin en sık kalıtsal nedeni mitral kapak prolapsusudur. **A.** Sistolde kapağın kapanması sırasında kapakçık pozisyonu görülüyor. **B.** Sistol sırasında mitral kapakçıkların mitral anulus üzerine hareketi sonucu mitral yetmezlik meydana gelir.

lians ile uyum sağlar. Bu ise uzun dönemler boyunca, semptomları önleyerek normal dolum basınçlarındaki atım hacimlerinin dengelenmelerine olanak sağlar. Nihayetinde, sistolik fonksiyonlar azalmakta veya hastada semptomlar görülmekte olup, cerrahi ihtiyacı açığa çıkmaktadır.

Klinik Gözlem

Akut ciddi mitral yetmezlikli hastalar başvuru anında, klinik durumları ciddi olup, genellikle kardiyojenik şoklardır. Dispne, hipotansiyon ve taşikardiye ek olarak, primer etiyolojiye ait semptomlar da hastalarda bulunabilir. Örnek olarak, miyokard enfarktüsüne bağlı papiller kas yırtığı olan hastada ayrıca başvuru anında göğüs ağrısı ve EKG değişiklikleri de

olabilir.

Kalbin kompensatuar değişiklikleri geliştirmek için zamanı olduğu kronik ciddi yetmezlikte, hastalar asemptomatik kalabilir ve fizik muayene ile tanı konulmadan önce durumlarının farkında bile olmayabilirler. Zaman içinde, nefes darlığı ile efor yorgunluğu gelişir. Bu erken aşamada, bu durum tanımlanmazsa, hastada, kronik konjestif kalp yetmezliği ve aritminin tipik bulgu ve semptomlar gelişecektir.

Tanı

Akut ciddi yetmezlikli hastalarda, mitral yetmezlikte genellikle görülen bulgular görülmekte veya tesbit edilmeleri zor olmaktadır. Sistol sırasında sol atriyal basınçta hızlı bir yükselme, sistolik üfürümü kısaltır. Taşikardi ve takipnenin fizik muayenede ek karıştırıcı faktörler olmasıyla, tanı yatakbaşında kolaylıkla atlanabilir (Tablo 7-2'ye bakınız) Klinik şüphenin mevcut olduğu durumlarda, ekokardiyografi, tanının hızlıca doğrulanmasında önemli bir araçtır.

Kronik ciddi mitral yetmezlikli hastada LV apeksinde klasik holosistolik üfürümün görülmesi daha olasıdır. Yetmezliğin nedeninin mitral kapak prolapsusu olduğu durumlarda, geç-sistolik üfürümü takip eden mid-sistolik klik de genellikle mevcuttur. Kardiyak genişleme, kalp tepe atımını laterale kaydırır. Konjestif kalp yetmezliğinin yokluğunda dahi, S3 gallo görülebilir.

Tanı en iyi TTE ile konur. Bu teknik, sadece yetmezlik ciddiyetini kantitatif olarak ölçmesinin yanı sıra, aynı zamanda anatomik mekanizmayı da tanımlayarakak, hastalık yönetimi için önemli çıkarımları sağlaması açısından önemlidir. Trans-torastik görüntüleme ile kapak anomalilerinin doğrulanmadığı durumlarda, hem iki hem de üç-boyutlu TEE'ler, yetmezliğin anatomik mekanizmasını tanımlamada duyarlılığı yüksektir.

Kardiyak kataterizasyon laboratuvarındaki teknikler, yetmezliğin ciddiyetini belirlemede faydalı olsalar da, nadir kullanılmaktadırlar ve ekokardiyografi bu tekniğin yerini almaktadır.

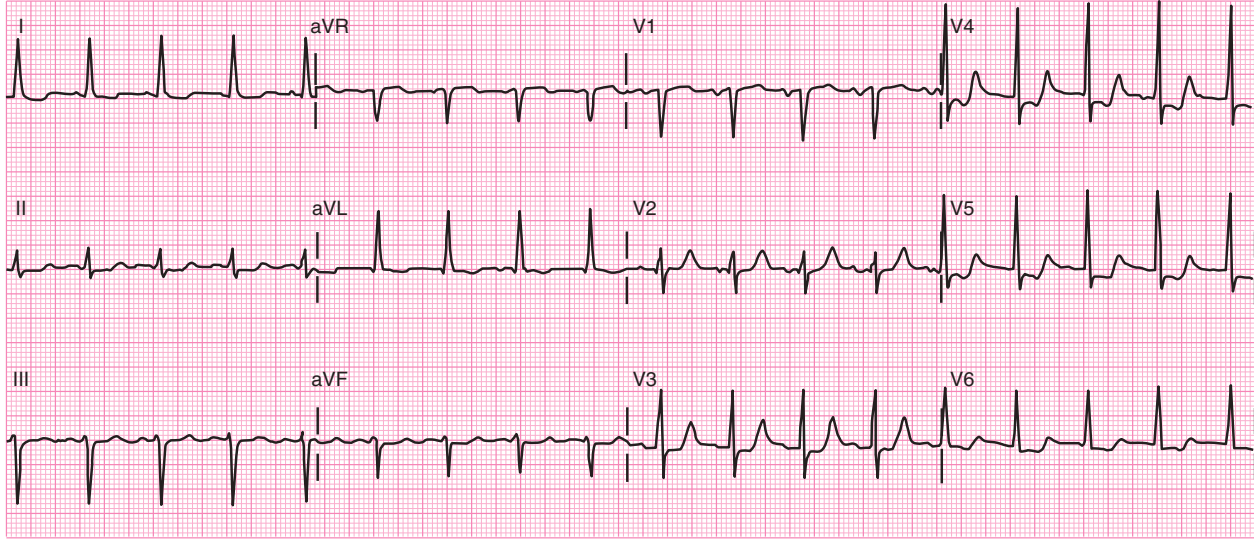
Tedavi

Akut ciddi aort yetmezliğindeki hastalarda olduğu gibi, esas hedef mitral kapağın kesin mekanik düzeltilmesinin-tamir veya değişim olarak adlandırılır, acilen planlanmasına kadar olan dönemde hastayı stabilize etmektir. Akut ciddi aort yetmezliğine zıt olarak, ardyüğü azaltmak ve mitral yetmezlikteki hastalardaki kardiyak outputu arttırmak için intraaortik balon pompası bir seçenektir. Bunun dışında, intravenöz sodyum nitroprussid veya hidralazin daha düşük ardyük için kullanılabilir, veya hipotansiyonun sınırlayıcı olmadığı durumlarda pulmoner ödemi azaltmak için diüretik kullanılabilir.

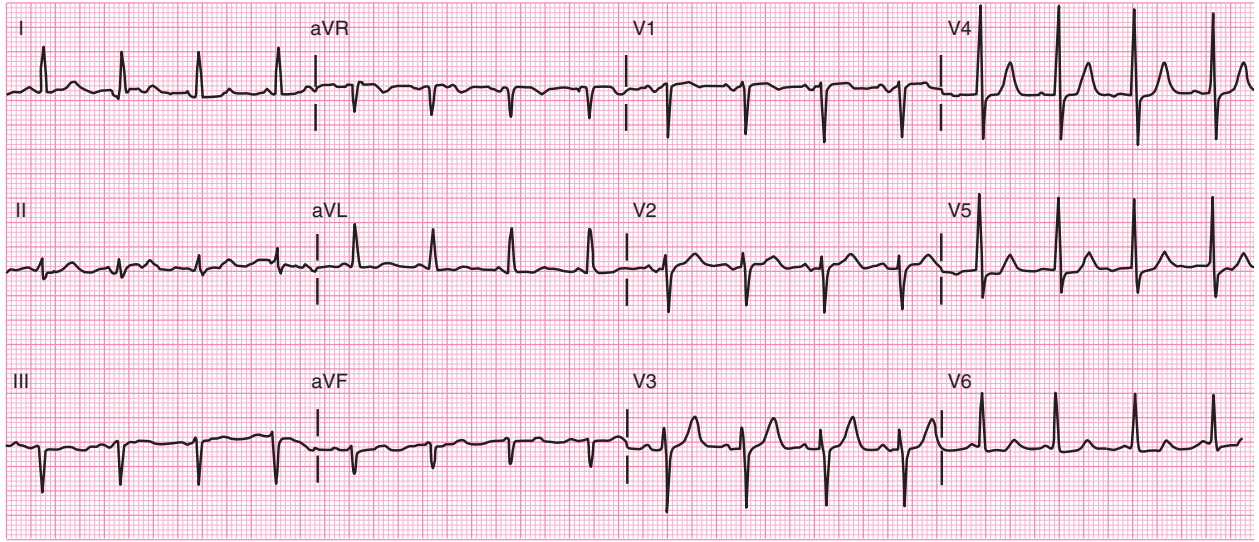
Kronik ciddi mitral yetmezlikli hastalarda, klinik durum stabil kalabilir ve çoğu uzman kişiler "bekle-gör" stratejisini önermektedir. Genellikle aktif hasta, efor semptomlarının gelişimi açısından izlenmektedir. Ancak, semptomların yokluğunda dahi, hastalar okult LV sistolik disfonksiyon geliştirebilir. Bundan dolayı, asemptomatik hastalarda periyodik ekokardiyografik inceleme, geri dönüşümsüz sistolik disfonksiyonu önlemede son derece önemlidir.

Hastada, LV sistolik fonksiyonunda geniş bir düşüş görülmemesi koşuluyla efor semptomları veya konjestif kalp yet-





A



B

Şekil 8-2 Anjina esnasında (A) ve sublingual nitrat sonrası anjina geçtikten sonra (B) çekilen elektrokardiyogram. Anjina sırasında transient ST-segment depresyonu ve T dalga anormallikleri mevcut

karşılaştırılmasına izin verir. Diğer izleyicilerde bu yeniden dağıtma özelliği yoktur ve teknesyum 99 veya tetrofosmin kullanılarak yapılan testlerde iskemik miyokardı ayırt etmek için hem “dinlenme” hemde “stres” izleyici enjeksiyonu gerekir. Normal perfüzyon çalışmaları olan hastalarda koroner olay düşük riski (<1 / yıl) vardır. Pozitif perfüzyon çalışma varlığında koroner olaylar için yaklaşık %7/yıl oranında bir risk vardır ve perfüzyon anormalliğinin boyutuna göre bu risk giderek artar.

Egzersiz testi için görüntüleme alternatifi iskemi kaynaklı duvar hareket anormallikleri tespit etmek için ekokardiyografi kullanılmasıdır. Kullanımı herhangi bir radyasyon maruziyeti olmadığından giderek artmaktadır, radyonüklid izleyicilerin

kullanımı ile hasta önemli dozda radyasyona maruz kalır. Stres ekokardiyografi sensitivite, spesifite ve prediktif değer üzerine radyonüklid görüntüleme ile eş katkı yapar. Ekokardiyografik görüntülemenin ek bir yararı kapak fonksiyonu hakkında daha ayrıntılı anatomik bilgi vermesidir. Doppler görüntüleme ile birlikte egzersize bağlı mitral yetersizliği ile ilgili bilgil elde edilebilir.

Egzersize bağlı duvar hareket bozukluğunun değerlendirilmesi için bir başka araç da radyonüklid ventrikulografi veya Multigated acquisition scanning (MUGA) kullanılmasıdır. Bu teknik genellikle egzersiz stres radyonüklid çalışmanın yorumlanmasının bir parçası olarak kabul edilir. Bu görüntüleme

eğilimli hale getirir. Plâğin birçok alandan ülsera veya rüptüre olması mümkündür.

Plak rüptürü yırtılma yerinde platelet adhezyonu ve aktivasyonuna neden olur. Trombositler agrege oldukça ilerleyici intravasküler trombüs birikimine neden olan tromboz kaskatı tetiklenir. Miyokardiyal iskemi ve MI şiddeti damarın trombüs ile tıkanma derecesine göre değişir. Aynı zamanda platelet agregatlarının veya trombüsün embolize olması sonucunda AKS oluşabilir.

Klinik

AKS önceden asemptomatik hastada ilk belirti olarak angina pectoris ile ortaya çıkabilir. Alternatif olarak önceden anjina pectoris olan hastalar daha sık anjina yaşayabilir, daha düşük egzersizle anjina oluşabilir veya istirahat anjinası olabilir. AKS gelişen hastalar sıklıkla kendi anjinal semptomlarını aynı yer ve dağılımda fakat daha yoğun ve uzun süreli hissederler. Subtotal veya total koroner arter oklüzyonu olan hastalar nitrogliserinin etkilerine ya çok az duyarlı yada tamamen duyarsız olabilir.

Miyokard iskemi sırasında fizik muayenede hastanın açıkça endişeli ve rahatsız aynı zamanda nefes darlığı, bulantı, kusması olduğu görülebilir. AKS rahatsızlığına tipik yanıt sinüs taşikardisi ve hipertansiyon olmakla birlikte, bazı durumlarda sinüzal bradikardi ve değişen derecelerde kalp bloğu görülebilir. Bradikardiler hipotansiyon ile ilişkili olabilir. Oskültasyonda azalmış LV kompliyansını yansıtan S 4 ya da geniş LV disfonksiyonu varsa S 3 ortaya çıkarabilir. iskemi kaynaklı papiller kas disfonksiyonu durumunda, mitral yetersizliğinin sistolik üfürümü duyulabilir. Yüksek LV dolum basınçlarınına yol açan geniş iskemik miyokard alanına sahip hastalarda

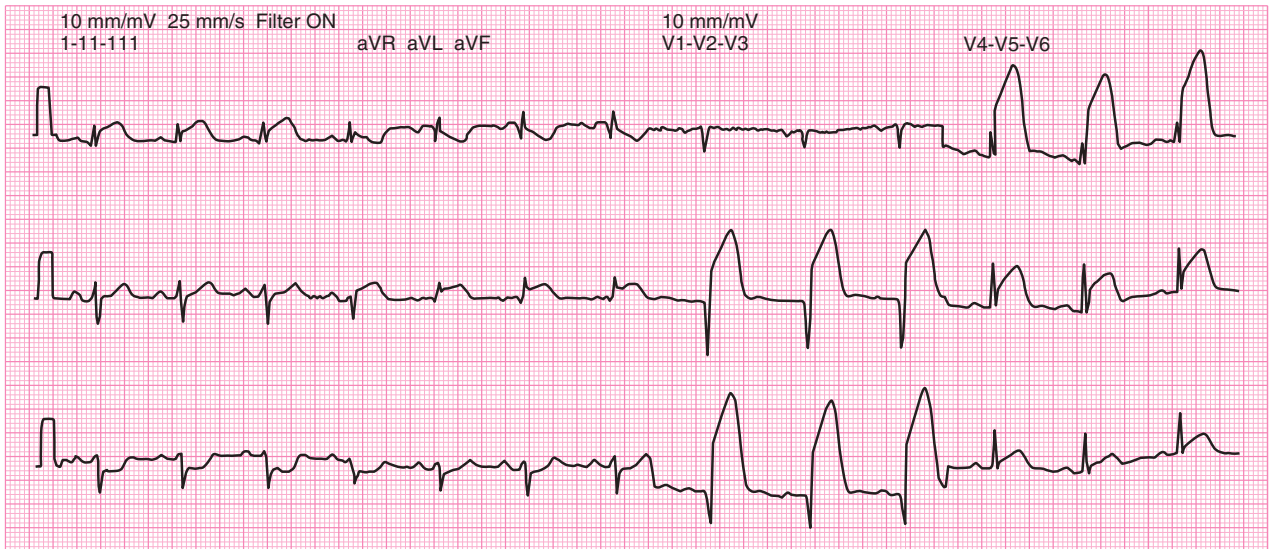
pulmoner konjesyon, nefes darlığı ve akciğer oskültasyonda rallerler vardır.

Tanı

AKS ile başvuran hastalar hızlı tanı ve tedavi yönelik acil bakım gerektirir. EKG AKS düşünülen hastaların erken tanısında büyük önem taşımaktadır. Birden fazla derivasyonlarda ST yükselmesi (Şekil 8-5) STEMI için tanısaldır ve daha geniş MI ve hızlı revaskülarizasyon gereksinimini gösterir. ST yükselmesinin dağılımı trombotik koroner oklüzyondan etkilenen miyokardın bölgesini yansıtır. Örneğin II, III ve aVF derivasyonlarında ST yükselmesi sağ koroner arter tıkanmasına bağlı (veya bazı hastalarda circumflex kororo artere bağlı) inferior MI gösterir. V2 den V6 derivasyonua kadar olan ST yükselmesi sol ön inen koroner arter tıkanmasının neden olduğu anterior MI gösterir.

Kararsız angina veya NSTEMI azalmış koroner kan akımına neden olan trombüse bağlı subtotal damar tıkanıklığı nedeniyle olur. Bu subendokardiyal iskemiye ve EKG'de karakteristik ST depresyonuna (Şekil 8-6) neden olur. İlk çalışmada akut miyokard infarktüsü geçiren hastaların yaklaşık yarısında önemli EKG anormallikleri yoktur. Tanı için sıklıkla EKG takibi gereklidir. MI için yüksek şüphe varlığında EKG takipleri tanısaldır değil ise hastanın sırtından alınan EKG kayıtları (V 7 - V 9) posterior LV iskemisine bağlı (genellikle sirkumfleks koroner arter tıkanıklığı) ST değişikliklerini gösterebilir. Ekokardiyografi ile gösterilen bölgesel duvar hareket bozuklukları da akut MI tanısı koymak için yardımcı olabilir.

Serum biyomarkerları akut miyokard infarktüsü tanısında önemli rol oynarlar. Miyokard nekrozu MI oluşumunu



Şekil 8-5 Akut anterolateral miyokard enfarktüsü. I, aVL ve V₂-V₆ derivasyonlarında ST segment elevasyonu. II, III ve aVF derivasyonlarında resiprokal ST segment depresyonu vardır. V₂ ve V₃ derivasyonlarında derin Q dalgaları gelişmiştir.



Kardiyak Aritmiler

Marcie G. Berger, Jason C. Rubenstein, ve James A. Roth

Çeviri: Dr. Mehmet Tezcan, Dr. Ömer Uz

TEMEL HÜCRESEL ELEKTROFİZYOLOJİ

Kardiyak miyositler, intraselüler ve ekstraselüler kompartmanlar arasında diferansiyel iyon dağılımını sağlayarak, negatif istirahat membran potansiyelini (E_m) aktif olarak sürdürürler. Bu, iyon kanallarını, pompalarını ve değiştiricilerini içeren enerji-bağımlı bir süreçtir. Transmembran voltaj ve iyonik konsantrasyon farklılıkları, elektriki ve kimyasal güç oluşturarak yüklü iyonları hücre içine ve dışına yönlendirmektedir.

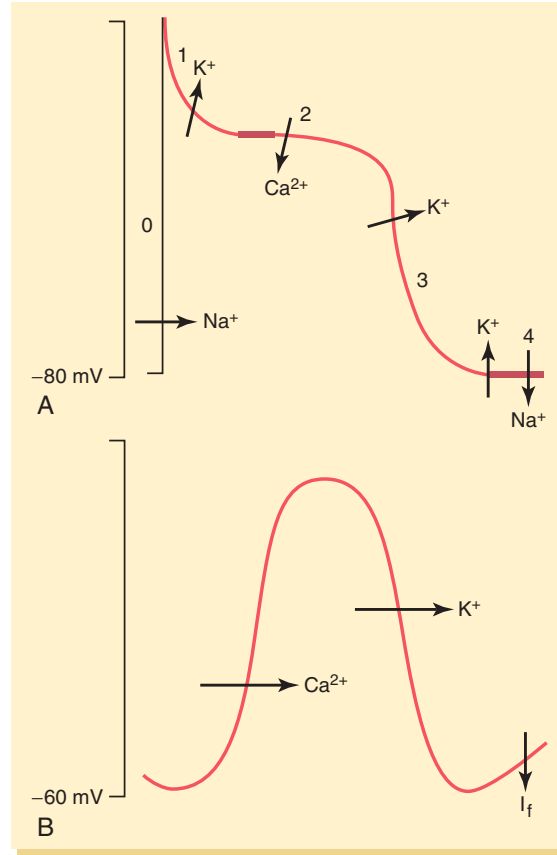
Kardiyak miyositlerin istirahat E_m 'si, potasyum iyonları (K^+) tarafından kontrol edilir. Sodyum-potasyum adenozin trifosfat pompası ($Na^+, K^+ -ATPase$) tarafından sağlanan aktif K^+ transportu, transmembran iyonik gradiyenti meydana getirir; intraselüler K^+ konsantrasyonu ekstraselüler konsantrasyondan daha yüksek hale gelir. Bu da, hücrelerden net olarak dışarıya K^+ kaçışına zemin hazırlar ve istirahatte kardiyak miyosit içerisinde negatif yük oluşmasına yol açar. K^+ , negatif intraselüler yük transmembran K^+ konsantrasyon gradiyentini *denge potansiyeli* olarak adlandırılan potansiyelde eşit dengeye getirmeye kadar, intraselüler alandan ekstraselüler kompartmana doğru akmaya devam eder. Net K^+ akımının sıfır olduğu denge potansiyeli, pacemaker özelliği olmayan kardiyak miyositlerin istirahat E_m 'sine yakındır. Pacemaker hücreleri (örn. sinoatriyal ve atriyoventriküler [AV] nodal hücreler), istirahat E_m 'lerinin -50 ila -60 mV olmaları ile karakterizedirler. Atriyal ve ventriküler miyositlerin istirahat E_m 'si ise tipik olarak -80 ila -90 mV'tur.

Kardiyak miyositin eşik potansiyele kadar depolarize olması ile birlikte bir iyonik hareket sekansı tetiklenir ve neticede aksiyon potansiyeli meydana gelir (Şekil 9-1). Aksiyon potansiyeli beş faza ayrılır. Faz 0, pacemaker özelliği olmayan miyositlerin hızlı depolarizasyonudur ve hızlı sodyum kanalları aracılığıyla olan hızlı sodyum iyon (Na^+) girişinin bir sonucudur. Bu kanalların üç yapısal hali mevcuttur: kapalı (istirahat hali), açık (Na^+ akımını iletir), ve geri dönüşümü voltaj bağımlı olan inaktif hali. Faz 1, hücre dışına K^+ kaçışının aracılık ettiği, hücrenin erken, hızlı, parsiyel repolarizasyonudur. Faz 2, yani plato fazı sırasında küçük bir net akım mevcuttur; içeri yönlü kalsiyum iyon (Ca^{2+}) akımı, dışarı yönlü K^+ akımı ile dengelenir.

Faz 3 esnasındaki repolarizasyon, hücre dışına K^+ kaçışındaki artış ve Ca^{2+} içe akımındaki azalma aracılığıyla gerçekleşir. Dominant repolarize edici akım I_{Kr} 'dir; KCNE₂ geni (HERG olarak da isimlendirilir) ile kodlanan, hızlı aktive olan gecikmiş rektifiye edici K^+ akım kanalıdır. I_{Ks} akımı, yani yavaş aktive olan gecikmiş rektifiye edici K^+ akımı da repolarizasyona katkı sağlar. Faz 3, hücresel refrakter periyodu büyük ölçüde belirleyen fazdır. Önemli olarak, I_{Kr} , aksiyon potansiyel süresini uzatan bir çok ilaç ile inhibe olmaktadır.

110

Faz 4, özellikle kardiyak pacemaker hücrelerinde belirgindir. Çünkü, istirahat membran potansiyelinden eşik potansiyele kadar yavaş depolarizasyon gelişmektedir. İstirahat E_m 'si, spontan faz 4 depolarizasyonun hızı, ve faz 0 depolarizasyonun hızı, yavaş-yanıtlı kardiyak miyositleri hızlı-yanıtlılardan ayırmaktadır. Sinoatriyal nodda ve AV nodda bulunan yavaş-yanıtlı hücreler normal olarak otomatisite, yani faz 4 esnasında spontan depolarizasyon gösterirler. Yavaş-yanıtlı hücrelerde



Şekil 9-1 Kardiyak hücresel aksiyon potansiyelinin elektrofizyolojik temeli. **A**, Hızlı-yanıtlı hücreler çalışan miyokard içerisinde bulunurlar ve özelleşmiş infranodal ileti sistemi, oldukça negatif bir istirahat membran potansiyelini sürdürür ve aksiyon potansiyelinin başlangıcında da hızlı sodyum içe akımının aracılık ettiği sert faz 0 yukarı-çıkışını gösterir. **B**, Tam tersine, yavaş-yanıtlı hücreler, sinüs nodunda ve atriyoventriküler nodal dokuda bulunurlar ve daha az negatif olan istirahat membran potansiyellerini, daha yavaş olan kalsiyum-kanalı-bağımlı aksiyon potansiyel yukarı-çıkışını, ve faz 4 depolarizasyonu gösterirler.

olarak düzensiz, atımdan atıma değişken derecelerde QRS genişlemesi ya da preeksitasyonlu geniş QRS ritmiyle karakteristik elektrokardiyografik bulgulara sahiptirler (bkz. Şekil 9-5F). Altta WPW'nin olduğu AF sırasında, AV nod üzerinden ventrikül aktivasyonu, aksesuar yolun gizli retrograd aktivasyonunu sağlayarak aksesuar yolun refrakter periyodunu uzatır ve anterograd aksesuar yol iletilsinin hızını düzenler.

AV nod-blokun tedavinin hastalara uygulanması, aksesuar yolun gizli retrograd aktivasyonunu azaltarak, anterograd aksesuar yol iletilsinin kolaylaştırır ve hemodinamik instabiliteyi potansiyelize eder. Uygun akut tedavi, intravenöz prokainamid, ibutilid, veya amiodaron gibi aksesuar yol refrakter periyodunu uzatan ilaçları içermektedir. Hemodinamik instabilite durumunda elektriksel kardiyoversiyon tercih edilir.

Wolff-Parkinson-White Sendromunda Kateter Ablasyonun Rolü

Kateter ablasyon, yaklaşık %95 başarı oranı ve sadece %5 nüks oranı ile, WPW tedavisinde oldukça etkindir. Prosedürel komplikasyonlar sık değildir; vakaların %2 ila %4'ünde major komplikasyonlar ve %0.1'inde de ablasyonla ilişkili ölüm oranları vardır.

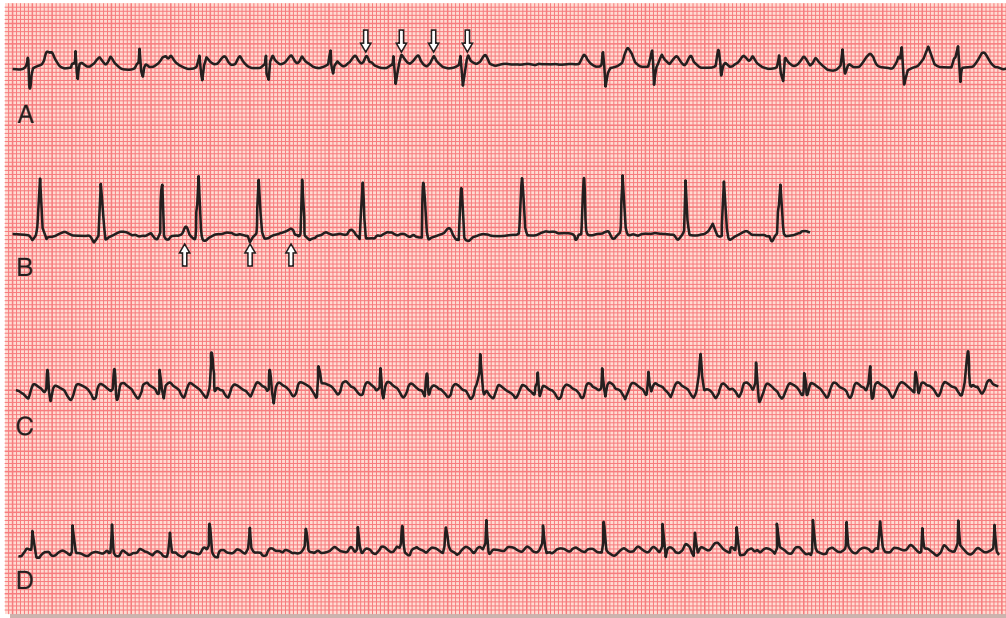
Antiaritmik ilaç tedavisi semptomları kontrol edebilse de, farmakolojik tedavinin masraf ve riskleri, ablasyonun güvenlik ve etkinliği ile birlikte ele alındığında, radyofrekans ablasyonu semptomatik WPW'da ilk basamak tedavi haline getirmiştir. Asemptomatik WPW paternli çoğu hastanın olumlu bir prognoza sahip olmasından dolayı, bu hastalar ablasyona yönlendirilmemelidir.

Atriyal Aritmiler

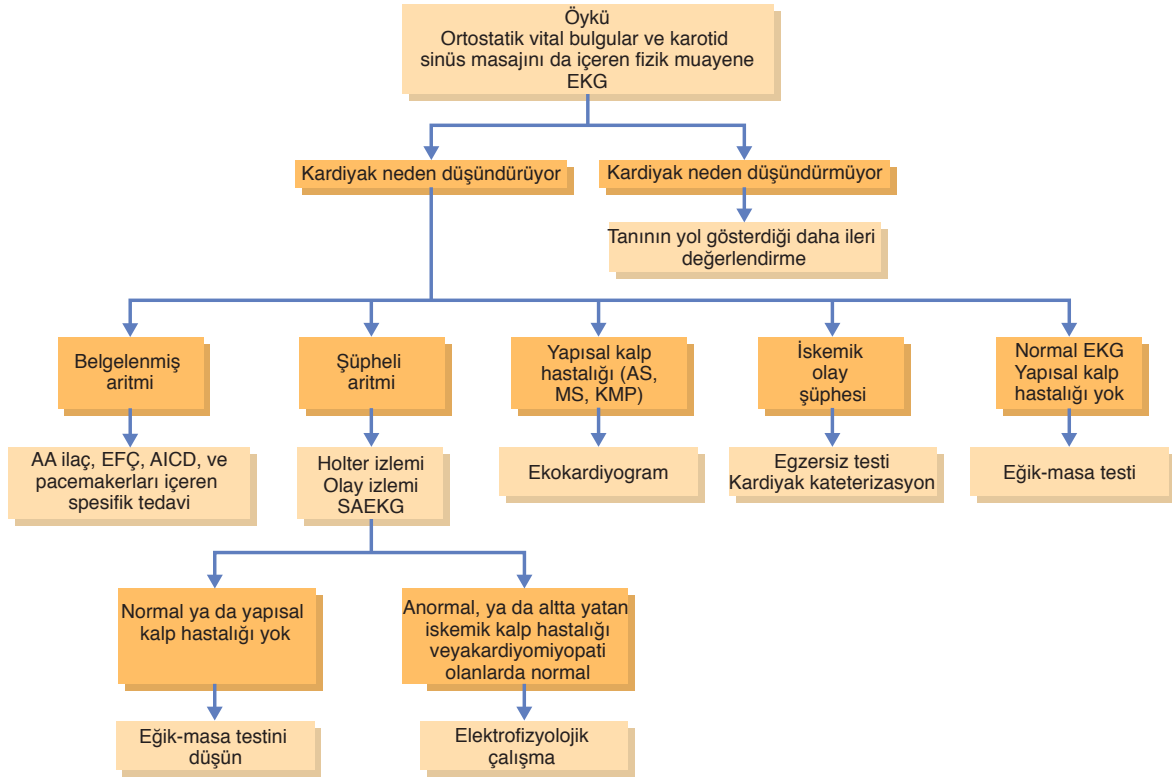
Genel Bakış ve Sınıflandırma

Atriyal aritmiler tamamen atriumlara bağlıdır ancak mekanistik olarak AV iletiden bağımsızdır. Neticede, spontan ya da farmakolojik olarak indüklenen AV blok gelişmesine rağmen, intra-atriyal aritmiler devam ederler. Atriyağların içerisinde kaynaklanan taşikardiler organize ve tekrarlayıcı olabilirler, ki bu otomatisite ya da intra-atriyal reentriden kaynaklanır, veya AF vakalarında olduğu gibi kaotik ve disorganize olabilirler. Tedavi, taşikardi atakları sırasında ventrikül yanıtını düzenlemeye ya da altta yatan atriyal aritmiyi baskılamaya yöneliktir.

Fokal aritmiler, atriyağların herhangi birindeki bir kaynak noktadan orijin alır, ve sirkumferansiyel olarak yayılarak geri kalan atriyağı kuşatır. Bu aritmiler, aşık bir izoelektrik segment ile ayrılmış farklı P dalgalarını gösterir. Fokal aritmiler çoğunlukla otomatik bir mekanizmaya sahiptir, ancak bazı vakalarda, atriyağın yüzeysel olarak küçük bir bölümünü içeren (örn., tek bir pulmoner ven etrafından), ve sonrasında geri kalan atriyağı radyal olarak yayılan mikro-reentriden de kaynaklanabilirler. En yaygın olarak tek bir anormal fokusun aktif olabilmesine rağmen, ciddi fizyolojik stres varlığında, eş zamanlı olarak birden fazla fokus aktif olabilir ki bu da birden fazla farklı P dalgası ile birlikte olan kaotik bir elektrokardiyografik görünüm oluşturur; buna multifokal atriyal taşikardi (MAT) denilir (Şekil 9-6B). Otomatik aritmiler epizodik ve sürekli olmaya eğilimlidirler, bazen sürekli olarak tekrarlayabilirler. Siklus uzunluğu, bir atımda, atımlar arası, ve otomatik tonüsteki değişikliklerle birlikte, sıklıkla değişkendir.



Şekil 9-6 Atriyal aritmiler. **A**, Değişken atriyoventriküler (AV) blokla birlikte fokal atriyal taşikardi atakları. Taşikardi, sinüs ritmi ile bölünen periyodlar arasında salvolar şeklinde meydana geliyor. Taşikardi esnasında P dalgaları (oklar), farklı AV ileti paternlerine ve düzensiz bir ventrikül hızına neden olan değişken siklus uzunlukları olsa da, tek form olarak görülüyor. **B**, Multifokal atriyal taşikardi. En az üç farklı morfolojideki sürekli olarak gelen atriyal prematür atımlara (oklar) dikkat ediniz. Düzensiz olarak düzensiz yanıt nedeniyle, eğer EKG şeriti dikkatli incelenmezse, bu aritmi yanlışlıkla atriyal fibrilasyon (seçilebilir P dalgaları yoktur) olarak tanı konulabilir. **C**, Hızlı, değişken iletiye sahip atriyal flutter. Devamlı testere dişi şeklindeki atriyal aktiviteye dikkat ediniz. Çoğunlukla stabil 2:1 blok ve düzenli bir yanıt göstermesine rağmen, bu hastada blok değişkenlik gösteriyor; 2:1 oranındaki periyodlardan 3:1 oranına ilerliyor ve düzensiz bir ventrikül yanıtına neden oluyor. **D**, Hızlı ventrikül yanıtı atriyal fibrilasyon. Seçilebilir P dalgası olmayan titreşen bazal çizgiye ve düzensiz olarak düzensiz yanıtı dikkat ediniz.

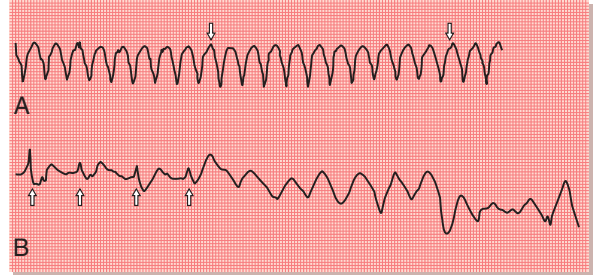


Şekil 9-8 Senkop evaluasyonuna yaklaşım. AA, Antiaritmik; AICD, otomatik implante edilebilen kardiyoverter-defibrilatör; AS, aort stenozu; KMP, kardiyomiopati; EKG, elektrokardiyogram; EFÇ, elektrofizyolojik çalışma; MS, mitral stenoz, SAEKG, sinyal-ortalı EKG.

flutter, dakikada 300 atımdan fazla olan hızlardaki MMVT'yi tanımlamak için kullanılabilen bir terimdir. Polimorfik VT (PMVT), EKG'de MMVT'den daha fazla değişken görünüme sahiptir. TdP, PMVT'nin tekrarlayıcı, dalgalı periyodisiteli ve genellikle uzun-QT ile tetiklenen bir mekanizma gösteren özel bir formudur. VF, en kaotik ventriküler ektopi formudur. Ayrıca, anlamlı bir kardiyak outputla birlikte değildir ve genellikle hızlı tedavi edilmezse ölüme neden olur. VT'nin diğer formları, neticede VF'ye dejenere olabilir.

Bir hastanın ventriküler orijinli bir ritme sahip olup olmadığı genellikle 12-derivasyonlu yüzey EKG'si ile belirlenir. Ventriküler ektopi tipik olarak geniş QRS'li morfolojiye sahiptir (Şekil 9-9). Tüm geniş QRS morfolojileri ventriküler orijinli değildir, ve geniş QRS kompleksli taşikardinin supraventriküler ya da ventriküler olduğunun belirlenmesi için kriterler vardır. SVT, aberasyonla (yani, dal bloğunda) ya da aksesuar bir yol üzerinden (yani, WPW sendromunda) ventriküle iletilirse, geniş kompleks taşikardi olarak görülebilir. SVT ile VT arasında ayırım yapmada yardımcı olabilecek özellikler arasında, *capture* atımları ve füzyon atımları ile birlikte AV disosiasyon ve QRS morfolojisi ve süresi yer alır (Tablo 9-5). Brugada algoritması, geniş kompleks taşikardinin orijin bölgesinin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılır. Taşikardi, iskemik kalp hastalığı öyküsü olan hastaların %90'dan fazlasında ventriküler orijine sahiptir.

VT, reentri, artmış otomatizite, ya da tetiklenmiş aktivite gibi diğer aritmilerdeki benzer mekanizmalarla meydana gelebilir. VT, sıklıkla sol ventrikül içindeki önceki bir skar alanının etrafından reentran taşikardi olarak meydana gelir. İskemik kalp hastalığının kronik fazındaki VT'ye, özellikle önceki MI



Şekil 9-9 Ventriküler aritmiler. A, Monomorfik ventriküler taşikardi (VT). Her atımda stabil görümlü olan geniş QRS'e dikkat ediniz. Üzerine binen ventriküler aktivite nedeniyle, VT esnasında P dalgalarının saptanması zordur, ancak bu EKG şeritinde birkaç noktada görülebiliyor; bazıları oklarla işaretlenmiştir. AV disosiasyon, VT için tanısaldır ve supraventriküler taşikardiyi dışlar. B, Başlangıçtaki organize agonal (preterminal) ritim (oklar), kaba ventriküler fibrilasyona dejenere oluyor. Düzensiz bazal çizgiye ve organize QRS komplekslerinin yokluğuna dikkat ediniz. Ventriküler fibrilasyon esnasında, ileri kardiyak output yoktur ve kardiyak arrest hemen gelişir.

nedeniyle gelişen skar alanının kısmen korunmuş sınır bölgesindeki miyokard olmak üzere, sağ kalan miyokardın kanalları ya da katmanları içinden meydana gelen reentri aracılık eder. Bu kanallar içinde, sağ kalan seyrek miyositler arasındaki zayıf eşleşmeye bağlı olarak, ileti anormal bir şekilde yavaştır. Sürekli VT'ye yatkınlık, muhtemelen ventriküler skarın daha geniş olmasına bağlı olarak, sol ventriküler disfonksiyonun kötüleşmesiyle birlikte artmaktadır.

VT, iskemik kalp hastalığı yokluğunda, idiyopatik VT formunda, noniskemik kardiyomiopatilerde, hipertrofik kardiyopatilerde, aritmojenik RV displazisinde, dal reentri

Restriktif kardiyomiopatiler

Tanım ve Epidemiyoloji

RKM kardiyomiopatilerin nadir bir formudur ve dilate olmayan ventriküllerin bozulmuş ventriküler doluşu ile karakterizedir. RKM genetik veya edinilmiş olabilir. Nedenleri;

infiltratif bozukluklar (örn, amiloidoz, sarkoidoz, Gaucher hastalığı, Hurler sendromu, yağ infiltrasyonu), depo hastalıkları (örn, hemokromatozis, Fabry hastalığı, glukojen depo hastalıkları), diğer bozukluklar (örn, hipereozinofilik sendrom, karsinoid kalp hastalığı), ilaçlar (örn, serotonin, metiserjid, ergotamin), ve kanser tedavileri (örn, radyasyon, kemoterapi)'ni içerir.

Patoloji

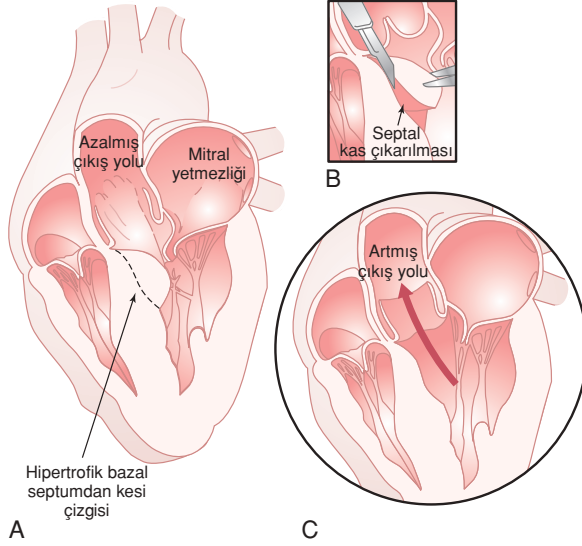
Hastalığın saf formunda, atrium normal genişlikteki ventriküle göre oransız olarak geniştir ve sol ventrikül hipertrofik olmadan normale yakın veya normal sistolik fonksiyonuna sahiptir. Histoloji normalde özgün değildir ve normal olabilir yada myosit hipertrofisi, düzensizlik, farklı derecelerde interstisyel fibrozis gibi spesifik olmayan dejeneratif değişiklikler görülebilir.

Klinik seyir

Hastalarda sıklıkla pulmoner veya sistemik konjesyon bulguları vardır. En sık semptomlar dispne, çarpıntı, yorgunluk, halsizlik ve azalmış kalp atım hacmine bağlı egzersiz intoleransdır. Santral venöz basınç ilerlemiş hastalarda yükselmeye devam eder, hepatosplenomegali, asit ve anazarka olabilir. Göğüs radyografisinde atrial genişleme, pulmoner venöz konjesyon ve plevral efüzyon görülür.

Tanı

RKM tanısı, kardiyomegali veya sistolik disfonksiyonu olayan belirgin olarak sağ ventriküler kalp yetmezliği olan hastalarda önemlidir. Doğru tanı sıklıkla semptomlar başladıktan aylar-yıllar geçene kadar koyulamaz. Konstrüktif perikardit RKM'e benzeyebilir ve kesin tanının belirlenmesi zor olabilir. İki bozukluğun ayırıcı özellikleri tablo 10-3'te tanımlanmıştır.

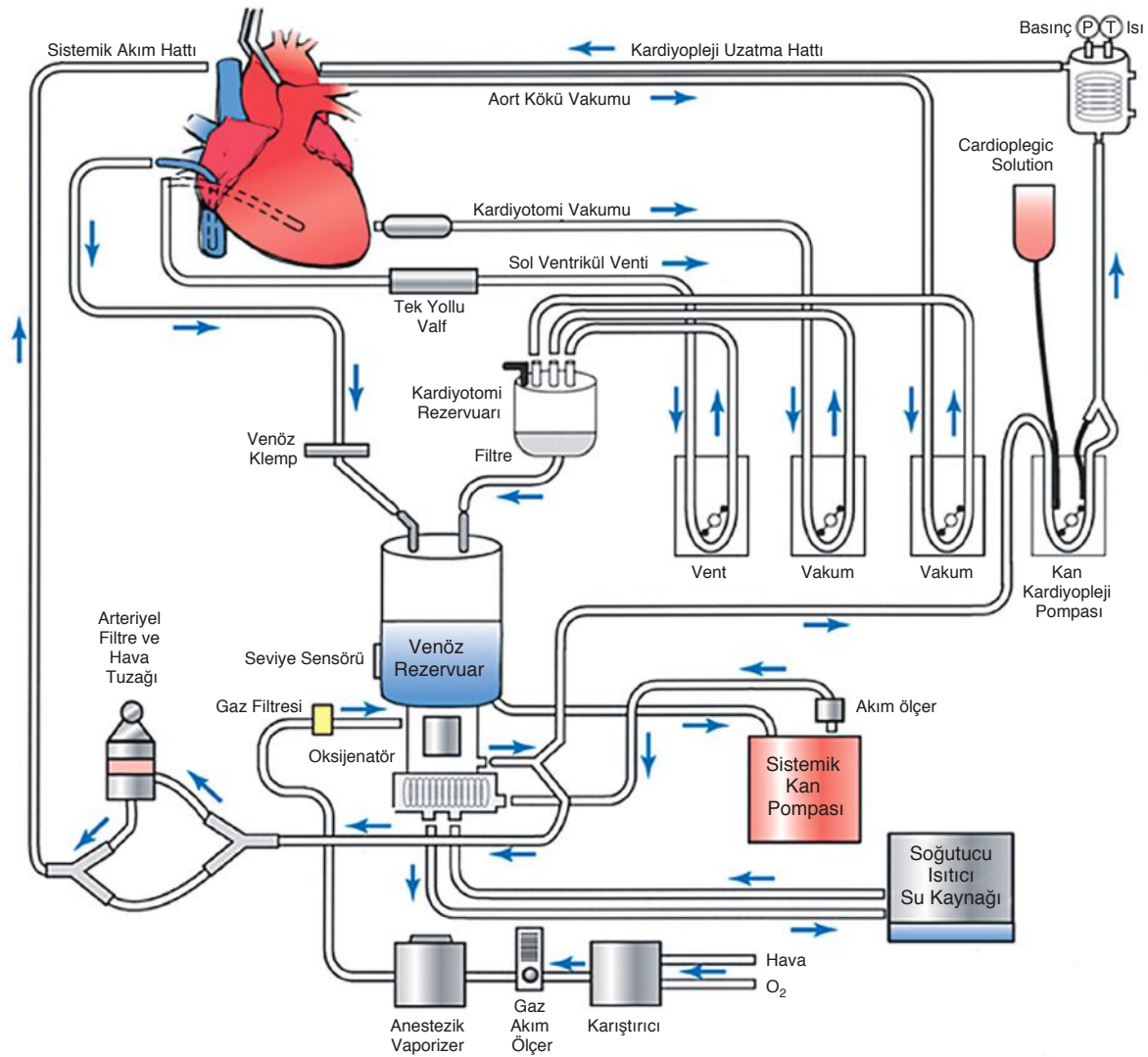


Şekil 10-3 A dan C ye, Septal miyektominin şematik gösterimi. (Nishumura RA, Holmes DR Jr: Clinical Practice: hypertrophic obstructive cardiomyopathy, N Eng J Med 350:1320-1327, 2004.)

TABLO 10-3 RESTRIKTİF KARDİYOMİYOPATİNİN KONSTRÜKTİF KARDİYOMİYOPATİDEN AYIRIMI

DEĞERLENDİRME TİPİ	RESTRIKTİF KARDİYOMİYOPATİ	KONSTRÜKTİF KARDİYOMİYOPATİ
Fizik muayene	Kussmaul bulgusu vardır Apikal vuru belirgin olabilir Sıklıkla yetmezlik üfürümleri	Kussmaul bulgusu olabilir Apikal vuru genellikle hissedilir değil Perikardiyal vuru sesi olabilir
Elektrokardiografi	Düşük QRS voltajı (özellikle amiloidozda) Yalancı infarktüs görüntüsü Dal blokları AV ileti bozuklukları Atrial fibrilasyon	Düşük QRS voltajı Repolarizasyon anormallikleri
Göğüs radyografisi Ekokardiografi	Atriumların belirgin genişlemesi Artmış duvar kalınlıkları (özellikle amiloidozda)	Perikard kalsifikasyonu olabilir Atriumlar genellikle normal genişliktedir Normal duvar kalınlıkları Perikardiyal kalınlaşma görülebilir
Doppler ekokardiografi	Sınırlanmış mitral içe akım (kisa yavaşlama zamanı ile birlikte baskın E dalgası) Kapak geçiş hızlarında solunumsal belirgin değişim olmaması (< %10) İnspirasyon sırasında hepatic ven ileri akımının geri dönmesi	Sınırlanmış mitral içe akım (kisa yavaşlama zamanı ile birlikte baskın E dalgası) İnspirasyon ile RV doluş hızının artması ve LV doluş hızının azalması; ekspirasyonda tersi; hızdaki değişim > %15 Ekspirasyon sırasında hepatic ven ileri akımının geri dönmesi
Kalp kateterizasyonu	Belirgin atrial x ve y inişi (w bulgusu) Ventrikül diyastolik basıncında kare-kök işareti görülür Diyastolik basınçlar artmıştır fakat eşitlenmemiştir; LV diyastolik basıncı RV diyastolik basıncından yüksektir	Belirgin atrial x ve y inişi (w bulgusu) Ventrikül diyastolik basıncında kare-kök işareti görülür Artmış ve eşitlenmiş diyastolik basınçlar RV ve LV pik sistolik basınçlarında uyumsuzluk (inspirasyon ile, RV sistolik basınç artar LV sistolik basınç azalır)
Endomiyokardiyal biyopsi	Restriktif kardiyomiopatinin spesifik sebebi bulunabilir	Endomiyokardiyal biyopside spesifik olmayan bulgular Perikardiyal biyopside anormallikler olabilir Perikardiyal kalınlaşma
Bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans		

AV, atriyoventriküler; LV, sol ventrikül; RV, sağ ventrikül.



Şekil 11-2 Standart kardiyopulmoner bypass dolaşım şeması. Detaylar için metne bakınız. (Cohn LH: Cardiac surgery in the adult, ed 4, New York, 2011, McGraw-Hill.)

hastanın EKG'si veya arteriyel dalga formu ile diastolde şişecek ve sistolde incek şekilde senkronize edilir.

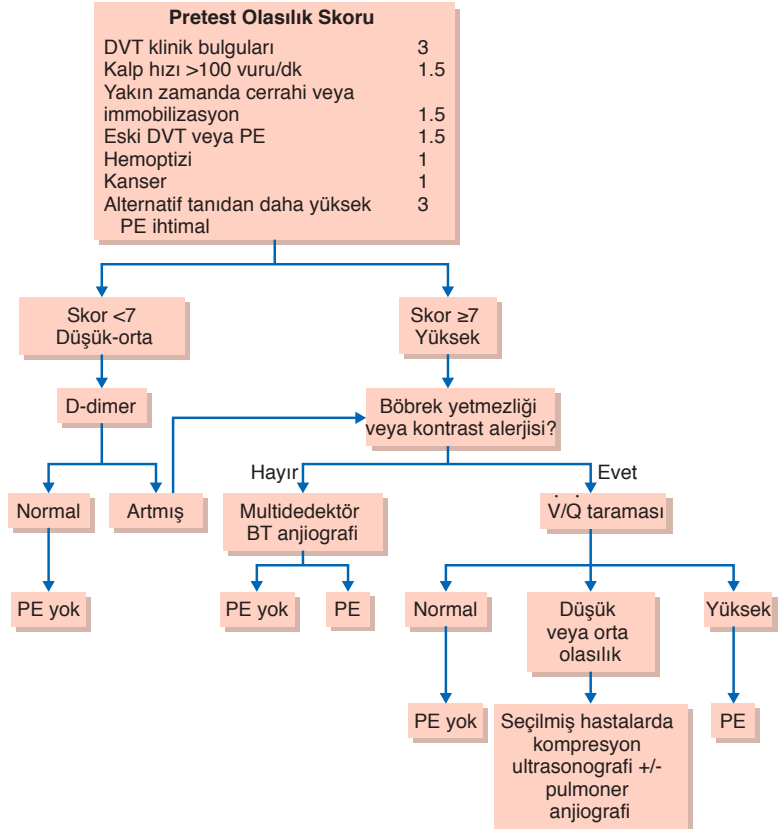
Balonun diastolde şişmesi aortik basıncı artırır, bu da diastolik augmentasyon olarak yansır ve oksijene kanın koroner arterler tarafından maksimum seviyede toplanmasını sağlar. Sistolde inmesi ise; artıyükü ve kalbin oksijen tüketimini düşürerek kardiyak outputta iyileşme sağlar. Potansiyel majör komplikasyonları; balon kaçışı, ciddi kanama (örneğin, retroperitoneal), majör ekstremité iskemisi ve ölümdür.

Ventriküler Destek Cihazları

VAD ilk kez 1966 yılında Michael E. DeBakey tarafından kardiyak cerrahi sonrasında kardiyojenik şoktaki 37 yaşındaki bayan bir hastada başarılı bir şekilde uygulandı. Evine taburcu edilmeden önce 10 gün boyunca cihaza bağımlı kaldı. Erken kardiyak destek cihazları kardiyak cerrahi hastalarında KPB makinesinden ayrılmayı kolaylaştırmaları için geliştirildi. Günümüzde farklı ventriküler destek cihazları, kısa ve uzun dönemler için sağ, sol ve her iki ventrikül yetmezliklerinde de kullanılmak üzere geliştirildi.

Dirençli kalp yetmezliğinin standart yaklaşımında bir tek kalp nakli olmasına rağmen; uygun donör kalbi sayısı duraklama göstermektedir. Birleşik Devletlerdeki yıllık kalp nakli sayısı ancak 2000’de sınırlanmıştır. Son dönem kalp yetmezliğindeki hastaların %15-25’i nakil beklerken kaybedilmektedir. Sonuçta; VADs’ların ve kısmi olarak LVADs’ların kullanımı son iki dekatta önemli ölçüde artmıştır. Daha sonra tartışılacağı üzere; LVADs’ların nakil bekleyen hastalar ve nakil kriterlerini karşılayamayan hastalar için uygulanabilir bir alternatif olduğu gösterilmiştir. Bu cerrahi teknoloji, ileri kalp yetmezlikli hastaların dinamik ve genişletilmiş yönetim yelpazesini değiştirmiştir. Kalp yetmezliğinin medikal yönetimi için Bölüm 60’a bakınız.

Optimal medikal tedavi ile karşılaştırıldığında; LVADs'ların son dönem kalp yetmezlikli hastalarda 1 ve 2 yıllık sağkalım oranlarını iyileştirildiği gösterilmiştir. Mevcut cihazların klinik sonuçlarının gelişmesi için LVADs kullanımına devam edilmesi bir şeylerin farkına varılmasına neden olmuş ve daha yeni cihazların kullanımını uygun hale getirmiştir. Birkaç randomize klinik çalışma yapılmış olup LVADs için olan geçerli



Şekil 12-6 Pulmoner emboli (PE) şüphesinde tanı algoritması. BT: Bilgisayarlı tomografi, DVT: Derin ven trombozu, V/Q taraması: Ventilasyon-perfüzyon taraması.

faktörlerinin varlığına bağlıdır. Travma veya cerrahi öyküsü tipik olarak düşük rekürren VTE oranına sahiptir bu yüzden varfarin tedavisi 3 ay sonra kesilebilir. Kanser ve VTE birlikteliği olan hastalarda subkütan sabit doz DMAH 3-6 ay süreyle başlanmalıdır çünkü bu hastalarda DMAH'ın rekürren tromboemboliden koruma etkinliği varfarinden daha yüksektir. Bu başlangıç periyodundan sonra, DMAH veya varfarin tedavisi, kanser kürü sağlanana kadar devam etmelidir. Kanama riski düşük olan idiyopatik VTE hastaları 3 aydan daha uzun süre varfarin ile tedavi edilmeliyken, yüksek kanama riski olan hastalar en az 3 ay tedavi almalıdır. 3-6 aylık periyod sonrasında, aspirin uzun dönem varfarine alternatiftir ve antikoagülasyona kontrendikasyonu olan veya yüksek kanama riski olan hastalarda düşünülmelidir.

Venöz Tromboemboli Profilaksisi

VTE için yüksek riskli hastalar, subkütan UFH veya DMAH ile profilaksi tedavisi almalıdır. Yüksek riskli hastalar; akut medikal hastalık nedeniyle hospitalize edilenler (özellikle konjestif kalp yetersizliği, akut respiratuvar hastalık veya akut inflamatuvar hastalık), 3 gün veya daha uzun süre immobilizasyon gerekenler ve daha önce VTE geçirmiş olan hastalardır. Majör cerrahi ister elektif olsun ister acil, VTE profilaksisi için önemli bir endikasyondur.

Subkütan UFH tedavisi, genel cerrahi, jinekolojik cerrahi veya nörocerrahi yapılacak hastalarda semptomatik DVT'den

korunulmasında DMAH ve fondaparinux kadar etkilidir. Fakat DMAH, fondaparinux ve varfarin (doz ayarlı INR 2-3 arasında) tedavisi, kalça cerrahisi veya total diz replasmanı gibi ortopedik cerrahilerde UFH'ye tercih edilirler çünkü bu durumlarda etkinlikleri daha üstündür (kanıt düzeyi A). Yakın geçmişte FDA, (U.S. Food and Drug Administration) diz veya kalça cerrahisi sonrasında VTE'den korunması amacıyla rivaroksaban kullanımını onaylamıştır. Rivaroksaban perioperatif kanamayı artırmadan riski azaltmada DMAH'tan daha etkilidir. DVT profilaksisi, diz cerrahisi sonrası 10-14 gün, kalça cerrahisi sonrası 35 gün devam etmelidir. Majör kanser cerrahisi yapılan hastalar taburcu sonrası 28 güne kadar profilaksi almalıdır. İntermittan pnömotik kompresyon ile yapılan mekanik profilaksi, VTE'den korunmada ek katkı sağlamaktadır ve mümkün olduğunca her cerrahi hastasına uygulanmalıdır.

ARTERYEL HİPERTANSİYON

Arteriyel hipertansiyon yetişkinlerin neredeyse üçte birini etkilemektedir. Birleşik Devletler'de 75 milyon ve tüm dünyada 1 milyar kişi etkisi altındadır. Dünyada ölümün en sık nedeni, klinisyenlerin ayaktan en sık karşılaştıkları hastalık ve inme, miyokard enfarktüsü, kalp yetersizliği, periferik vasküler hastalık, aort diseksiyonu, atriyal fibrilasyon ve son evre böbrek yetersizliği için en kolay tanınıp tedavi edilebilen risk faktörü hipertansiyondur. Bu bilgilere ve hipertansiyon tedavisinin



Akciğerlerin Yapı ve Fonksiyonunun Değerlendirilmesi

Jigme M. Sethi ve F. Dennis McCool

Çeviri: Dr. Aslı Gürün Kaya

GİRİŞ

Tüm organların fonksiyonlarını başarılı bir şekilde yerine getirmeleri, oksijen tüketim ve karbondioksit atım kapasitelerine bağlıdır. Akciğerlerin primer fonksiyonu oksijeni pulmoner kapiller kana dağıtmak ve kandan karbondioksiti elimine etmektir. Akciğerlerin bu fonksiyonu başarılı bir şekilde gerçekleştirebilmesi için, pulmoner kana oksijen geçişi ve alveole karbondioksit eliminasyonu (gaz değişimi) sağlanırken, alveollere hava giriş ve çıkışının olması (ventilasyon) gerekir. Bu durum gaz değişimini optimal olarak sağlayacak şekilde gerçekleştirilir (ventilasyon-perfüzyon dengesi). Son derece verimli olan bu süreç istirahat halindeki solunumdan, yorucu aktivitelere kadar olan farklı aktivite düzeylerinde optimal oksijenizasyon ve asit-baz dengesinin korunmasını sağlar. Bu bölümde solunum sisteminin anatomisi ve fizyolojisine genel bir bakış sağlanmasının yanında, akciğerin yapı ve fonksiyonlarının değerlendirilmesi için uygun testler tartışılmıştır.

ANATOMİ

Havayolları

İnspire edilen hava ısıtıldığı, nemlendirildiği ve 10 µm'den daha büyük olan partiküllerin filtre edildiği burun ve nazofarenksten geçer. Buradan sonra dikotom dallanmaların görüldüğü komplike bir havayolu sistemine geçer. İlk 15 dal, trakea ile başlar, ana bronşlar, segmental ve subsegmental bronşlardan terminal bronşiyollere kadar gaz değişimine katılmayan iletilici hava yollarından oluşur. Akciğerin iletilici bölgesini oluşturan bu yapılar *anatomik ölü boşluk* olarak da adlandırılmaktadır (yaklaşık 150 ml) (Şekil 15-1). Kıkırdak halkalar büyük havayollarının açıklığını sağlarlar. Ana bronşlarda bu halkalar dairesel iken, trakeada U şeklindedir ve trakeanın posterior membranı özefagus ile ortak duvara sahiptir. İlk 15 dalın dallanma paterni fraktal geometriye uygun şekilde olup, her yeni dalın uzunluğu ve çapı %79 azalma ile devam eder, bu şekilde

Havayolu dallanmaları	Sıra nu.sı	Kesit alanı (cm ²)	Direnç (cm H ₂ O • L ⁻¹ • sec)
Larenks	0		0.5
Trakea	0	2.5	0.5
Bronşlar	1	2.0	
Bronşiyoller	2		0.2
		5.0	
	16	1.8 x 10 ²	
Respiratuar Bronşiyoller	17		
		9.4 x 10 ²	
Alveoler Kanallar	19		0.2
Alveoller	22	5.8 x 10 ³	
	23	5.6 x 10 ⁷	

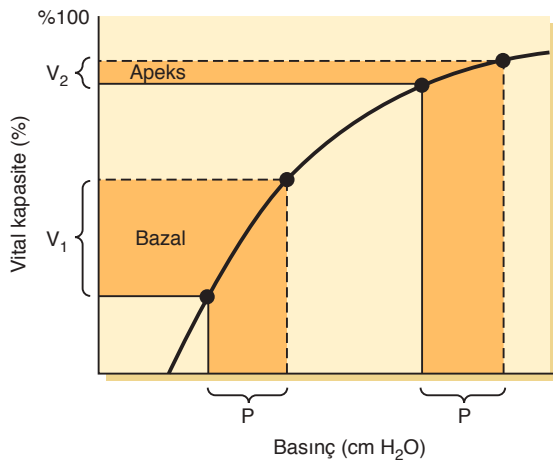
Şekil 15-1 Havayollarının dallanması ve adlandırılması (Weibel ER: Morphometry of the human lung, Berlin, 1963, Springer'den modifiye edilmiştir.)

negatiftir. Normalde erişkin bir bireyin akciğerlerinde apeksler ve bazaller arasındaki plevral basınç farkı yaklaşık 8 cm H₂O'dır (Şekil 15-10). Apikal yerleşimli alveoller, FRC düzeyinde bazallerdeki alveollere göre daha gergin, daha sert ve hacim-basınç eğrisinde birim basınç değişikliğine daha düşük hacim yanıtına sahip olup, havalanması daha zor olmaktadır. Bu nedenle inspirasyon başında bazallere ulaşan hava hacmi apekslere göre daha fazladır.

Ventilasyonun Kontrolü

Yeterli oksijenizasyonun ve asit-baz dengesinin korunması solunumun kontrolü ile sağlanır. Bu sistem nörolojik solunum kontrol merkezini, solunum efektörlerini (akciğerin havalanması için gerekli olan gücü sağlayan kaslar) ve solunum reseptörlerini içerir. İnspirasyon ve ekspirasyonun otomatik olarak kontrol edildiği solunum merkezi, beyin sapında medullada yer almaktadır. Beyin sapındaki solunum merkezi intrinsik ritim oluşturarak (pacemaker) solunumun sürdürülmesini sağlar. Bu merkezden uyarıların çıkışı periferik ve santral kemoreseptörler, akciğerlerdeki mekanoreseptörler, bilinçli solunum kontrolünü ile ilişkili serebral korteksten gelen inputlar ile düzenlenir. Medulladaki solunum merkezi, primer olarak ventilasyondan sorumludur.

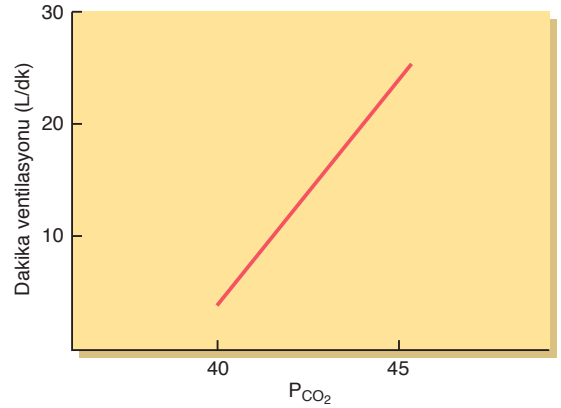
Karbondiyoksit ventilasyonu kontrol eden primer faktördür. Arter kanındaki karbondiyoksit kan-beyin bariyerinden geçer, serebral sıvının pH değerinde düşmeye neden olarak santral kemoreseptörleri uyarır. PaCO₂ değerinin normalin üstünde ise ventilasyon artar, normal değer altında ise ventilasyon azalır. İstirahatte sakin solunum sırasında PaCO₂ solunumu esas olarak kontrol eden faktördür. PaO₂ (kanda çözünmüş, hemoglobine bağlı olmayan serbest oksijenin parsiyel basıncı) düştüğünde, ventilasyon yanıtı ortaya çıkar. Ventilasyonun belirgin olarak artması için PaO₂ değerinin 50 mmHg değerinin altına düşmesi gereklidir. Kandaki düşük oksijen değerlerine beyindeki solunum merkezindeki



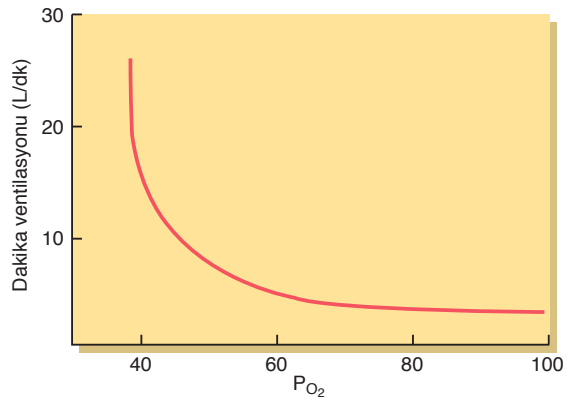
Şekil 15-10 Akciğerin apeksinde ve bazalinde transpulmoner basınç ve hacim değişimi. Plevral basınç akciğerin apeksinde daha negatif olduğu için bu bölgedeki alveoller gergin, hacim basınç eğrisinde daha az kompliyansa sahiptir. İnspirasyonu sırasında transpulmoner basınç değişiklikleri ile bazallerdeki kompliyans fazlalığı, apekse göre daha fazla havalanmasını sağlar (sırası ile V₁ ve V₂)

reseptörler değil, karotisteki reseptörler duyarlıdır. Bu vasküler reseptörler karotisin internal ve eksternal dalları arasında yerleşir. PaO₂ değerindeki değişiklikler karotid sinüs tarafından algılanır. Nöral uyarıların solunum merkezine iletimi glossofarengeal sinir tarafından iletilerek ventilasyon kontrolü sağlar. Karotid sinüs ayrıca PaCO₂ ve pH değişikliklerine de duyarlıdır. Volatil olmayan asitler (ketoasitler gibi) karotid cisim üzerine etkileri ile ventilasyonu uyarırlar.

Kompleks bir şekilde çalışan solunum kontrol sistemi ile farklı koşullar altında PaCO₂, PaCO₂, pH gibi değişkenler dar aralıklarda tutulur. Solunum kontrol merkezi ayrıca solunum sırasında enerji tüketimini minimal olmasını sağlayacak şekilde tidal volümü ve solunum sıklığını ayarlar, bu şekilde konuşma, yüzme, yemek yeme ve egzersiz gibi özel koşullara uyum sağlanır. Solunum PaCO₂, PO₂ ve pH'nın yapay olarak manipülasyonu ile de uyarılır. Bu uyarılmaya karbondiyoksitin geri solunumu, düşük konsantrasyonda oksijen inhalasyonu, asit infüzyonu gibi durumlarda ventilasyonun artması örnek olarak verilebilir.

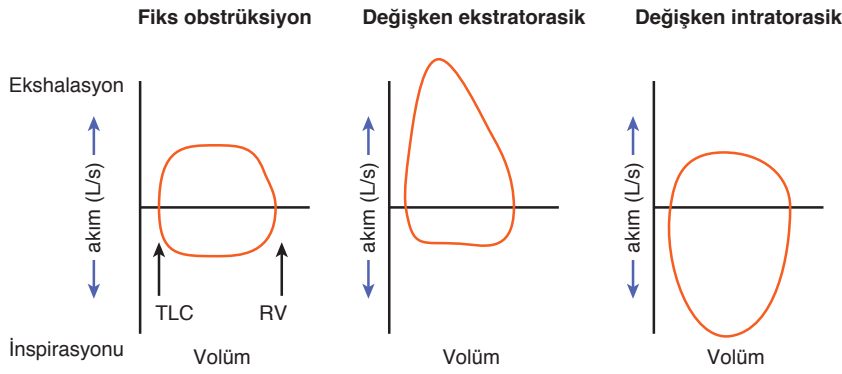


A

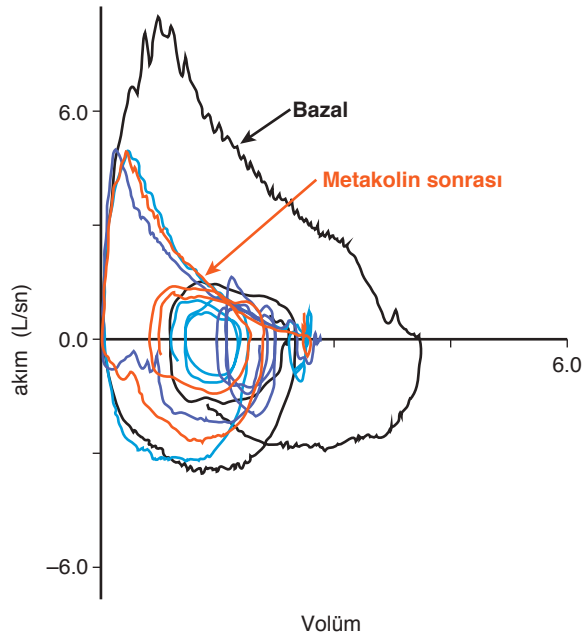


B

Şekil 15-11 A, Parsiyel karbondiyoksit basıncında (PCO₂) artış, dakika ventilasyonunda lineer bir artışa neden olur. B, Ventilatuvar yanıt hipoksiye daha az duyarlı olup, parsiyel oksijen basıncındaki (PO₂) belirgin azalmalarda klinik anlamlı yanıt ortaya çıkar.



Şekil 15-21 Üst havayollarının farklı paterndeki obstrüksiyonlarında akım-volüm halkaları. Fiks obstrüksiyonlarda hem inspiratuar hem ekspiratuar akımlarda azalma vardır. Değişken ekstratorasik obstrüksiyonlarda sadece inspiratuar akımda azalma vardır. Değişken intratorasik obstrüksiyonlarda sadece ekspiratuar akımda azalma mevcuttur. RV, Rezidüel volüm; TLC, total akciğer kapasitesi



Şekil 15-22 Bronş provokasyon testinde hastalar artan konsantrasyonlarda inhale bronkokonstrüktör ajana (metakolin, histamin gibi) maruz bırakılırlar, 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar volümleri (bazal değerine yüzdesi) veya havayolu kondüktansı takip edilir. Astımı olan hastalarda düşük konsantrasyonlarda FEV₁'de % 20'den fazla (bazal değerine göre) ve havayolu kondüktansında %40'dan fazla düşüş meydana gelir.

Akciğer Difüzyon Kapasitesi

Oksijenin alveolden kapillere difüzyonu, karbonmonoksitin difüzyon kapasitesinin (DLCO) ölçümü ile değerlendirilebilir. Oksijenin difüzyon kapasitesinin hesaplanması için, alveoler volümün, alveoldeki ve pulmoner kapillerdeki oksijenin parsiyel basınçlarının bilinmesine ihtiyaç vardır. Pulmoner kapillerde oksijen basıncının ölçümü pratik olmadığı için, karbonmonoksit difüzyon kapasitesinin belirlenmesinde kullanılır. Karbonmonoksit alveolekapiller membrandan oksijen kadar çok geçer. Bununla birlikte, karbonmonoksit hemoglobine tamamen bağlanma avantajına sahiptir. Bu nedenle karbonmonoksitin pulmoner venöz kandaki parsiyel basıncı önemsizdir. DLCO karbonmonoksitin alveolden kaybolması sonrasında ölçülür ve oksijen difüzyon kapasitesi yerine kullanılır.

TABLO 15-2 ARTER KAN GAZLARI İÇİN NORMAL DEĞERLER

Parsiyel oksijen basıncı (PaO₂): 104 - (0.27 × yaş)

Parsiyel karbondioksit basıncı (PaCO₂): 36-44

pH: 7.35-7.45

Alveoler-arteriyel O₂ gradiyenti = 2.5 + (0.21 × yaş)

DLCO ölçümü gaz değişimin genel değerlendirilmesini sağlar ve akciğerin yüzey alanı, gazın fiziksel özellikleri, ventile olanların perfüzyon oranı, hemoglobin konsantrasyonu, alveolekapiller membranın kalınlığı gibi faktörlere bağlıdır. Bu nedenle anormal değerler sadece alveolekapiller bozulmaları göstermeyip, akciğerin yüzey alanında azalma (pnömonektomi), zayıf perfüzyon (pulmoner emboli) ya da zayıf ventile olan alveoler üniteler (KOA) ile ilişkili olabilir. Düşük DLCO düzeyi ayrıca alveolekapiller membranın özelliklerinin değiştiği interstisyel akciğer hastalıklarında, hem alveoler septa hem de kapillerin harabiyeti ile seyreden amfizem gibi hastalıklarda görülür. Anemi de DLCO'yu azaltır. Birçok laboratuvar difüzyon kapasitesinin hemoglobine göre düzeltilmesini sağlar. Artmış DLCO, pulmoner dolaşımda kırmızı kan hücrelerinin arttığı durumlarda ya da polisitemide görülür.

Arter Kan Gazı

PaO₂ ve PaCO₂ ölçümü oksijenizasyon ve ventilasyonun yeterliliği hakkında bilgi sağlar. Bunun için gerekli olan arter kan örnekleme arteriyel ponksiyon veya kanül yerleştirilmesi ile sağlanır (Tablo 15-2). Oksijenizasyon ayrıca hemoglobinin oksijen saturasyonunu ölçen pulse oksimetre ve PaO₂ ve PaCO₂'yi transkütanöz olarak ölçen cihazlar ile invaziv olmayan yöntemlerle de ölçülebilir. Bu cihazlar özellikle egzersiz veya uyku sırasında yararlıdır. Oksijenizasyondaki değişiklikler çoğu kez istirahat halinde tespit edilemezken, egzersiz sırasında ortaya çıkar. 6 dakika yürüme testi, hastanın 6 dakika boyunca yürürken oksijene hemoglobin düzeyinin ölçümü ile standardize edilmiş bir testtir. Saturasyondaki düşüşler anormal olup, gaz değişim kapasitesinin bozulduğunu gösterirken, yürüme mesafesindeki kısalma akciğer hastalıklarına bağlı genel fonksiyon bozukluğunu gösterir.

P2 sesi ve bacak ödemi ile kendini gösterir. Sağ ventriküler kalp yetmezliği genellikle kronik hipokseminin bir sonucudur ve son dönem kalp yetmezliği ile ilişkilidir.

Laboratuvar araştırmaları yararlı olabilir. Örneğin eozinofili, pulmoner infiltratlar ve periferik kanda eozinofili ile ilişkili özel bir grup hastalığı işaret eder.

İAH'da akciğer grafisi tipik retikülönodüler infiltratların dağılımına göre tanıyı daraltabilir. Örneğin sarkoidoz, lenfanjiyoleiomyomatozis, silikozis, HP, eozinofilik granüloma ve ankilozan spondilit akciğerin üst ve orta kısımlarını etkilerken İPF, asbestozis ve birçok bağ dokusu ilişkili İAH tipik olarak akciğerin alt kısımlarını tutar.

Hastalık örüntüsü en iyi akciğerin YÇBT görüntülemesi ile değerlendirilir. YÇBT hastalık paternini ortaya çıkarır ve tanısal yaklaşımları belirgin olarak azaltır. Örneğin YÇBT'de üst lob baskın kistik akciğer hastalığı görüldüğünde LHH, sarkoidoz ve lenfanjiyoleiomyomatozis akla gelmelidir. Alt lob ve periferik retiküler opasiteler ve eşlik eden bronşektazi ve bal peteği görünümü İPF, asbestozis ve bazı bağ dokusu ilişkili İAH'nı düşündürür. Mediasten ve plevradaki anomalilerin görülmesi parankimal akciğer hastalıklarının tanısına yardımcı olabilir. Sarkoidozda, örneğin, tipik olarak hiler ve mediastinal

lenfadenopati ve boncuk gibi septal nodüller vardır. Asbestozis ise alt lob fibrozisi ve plevral plaklar ile ilişkilidir. YÇBT görüntülerinin klinik öykü ile birleştirilmesi bazen tanı için yeterli olabilir.

İAH için solunum fonksiyon testleri tipik olarak restriktif özellik taşır ve hava akım kısıtlanması ile birlikte 1. saniye zorlu ekspiratuar hacim zorlu vital kapasite oranı (FEV1/FVC) korunmuştur (hava akım obstrüksiyonu yoktur). Akciğer hacimleri, total akciğer kapasitesi ve fonksiyonel rezidüel kapasite azalmıştır. Akciğerin karbondioksit için difüzyon kapasitesi (DLCO) genellikle azalmıştır ve ilaç ilişkili İAH'da bağ dokusu ilişkili İAH'da ilk bulgu olabilir. İAH'nın çoğunda bulunan restriktif kısıtlanma fibrozise bağlı akciğerin azalmış kompliyansı ile ilişkilidir.

Histolojik olarak, İAH akciğer interstisyumunu yani distal hava yollarında vasküler yapılar ile alveolün epitelyum hücrelerinin bazal membranları arasındaki boşluğu etkiler (Şekil 17-1). Bu boşluk proksimalde alveolar duktuslara ve respiratuar bronşiyollere uzanır. Normalde akciğer interstisyumu ince bir duvarda birkaç fibroblast ve bağ dokusu bileşeni içererek gazların difüzyonuna olanak sağlar. İAH'da bu boşluk fibroblast veya diğer hücrelerin birikmesi ve anormal matriksin

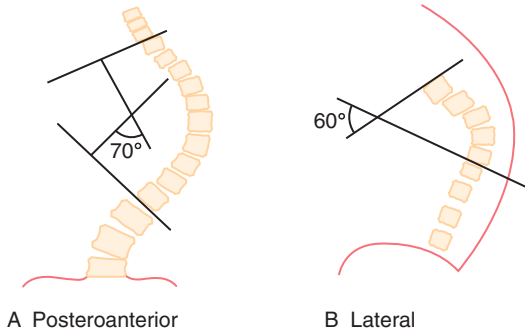


Korunmuş akciğer hacmi
Sarkoidoz
Hipersensitivite pnömonisi



Azalmış akciğer hacmi
İdiyopatik pulmoner fibrozis
Asbestozis

Şekil 17-1 İnterstiyel akciğer hastalığının radyolojik görünüşleri. İyi korunmuş akciğer alanları ile bilateral interstiyel retikülönodüler infiltratlar (sol) birbirine benzeyen iki hastalık olan sarkoidoz ve hipersensitivite pnömonisinde görülmektedir. Azalmış akciğer hacimleri ile bilateral bibaziler infiltratlar (sağ) idiyopatik pulmoner fibroziste görülmektedir.



Şekil 20-2 (A) skolyoz ve (B) kifoza ait Cobb açısı ölçümü için çizilen çizgilerin şematik gösterimi.

İdiopatik kifoskolyoza kıyasla nöromusküler bir hastalığa bağlı kifoskolyozlu bireylerde solunumsal bozukluk daha fazladır. İnspiratuar kas güçsüzlüğü, altta yatan nöromusküler hastalık, uykuda solunum bozukluğu ve akciğer parankiminin distorsiyonuna ve hava yolu kıvrılmasına bağlı hava yolu basıncı gibi faktörler kifoskolyozlu hastalarda solunum yetmezliğe katkıda bulunmaktadır.

Hastalarda tedavi, influenza ve pnömokoklara karşı aşılama, sigaranın bırakılması, normal vücut ağırlığının korunması, oksijen desteği ve solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinden oluşan genel destekleyici başlıkları içermektedir. Hastalarda noninvaziv pozitif pressure ventilasyon ile tedavi edilebileceği için nokturnal hipoventilasyonu tanımak önemlidir. Hastalar tipik olarak nazal ya da yüz maskesi ile uygulanmaktadır. Nokturnal hipoventilasyonu destekleyen semptomlar, kor pulmonale bulguları, nokturnal oksihemogloblin desatürasyonu ya da gündüz Paco₂ yüksekliği bulunması noninvaziv ventilasyon uygulama endikasyonlarıdır.

Obezite

Obezite, tüm dünyada çocukları ve erişkinleri etkileyen majör sağlık problemidir. Vücut yağı sağlıklı erkeklerde vücut kitlesinin %15-20'si iken aynı oran sağlıklı kadınlarda %25-30'dur. Obezlerde vücut yağı içeriği kadınlarda %500 erkeklerde %800 kadar artmaktadır. Obezitenin derecesi kilogram cinsinden vücut ağırlığının (BW), metre cinsinden boyun (Ht) karesine oranı (BW/Ht^2) ile elde edilen vücut kitle indeksi ile değerlendirilmektedir. Vücut kitle indeksi (BMI) 18.5 ve 24.9 kg/m² arasında olan bireyler normal olarak değerlendirilmektedir, BMI değeri 40 kg/m² olduğunda ciddi ya da morbid obez olarak isimlendirilirler.

Obezitede fonksiyonel rezidüel kapasitede ve ekspiratuar rezidüel volümde azalma en sık rastlanan pulmoner fonksiyon anormallikleridir. Obezlerde vital kapasite ve total akciğer kapasitesi sadece çok hafif düzeyde azalmıştır. Obezite düşük akciğer volümlerinde solunumu destekler. Bu durum da akciğer kompliansını azaltır ve solunum işini arttırır. Obeziteli bireylerin bir alt grubu hipoventileve olup, bu hastalarda hiperkapni vardır. Obezite hipoventilasyonla birlikte olduğu zaman obezite hipoventilasyon sendromu (yani pickwickian sendromu) olarak isimlendirilmektedir. Altta yatan hipoventilasyonun mekanizması bilinmemektedir. Obezite-hipoventilasyon sendromu hipoksi, uyku apnesi ya da leptin gibi adipokinlere



Şekil 20-3 Tek taraflı sağ hemidiyafram paralizisi ve eşlik eden sağ alt lob ateletazili hastanın bilgisayarlı tomografisi.

solunum merkezinin kemosensitivitesinin azalmasından kaynaklanabilmektedir. Kronik hipoventilasyonun en önemli klinik sonucu hipoksemi ve pulmoner hipertansiyondur.

Nokturnal noninvaziv pozitif pressure ventilasyonu bu anormalliklerin geri döndürülmesine yardımcı olabilir. Kilo vermek optimal tedavi olsa da bunu gerçekleştirmek her zaman mümkün değildir ve kilo kaybını uzun dönem idame ettirmek oldukça zordur. Konvansiyonel yöntemlerle (yani diyet, yoğunlaştırılmış fiziksel aktivite ve davranışsal tedavi) kilo kontrolü sağlanamayan obez bireyler için farmakoterapi ya da bariatrik cerrahi düşünülmelidir.

Diyafram Paralizisi

Diyafram toraksı abdomenden ayırmaktadır ve inspirasyonun majör kasıdır. Diyafram güçsüzlüğü ya da paralizisi hemidiyaframın tekini ya da ikisini etkileyebilir. Tek taraflı diyafram paralizisi bilateral diyafram paralizisinden daha sıktır. Tek taraflı diyafram paralizisinin en sık nedeni travmatik frenik hasarı, herpes zoster enfeksiyonu, servikal spinal hastalık ve kompresif tümörlerdir. Hastalar asemptomatik olabilirler ya da anormallik göğüs radyografisinde yükselmiş hemidiyafram tesadüfi olarak saptanabilir (Şekil 20-3). Tanı floroskopi kullanılarak sniff manevrası sırasında etkilenen hemidiyaframın paradoksal olarak yukarı yöndeki hareketinin gösterilmesi ile doğrulanmaktadır. Bu hastalığın spesifik bir tedavisi yoktur, ancak ilk hasar sonrası genellikle iyileşme olur. Hastada rahatsız eden semptomlar ve göğüs radyografisinde diyaframın anlamlı elevasyonu görüldüğü zaman diyaframın cerrahi plikasyonu semptomların bir miktarının azalmasını sağlayabilir.

Bilateral diyafram paralizisi en sık jeneralize motor güçsüzlük ya da amiyotrofik lateral skleroz gibi motor nöron hastalığında görülmektedir. Pulmoner fonksiyon testlerinde ciddi restriktif defekt izlenir. Hasta supin pozisyonunda olduğu farz edilirse vital kapasitede daha fazla düşme ($\leq 50\%$) olabilir. Ortopeninin en belirgin semptom olması şaşırtıcı değildir ve hastalar supin pozisyonunda uyuma güçlüğü çekerler. Hastalar objeleri bükme ya da kaldırma sırasında nefes darlığı çekerler.

hastalıklarıdır (ciddi aort stenozu ve semptomatik mitral stenoz da dahil olmak üzere).

Postoperatif risk sınıflamasında egzersiz toleransının değerlendirilmesi ve hastanede kalış süresince perioperatif riskin tam olarak tahmin edilebilmesinden en çok egzersiz ile kardiyopulmoner semptomlarında kötüleşme olduğunu kendisi ifade eden hastalar, planlanan cerrahi işlemten bağımsız olarak noninvaziv veya invaziv kardiyak testlerden yarar görebilecek hastalar ve bilinen KAH hikayesi veya multipl risk faktörü olan ve egzersiz yapabilen hastalar fayda görmektedirler. Perioperatif olayların tahmininde "kötü" egzersiz toleransı, 4 bloklu mesafeyi yürüyememe ve 2 kat basamak çıkamama veya 4. seviyeyi (MET) karşılayamama olarak belirtilmektedir (Tablo 24-2). İleri düzeyde fonksiyonel semptomatik hastalar (örneğin herhangi bir semptom vermeden fonksiyonel kapasite olarak ≥ 4 MET i karşılayanlar, bir kat merdiveni çıkabilenler veya kısa mesafeyi koşabilenler) non kardiyak cerrahinin risklerini azaltmak için nadiren noninvaziv testlere veya girişimsel işlemlere ihtiyaç duyarlar.

Hastanın fonksiyonel kapasitesi düşükse veya semptomatikse, yüksek perioperatif kardiyak riskli hastaların tanımlanabilmesi için hekimler sıklıkla risk faktörlerinin klinik değerlendirmesini temel alan deneysel (ampirik) çok değişkenli prediktif modellerden üretilen risk indekslerini kullanırlar. Prospektif karşılaştırma çalışmalarına göre, doğruluk ve basitliği göz önünde bulundurulduğunda Revize Kardiyak Risk İndeksi (RKRI) en favoridir (Tablo 24-3). Yeni bir prediktif model ise Ulusal Cerrahi Kalite Geliştirme Programı (UCKGP) risk hesaplayıcısıdır ve pek çok klinik prediktörden temel almıştır. RKRI, altı tanımlanabilir prediktif faktörün varlık veya yokluğunu temel almaktadır: yüksek risk cerrahi (inguinal bölgenin yukarısında vasküler, intratorasik veya intraperitoneal cerrahi), iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği (KKY), serebrovasküler hastalık, diyabetes mellitus (insülin ihtiyacı olan) ve böbrek yetmezliği (serum kreatinin seviyesi >2 mg/dL). Eğer varsa RKRI'nin her bir klinik prediktörü için 1 puan verilir. Kardiyak olayların riski hakkında (örneğin MI, pulmoner ödem, ventriküler fibrilasyon veya primer kardiyak arrest ve tam kalp

bloğu) öngöründe bulunulabilir. RKRI skoru 0 olan hastanın majör kardiyak komplikasyonlar için öngörülen riski %0.4 ile 0.5'; skoru 1 olanlar için %0.9 ile 1.3; skoru 2 olanlar için %1.4 ile 6.6'dır, skoru 3 olanlar için ise %9 ile 11'dir (Şekil 24-1).

İki ve daha fazla prediktörün varlığında kardiyak risk temel olarak artmaktadır ve 3 ve daha fazlasında ise en yüksektir. RKRI'nin klinik kullanılabilirliğinde kardiyak komplikasyonlar için yüksek risk taşıyan hastaları aydınlatması öne çıkmaktadır. Aynı zamanda bu hastaların non invaziv kardiyak testler veya preoperatif koruyucu tedavilerin başlanması ve ileri risk değerlendirmesinden fayda görüp görmeyeceklerini belirler.

Risk Sınıflaması İçin Preoperatif Noninvaziv Kardiyak Testler

Tüm hastalar için preoperatif noninvaziv kardiyak testlerin yaygın olarak kullanılması artık tercih edilmemektedir. Bunun yerine, klinik risk sınıflaması temel alınarak selektif yaklaşımlarda bulunulması hem daha etkili hem de maddi açıdan uygun olacaktır. Acil şartlar altında yapılacak girişimleri geciktirecekse hiçbir testin yapılmaması önerilmektedir.

Koroner revaskülarizasyondan; akut koroner sendromlar, sol ana koroner hastalığı olanlar, iki koroner arter tutulumu

TABLO 24-3 REVİZE KARDİYAK RİSK İNDEKSİ: KLİNİK BELİRTEÇLER

1. Yüksek riskli cerrahi prosedürler
2. İskemik kalp hastalığı
 - a. MI hikayesi
 - b. İskemik olabileceği değerlendirilen şu anda mevcut anjina
 - c. Dilatı nitrogliserin ihtiyacı
 - d. Pozitif egzersiz testi
 - e. EKG de patolojik Q dalgası
 - f. İskemik olabileceği değerlendirilen mevcut anjina ile PTCA ve/veya CABG hikayesi
3. Konjestif kalp yetmezliği
 - a. Fizik muayenede sol ventrikül yetmezliği bulguları
 - b. Paroksizmal nokturnal dispne hikayesi
 - c. Pulmoner ödem hikayesi
 - d. Kalp oskültasyonunda S3 gallo
 - e. Pulmoner oskültasyonda bilateral raller
 - f. Göğüs filminde pulmoner ödem
4. Serebrovasküler hastalık
 - a. Geçici iskemik atak hikayesi
 - b. Serebrovasküler hastalık hikayesi
5. Diyabetes ömellitus
 - a. İnsülin ile tedavi
6. Kronik renal yetmezlik
 - a. Serum kreatinin seviyesi >2 mg/dl

Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al: Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery, Circulation 100:1043-1049, 1999" dan modifiye edilmiştir.

CABG: Koroner arter bypass greftleme, ECG: Elektrokardiyografi, PTCA: peruktan transluminal koroner anjiyografi.

TABLO 24-2 FONKSİYONEL DURUM

MÜKEMMEL (>7 MET GEREKTİREN AKTİVİTELER)

11 kg ağırlığı 8 basamak yukarı taşıyabilmek
36 kg ağırlıktaki cisimleri taşıyabilmek
Ev dışı işler (kar küremek, kürekle toprak kazmak)
Eğlence (kayak, basketbol, skuaş, hendbol, saatte 8km hızla yürümek veya koşmak)

ORTA DÜZEY (>4 AMA <7 MET GEREKTİREN AKTİVİTELER)

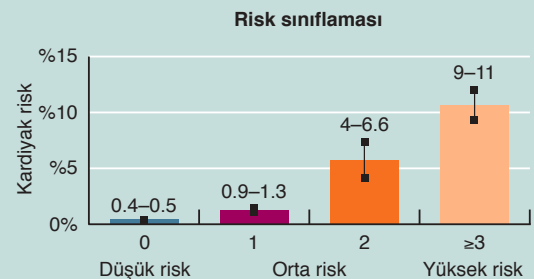
Duraksamadan cinsel ilişkiye girebilmek
6.5km hızla zemin seviyesinde yürüyebilmek
Ev dışı işler(bahçe işleri, tırmık yapmak, yabancı otları temizlemek)
Eğlence (paten kaymak, dans etmek, fokstrot (4 tempolu balo dansı) yapmak)

DÜŞÜK DÜZEY (<4 MET GEREKTİREN AKTİVİTELER)

Duraksamadan düş almak/giyinmek, yatağı toparlamak, toz almak, bulaşıkları yıkamak
4 km hızla zemin seviyesinde yürüyebilmek
Ev dışı işler (pencereleri temizlemek)
Eğlence (golf ve bowling oynamak)

Hlatky MA, Boineau RE, Hagginbotham MB ve ark.'dan modifiye edilmiştir; fonksiyonel kapasiteyi belirlemek için kısa, hastanın kendisinin doldurduğu anket formu (Duke Aktivite Durum İndeksi), Am J Cardiol 64:651-654,1989.

MET, Metabolic equivalent.



Şekil 24-1 Grafik hastaların Revize Kardiyak Risk İndeksi Skorlarına göre kardiyak problemler için tahmini riskini göstermektedir.



absolüt hata ise 9L/gün olacaktır. Filtrasyon-geriemiilim dizaynının önemli bir sonuç; regülasyonun mükemmel doğrulukla yapılmak zorunda olduğu hatta küçük hataların tolere edilemez olmasıdır.

Filtrasyon

Filtrasyon yalnızca glomerülde gerçekleşir. GFR, birim zamanda hacim olarak ölçülür, GFR'de bir azalmayla ilişkili olmayan çok sayıda renal fonksiyon bozukluğu (nefrotik sendrom, tübülointersitisyel hastalıklar, böbrek taşları gibi) olmasına rağmen GFR genel böbrek fonksiyonu için standart kantitatif bir vasi olmuştur. Sayısal olarak, GFR bir denklem olarak kavramsallaştırılabilir:

$$GFR = K_f \times (\Delta P - \Delta \Pi)$$

Burada ultrafiltrasyon katsayısı, K_f su basıncı geçirgenliği ile çarpılmış filtrasyon yüzey alanına eşittir; hidro-statik itici güç, ΔP , idrar oluşumu için Bowman boşluğu içine sıvıyı iten Bowman boşluğu ve glomerüler kapiller arasındaki basınç farkıdır; ozmotik itici güç, $\Delta \Pi$, sıvıyı kapillerde tutan ve filtrasyonu yavaşlatan, Bowman boşluğu ve glomerüler kapiller arasındaki ozmotik basınçtır.

Çoğu böbrek hastalığı GFR'nin belirleyicilerini etkiler. Glomerüler hastalıklar (bakınız Bölüm 28) Hem filtrasyon için yüzey alanını hem de su basıncı geçirgenliğini etkileyerek

K_f 'yi azaltır. ΔP 'de meydana gelen değişiklikler GFR'yi azaltan değişikliklerle ilişkilidir. Renal kan akımındaki ve daha önemli olarak efferent ve afferent arter direncindeki değişiklikler ΔP ve GFR'yi önemli ölçüde etkileyebilir. ΔP 'deki hipoperfüzyon yada hepatorenal sendroma bağlı pre-renal yetmezlik gibi işlevsel değişiklikler (bakınız Bölüm 31), herhangi bir yapısal glomerül lezyonu olmaksızın basitçe hemodinamik değişiklikler GFR'yi radikal olarak düşürebilir. $\Delta \Pi$ 'deki değişiklikler GFR'yi etkileyebilir ancak bu konu detaylı olarak çalışılmamıştır.

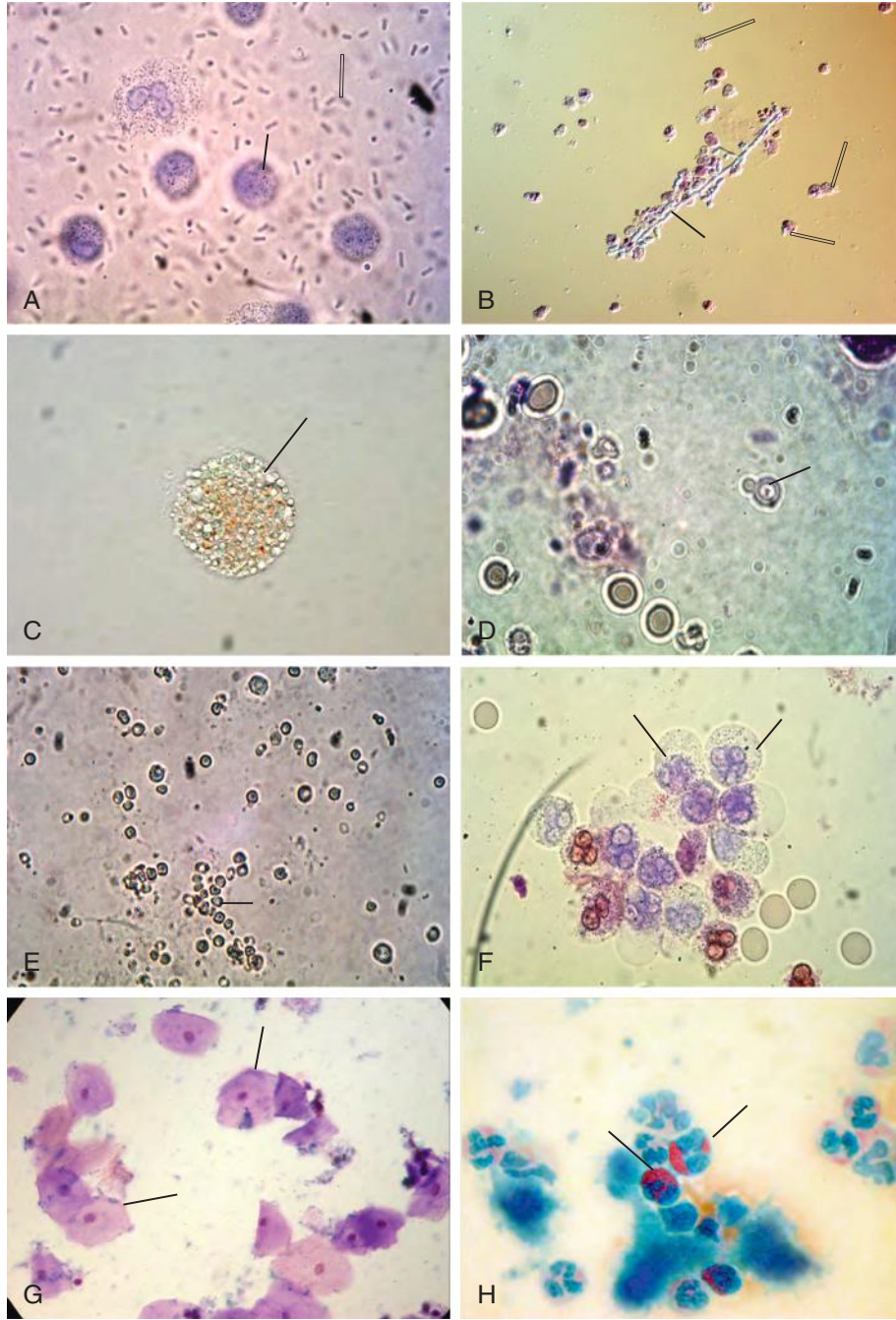
Geri Emilim

Yüksek metabolik hızı korumak için gerekli olan yüksek GFR, intravasküler hacmi korumak ve dolaşım kollapsını önlemek için sadece büyük ölçüde bir yeniden düzenleme varsa devam ettirilir. Tübüler geriemiilim faydalı solütlerin kaybını engeller ve geri emilmeyen su ve solütlerin özenle ayarlanmasını sağlar. Sonuçta oluşan tübüler içerik atılır. Memeli böbreğinde tübüler geri emilim birçok solütün (Tablo 25-2) atılımının düzenlenmesinde kritik roller üstlenir. Geri emilimin yaygın mekanizması çoğunlukla Na^+ bağımlı ancak Na^+ bağımsızda olabilen enerji bağımlı transepitelyal taşımadan ibarettir. Proksimal tübüller tüm solütlerin geri emilimine katılır ancak bazı solütler sırasıyla proksimal ve distal segmentlerden emilir; bu gibi durumlarda, genel dizayn distal tübülde daha ince ayarlama için yüksek kapasitede geriemiilim sürecinin proksimal

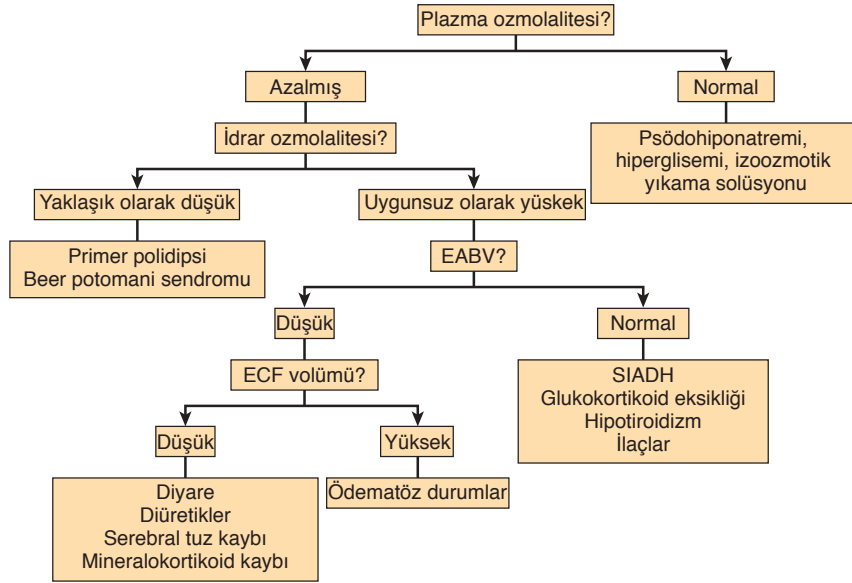
TABLO 25-2 SOLÜT ATILIMI

SOLÜT	FİLTASYON	GERİ-EMİLİM	SALGILAMA	FA (%)	DÜZENLEME
Su	Evet	Evet	Hayır	0.3-6.0	Öncelikle vücut tonisitesine cevap verir aynı zamanda EAKH. ADH, toplayıcı kanalın su permeabilitesinin ana düzenleyicidir
Na^+	Evet	Evet	Hayır	0.2-2.0	EAKH'ya yanıt verir. Geri emilim, sempatik sinirler, anjiyotensin II, aldosteron ile uyarılır; atriyal natriüretik peptid, dopamin ve uroguanilin ile inhibe edilir.
K^+	Evet	Evet	Evet	5-20	Total vücut potasyum durumuna yanıt verir. Salgilama öncelikle aldosteron hormonu ve distal Na^+ alımına bağlı olarak kontrol edilir.
Ca^{2+}	Evet	Evet	Hayır	2-10	Serum iyonize (Ca^{2+}) ve vücut kalsiyum ihtiyacına yanıt verir. Majör kalsitrofik hormonlar paratiroid hormon, vitamin D ve kalsitonindir.
Mg^{2+}	Evet	Evet	Hayır	3-5	Total vücut magnezyum durumuna ve ihtiyaca yanıt verir. Parakrin düzenleme epidermal büyüme faktörü yoluyla.
HCO_3^-	Evet	Evet	Evet	0.1-0.5	Çoğu bikarbonat emilimi filtrelenen yükün geri alımıdır. Renal epitel yada hormonal etki (anjiyotensin II, endothelin) ile doğrudan algılanan sistemik asit baz durumuna yanıt verir. Bikarbonat aynı zamanda, alkali atılımın gerektiği durumlarda toplayıcı kanaldan salgılanabilir.
Fosfat	Evet	Evet	Hayır	5-20	Serum fosfat konsantrasyonu ve vücut fosfat durumuna yanıt verir. Geri emilim öncelikle proksimal tübülde gerçekleşir, paratiroid hormon ve fibroblast büyüme faktörü 23 tarafından düzenlenir.
Glikoz	Evet	Evet	Hayır	0.2-0.5	Filtre edilen miktarın geriemiilim kapasitesini aşmadığı durumlarda proksimal tübül neredeyse filtre edilen glikozun tamamını geri alır. Kortikal proksimal tübül diğer organik substratlardan glikoneojenezisi gerçekleştirir.
Ürik Asit	Evet	Evet	Yes	10-50	Ürik asit klirensinin ana yollar (1) renal atılım, (2) intestinal salgılama ve ürikolizis. Proksimal tübülde sekresyon ve geriemiilim taşınması karışıktır ve düzenleme mekanizmalara belirsizdir.
Kreatin	Evet	Hayır	Yes	1.0-1.2	Glomerülde filtre edilir ve proksimal tübülde salgılanır. GFR azaldığında kreatin klirensine tübüllerin katkısı artar.

ADH, Anti-diüretik hormon; EAKH, etkin arteriyel kan hacmi; FA, normal fizyolojik koşullarda fraksiyonel atılım



Şekil 26-2 Böbrek hastalığı olan hastaların idrarında genellikle bulunan hücreler. **A.** Üriner trakt enfeksiyonlu bir hastada Sternheimer-Malbin boyalı idrar sedimenti (100xobjektif). Kalın çizgi lökosit içi boş çizgi bakteriyi işaret eder. **B.** Üriner trakt mantar enfeksiyonu olan bir hastada Sternheimer-Malbin boyalı idrar sedimenti (40x). Kalın çizgi psödohifi içi boş çizgi lökosit işaret eder. **C.** Nefrotik sendromlu bir hastada oval yağ cisimciğini gösteren boyasız idrar sedimenti (40x). **D.** Immünglobulin A (Ig A) nefropatisi olan bir hastada Sternheimer-Malbin boyalı idrar sedimenti (100x). Kalın çizgi kırmızı kan hücresi membranının dışı çıkıntılılarıyla karakterize akantositleri işaret eder. **E.** Immünglobulin A nefropatisi olan bir hastada Sternheimer-Malbin boyalı idrar sedimenti (40x) akantositleri işaret eder (kalın çizgi). **F.** İyileşen akut tübüler nekrozu (ATN) olan bir hastada Sternheimer-Malbin boyalı idrar sedimenti (100x). Kalın çizgi glitter hücrelerini işaret eder. Bu lökositlerin granülleri Brown hareketine sahiptir ve mikroskop altında parlak görünmektedir. Bu hücreler ATN iyileşme aşamasında ve üriner sistem enfeksiyonu olan hastalarda çok sayıda görülebilir. **G.** Sternheimer-Malbin boyalı idrar sedimenti (40x) kötü toplama tekniği nedeniyle izlenen çok sayıda skuamöz hücreyi gösterir. **H.** Hansel-boyalı idrar sedimenti alerjik interstisyel nefrit, kolesterol embolisi veya bazen idrar yolu enfeksiyonu bulunan hastalarda görülebilen eozinofilleri gösterir.



Sekil 27-1 Anemili hastaya yaklaşım. Efektif Arteriyel Kan Hacminin (EABV) değerlendirilmesi, renal NaCl tutulumunun mekanizmasını ve bunun primer mi yoksa düşük EABV'e cevap mı olduğunu anlamak için kilitlidir. EABV böbrekler tarafından algılanan hacimdir. Böbrek normal olarak çalışıyorsa ve NaCl tutuyorsa EABV düşük ve normal işleyen bir böbrek büyük miktarda NaCl salgılıyor ise, EABV büyüktür. Fizik muayene EABV'yi değerlendirmek için en güvenilir yoldur. Yararlı bulgular ödem varlığını ya da yokluğunu ve kan basıncındaki ortostatik değişiklikleri ve nabız değişikliklerini içermektedir. Laboratuvar testleri, spot idrar örneği ve Na veya Cl' un fraksiyonel ekskresyonunu aşağıdaki formülle hesaplamak için plazma Na, Cl ve Kreatinin değerlerini içerir: $FE-Na(\%) = \frac{(\text{İdrar Na} \times \text{plazma kreatinin})}{(\text{Plazma Na} \times \text{idrar kreatinin})} \times 100$ ve $FE-Cl(\%) = \frac{(\text{İdrar Cl} \times \text{plazma kreatinin})}{(\text{Plazma Cl} \times \text{idrar kreatinin})} \times 100$. Eğer bu parametreler ($<0,5-1\%$) düşükse, düşük EABV'den söz edilir. Düşük EABV'yi düşündüren diğer bulgular; artmış BUN/Kreatinin oranı ($>20/1$), artmış serum ürik asit konsantrasyonu (artmış tübüler reabsorpsiyona bağlı) ve uygunsuz ADH salınımı (SIADH) nedeniyle hemokonsantrasyona bağlı artmış hematokrit ve serum albüminidir. ECF: Ekstrasellüler sıvı

dönerken, glikozdaki her 100 mg/dl artışa karşı serum Na+ düzeyindeki düşüş 2,5 mEq/L'dir. Net sonuç normal plazma ozmolalitesi ama düşük serum Na konsantrasyonudur.

Hiponatreminin üçüncü nedeni hipo-ozmolar durumun yokluğunda ekstrasellüler boşluğa izozmotik veya izozmotiğe yakın Na içermeyen sıvının eklenmesidir. Bu durum tipik olarak laparoskopik cerrahi ya da prostatın transüretal rezeksiyonu sırasında glisin veya sorbitol içeren ve iletken olmayan yıkama sıvılarından aşırı miktarlarda kullanılması ve bunların da sistemik emilimiyle ortaya çıkar.

Bu istisnalara rağmen, çoğu vakada hipotonik hiponatremi su alımının böbreğin atma kapasitesini aştığını ifade eder. Normal böbrek günde 20-30 lt suyu atabilir, normal su atılımı olan böbreği olan hiponatremili hastanın en az bu miktarda su içtiğini ifade eder. Bu durum, primer polidipsi olarak adlandırılır. İdrar ozmolalitesi bu ortamda 100 mOsm/L'den daha azdır. Ayrıca idrarın aşırı derecede seyreltilmesi ile birlikte olan bir hiponatremi son derece sınırlı tuz alımıyla birlikte normal bir sıvı alımından kaynaklanabilir ki bu duruma 'bira potomani sendromu' adı verilir.

Primer polidipsi yokluğunda, uygunsuz konsantre edilen idrara (>100 mOsm/L) bağlı su alımı böbreğin su atım kapasitesini geçince hipotonik hiponatremi ortaya çıkar. Etkili kan hacmi (EABV) bu ortamda tanımlanır. Azalmış EABV baroreseptör stimülasyonu ile AVP sekresyonuna, idrarın

maksimum olarak seyreltilmesinden sorumlu olan henle kulpunun distal ucuna giden filtratın azalmasına neden olur. Eğer EABV düşüğe, hacim yetersizliği olan hastada ekstrasellüler sıvı hacmi düşük olabilir (hipovolemik hiponatremi) veya ödematöz hastada EF hacmi yüksek olabilir (hipervolemik hiponatremi). Normal bir EABV hiponatremisinin övolemik nedenlerini gösterir (izovolemik hiponatremi).

Tanı almış hiponatremi vakalarının üçte ikisi, yaygın uygulamada günlük sıvı alımının, hasta ağırlığının monitörize edildiği hastanelerde ortaya çıkar. Postoperatif periyotta hipotonik sıvıların uygulaması akut iatrojenik hiponatremi için risk faktörüdür, özellikle cerrahi prosedürden birkaç gün sonra AVP düzeyleri artmış olarak kalır. İatrojenik vakalar elektrolit ve idrar çıkışının yakından izlenmesi ile ve sıvı kısıtlaması ve düşük Na + içerikli solüsyonlardan kaçınma ile önlenabilir; Bu yaklaşım özellikle yaşlı hastalar için kullanılır.

Nöroşirürji hastalarında SIADH ve serebral tuz kaybı hiponatreminin iki nedenidir. Bu bozuklukları ayırt etmek zor olabilir, çünkü klinik bulgularla anlamlı derecede örtüşme mevcuttur. İlk ayırım EABV değerlendirmesinde yatmaktadır. SIADH AVP aracılı renal su tutulumuna bağlı hacim genişlemesi durumudur. Renal tuz kaybından kaynaklanan sınırlı EABV ile karakterize olan serebral tuz kaybının kesin tanısını koymak önemlidir, çünkü bu durumlar için tedavi farklıdır. Serebral tuz kaybı olan hastalarda etkin tuz replasmanı

Hiperkloremik (normal anyon açığı) metabolik asidoz renal veya ekstrarenal kökenli olabilir. Böbrek kökenli metabolik asidoz tübüler H⁺ transportundaki anormalliklerin sonucudur. Ekstrarenal kökenli metabolik asidoz en yaygın olarak HCO₃⁻'ün gastrointestinal kayıplarıyla oluşur. Diğer nedenler safra ve pankreas salgılarının dış kaybını ve üreter diversiyon prosedürlerini içerir. Şekil 27-7 renal kökenli metabolik asidoza klinik yaklaşımı vermektedir.

Metabolik Asidozun Renal Kökeni

Proksimal Renal Tübüler Asidoz

Proksimal renal tübüler asidoz tanısı (tip 2 RTA) normal anyon açığı olan, hipokalemi ve denge durumunda iken idrar pH'sını en az 5,5 asitleştirme yeteneğine sahip hastada şüphelenilerek konur. Denge durumunda serum HCO₃⁻ konsantrasyonu genellikle 16-18 mmol/l dir. Proksimal RTA izole bir bulgu olabilir ancak en sık proksimal tübül disfonksiyonu eşlik eder (yani, Fanconi sendromu). UAG normaldir.

Proksimal RTA nefrolitiazis ve nefrokalsinozis ile ilişkili değildir. Ancak, osteomalazi kronik hipofosfatemi ya da D vitamininin aktif formunun eksikliğinin sonucu olarak gelişebilir. Osteopeni asidoz kaynaklı kemik mineralizasyonun bir sonucu olarak ortaya çıkabilir.

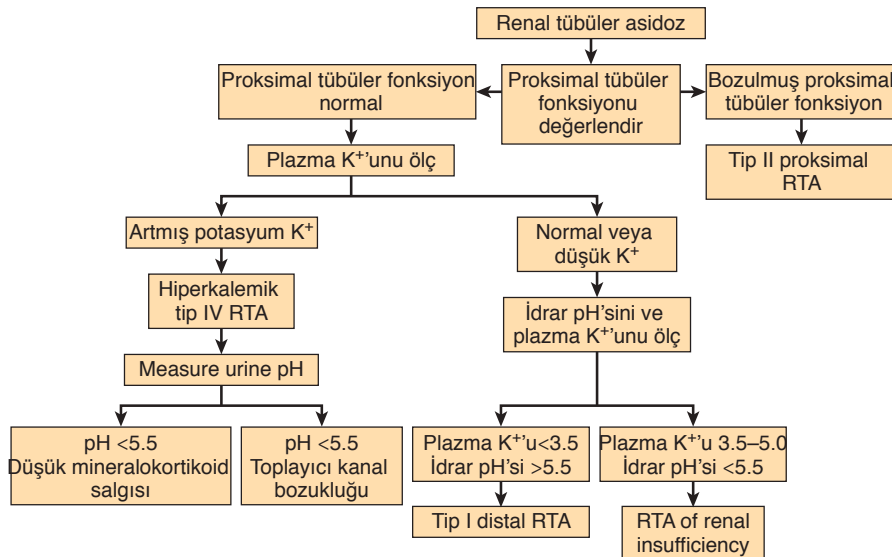
Proksimal RTA'lı hastaların tedavisi güçtür. Ekzojen alkali, idrarda hızlıca atıldığından asidozun düzeltilmesi, büyük miktarda HCO₃⁻ (3-5 mmol/kg/gün) ile bile, olası değildir. Bu tedavi aynı zamanda hızlandırılmış renal K⁺ kayıplarına yol açar. Yeterli hacim boşaltımını indüklemek, GFR'yi düşürmek ve HCO₃⁻'ün filtrelenmiş yükünü azaltmak için tiazid diüretik kullanılması alkali tedavinin etkinliğini artırabilir. Potasyum tutucu diüretikler renal K⁺ kaybının derecesini sınırlayabilir. Tedavi başlandıktan sonra, yakın takip ciddi elektrolit bozukluklarından korunmak için gereklidir. Topiramet karbonik anhidraz üzerindeki inhibitör etkileri nedeniyle metabolik asidoza neden olur.

Hipokalemik Distal Renal Tübüler Asidoz

Hipokalemik distal RTA (tip 1 RTA) tanısı hiperkloremik veya normal anyon açığı olan asidoz, hipokalemi ve idrar pH değerini düşürme yetersizliği olan bir hastada düşünülmelidir. İdrar pH'sı 5.5'tan büyük olan sistemik asidoz durumu distal RTA ile tutarlıdır. UAG değeri pozitifdir. Sistemik asidoz, 10 mmol / L gibi düşük serum HCO₃⁻ konsantrasyonu olan proksimal RTA'lı bir hastada daha şiddetli olma eğilimindedir. Hipokalemi şiddetli olabilir ve kas-iskelet sistemi zayıflığı ve nefrojenik diabetes insipidus belirtilerine neden olabilir. Hastalarda sıklıkla nefrolitiazis ve nefrokalsinozis vardır. Renal kalsifikasyona predispozisyon, asidozla indüklenen kemik çözülmesine bağlı artmış idrar kalsiyum (Ca²⁺) iyonu ekskresyonundan, kalıcı olarak alkali idrar pH'sından ve idrar sitrat ekskresyonunun düşük hızının kombine etkilerinden kaynaklanır. Distal RTA'daki metabolik asidozun düzeltilmesi, günlük asit üretimi (genellikle 1 ila 2 mmol / kg / gün) eşit bir miktarda alkali uygulanması suretiyle elde edilebilir. Şiddetli K⁺ + açıkları olan hastalarda, asidozun HCO₃⁻ ile düzeltilmesi geçici olarak ekstraselüler K⁺ konsantrasyonunun düşmesine ve semptomatik hipokalemi ile sonuçlanmasına neden olabilir. Bu durumda, K⁺ açığı asidoz düzeltilmeden önce düzeltilmelidir. Potasyum sitrat, kalıcı hipokalemi veya kalsiyum taş hastalığı olan hastalar için, tercih edilen alkali formudur.

Hiperkalemik Distal Renal Tübüler Asidoz

Hiperkalemik distal RTA, (tip IV RTA) hiperkalemi ile birlikte normal anyon açığı (hiperkloremik) ve metabolik asidoz olan bir hastada şüphelenilmesi gereken bir tanıdır. İdrarda NH₄⁺'ün çok az atılımını gösteren, UAG belli belirsiz pozitifdir. Mineralokortikoid aktivitede defekti olan hastalar tipik olarak H⁺ sekresyonunun varlığından çok amonyaktaki (NH₃) şiddetli defekti yansıtan 5,5'ten daha küçük idrar pH'sına sahiptir. Toplayıcı kanalda yapısal hasarı olan hastalarda bozuk H⁺ sekresyonunu ve artmış idrar NH₄⁺ ekskresyonunu yansıtan idrar pH'sı alkali olabilir.



Şekil 27-7 Renal kökenli asidozlu hastaya yaklaşım. K⁺: potasyum iyonu, RTA: renal tübüler asidoz.



Renal biyopsinin ışık mikroskopisinde tipik olarak yaygın glomerüler hipersellülarite ve polimorf nüveli lökosit, monosit ya da makrofaj infiltrasyonu görülür. İmmüno Floresan inceleme granüler IgG ve C3, bazen de immüno globülin M (IgM) birikimini gösterir. Elektron mikroskopisinde karakteristik olarak GBM boyunca kubbe şeklinde subepitelyal birikimler ("hörgüçler") izlenir (Şekil 28-5).

Hastalara destek tedavi uygulanır ve tedavi, sıvı yüklenmesinin en az indirilmesini, kan basıncı kontrolünün optimize edilmesini ve devam eden enfeksiyonun eradike edilmesini hedefler. Çocuklarda prognoz mükemmeldir. Çoğu hasta 1 – 2 ay içerisinde normal böbrek fonksiyonlarını tekrar kazanır. Bazı hastalarda dirençli hematüri, proteinüri, hipertansiyon ve böbrek fonksiyon bozukluğu olabilir ve bu durum atipik, dirençli veya yerleşmiş PSGN olarak adlandırılır. Hastaların bazılarında mutasyonlar veya alternatif kompleman kaskadı proteinlerine karşı otoantikörler söz konusudur.

İmmüno globülin A Nefropatisi

IgAN (Berger hastalığı) primer glomerülopatinin en sık görülen formudur. Işık mikroskopisinde mezengiyal proliferasyon, immüno Floresanda mezengiyal IgA birikimi ve elektron mikroskopunda mezengiyal hücrelerde elektron yoğun birikim ile görülür (Şekil 28-6).

TABLO 28-2 HİPOKOMPLEMANEMİ İLE İLİŞKİLİ GLOMERÜLER HASTALIKLAR

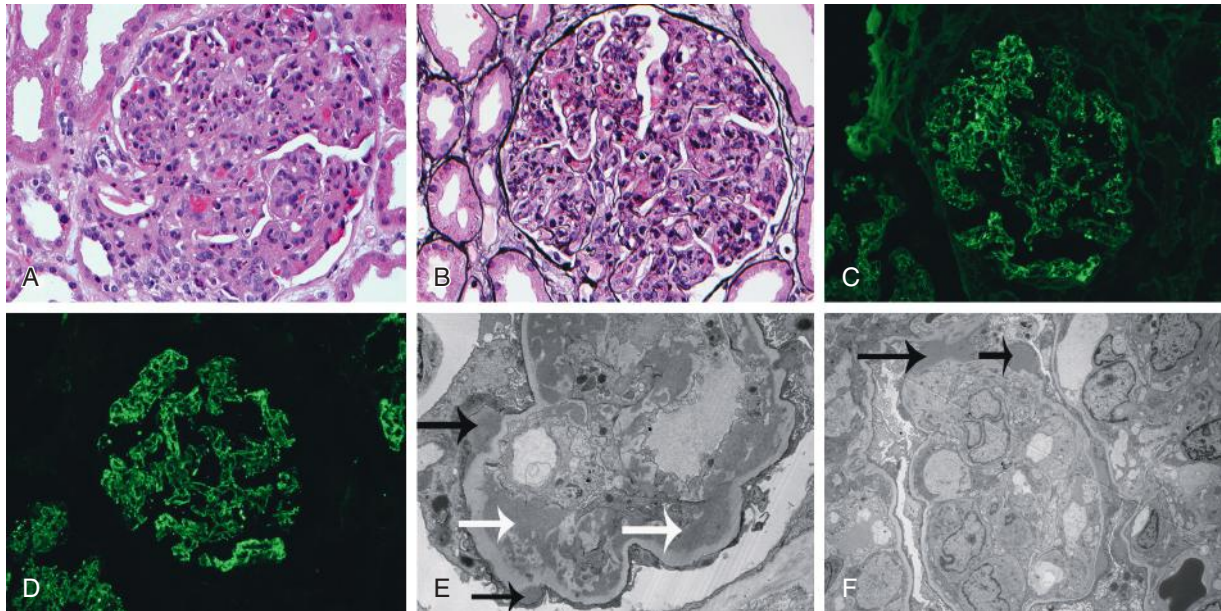
Akut lupus nefriti
C3 glomerülopati (C3 glomerülopatisi ve yoğun birikim hastalığı)
Kolesterol embolisi
Kriyoglobülinemik glomerülopatisi
Postenfeksiyöz glomerülopatisi

Hastalarda üst solunum yolu enfeksiyonuna eşlik eden (sinfarenjitik) makroskobik hematüri atakları veya rutin idrar tahlilinde proteinüriyle beraber ya da proteinüri olmaksızın gelişen asemptomatik hematüri bulunabilir. Proteinüri sıkı; ancak nefrotik sendrom vakalarının %10'dan azında ortaya çıkar ve IgAN'ın üstüne binen bir podo sitopati (ör: MCD) ihtimalini doğurur.

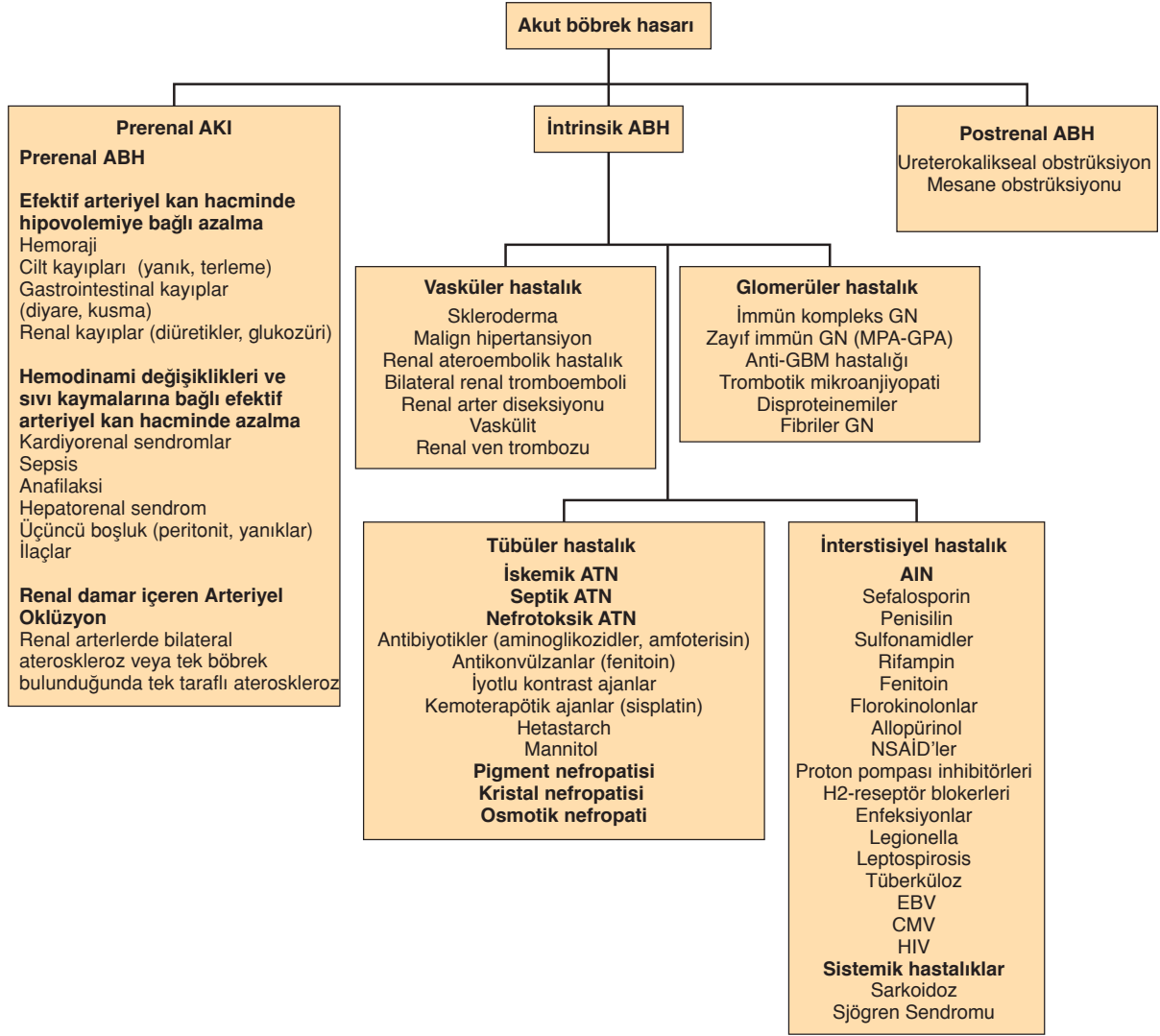
IgA nefropatisinin patogenezi galaktoz eksikliği olan IgA1 (GD-IgA1) molekülleri ve artmış anti-GD-IgA1 otoantikör üretimi ile ilişkilidir. Aynı zamanda mezengiyumda IgG veya IgA yapıda anti-GD-IgA1 birikimi söz konusudur ve kompleman ile sitokin kaskadlarının aktivasyonu ile sonuçlanır. IgAN'ın sekonder nedenleri arasında kronik karaciğer hastalığı, çölyak hastalığı, dermatitis herpetiformis ve ankilozan spondilit yer alır.

IgA nefropatisi, hastaların %60 kadarında iyi huylu bir klinik seyir gösterir. Hastalar 500 mg/24 saat'ten az proteinüriye sahiptir ve böbrek fonksiyonları korunur. Buna karşın hastaların %40 kadarı 10 ile 20 yıl içerisinde son dönem böbrek hastalığına ilerler. İlerlemenin klinik göstergeleri arasında 1 g/24 saat'ten fazla proteinüri, hipertansiyon ve tanı esnasında bozulmuş böbrek fonksiyonu bulunur. IgAN'lı bir hastada herhangi bir derecede proteinüri varlığı kötü prognoz habercisidir. IgAN, böbrek transplantasyonu sonrasında sıklıkla nüks eder; fakat tekrarlayan hastalık nedeniyle allograft kaybı nadirdir.

Anjiyotensin II sisteminin bloke edilmesi ve yüksek doz kortikosteroid kullanımı renal hastalığın ilerleyişini yavaşlatmak veya durdurmak açısından faydalıdır. Henoch-Schönlein purpurası IgAN'ın sistemik bir formudur. Prognozu çocuklarda genel itibarıyla iyi olmasına rağmen erişkinlerde değişkendir.



Şekil 28-5 Postenfeksiyöz glomerülopatisi. **A** ve **B**, Işık mikroskopisi yaygın endokapiller proliferatif glomerülopatisi göstermektedir. Glomerüler kapillerlerde belirgin nötrofil infiltrasyonuna dikkat ediniz (**A**, hematoxilen ve eozin; **B**, gümüş metenamin; her ikisi $\times 40$). **C** ve **D**, İmmüno Floresan çalışmalarda kapiller duvarlar boyunca granüler immüno globülin G ve C3 birikimi görülmektedir (her ikisi $\times 20$). **E** ve **F**, Elektron mikroskopisi subendotelyal birikimleri (beyaz oklar) ve subepitelyal hörgüç benzeri birikimleri göstermektedir (siyah oklar). Subendotelyal birikimler muhtemelen glomerüler kapiller duvarlar boyunca biriken ve enflamatuvar yanıtı neden olan dolaşımdaki immün komplekslerden kaynaklanmaktadır (**E**, $\times 5800$). Subepitelyal birikimler muhtemelen in situ immün kompleks oluşumunu göstermektedir (**F**, $\times 2850$).



Şekil 31-1 Akut böbrek hasarının (ABH) sık görülen nedenleri; AIN: Akut İnterstisiyel Nefrit; ATN: Akut Tübüler Nekroz; CMV: sitomegalovirüs; EBV: Epstein-Barr Virüsü; GBM: glomerül bazal membran; GN: Glomerülo nefrit; GPA: polianjiyotik glomerülopatiler; H2: histamin 2; HIV: insan immün yetmezlik virüsü; HUS: hemolitik üremik sendrom; MPA: mikroskopik polianjiyotik; NSAIDs: nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar; TTP: trombotik trombositopenik purpura.

bağlıdır. Postrenal ABH prostat hiperplazili yaşlılarda, mesane disfonksiyonu olan hastalarda ve bazı malignitelerde daha sık görülür. İntrinsik ABH vasküler bir süreç, glomerüler hastalığa, interstisiyel hastalığa veya tübüler hasara bağlı olabilir. En sık görülen intrinsik ABH akut tübüler nekroz (ATN) veya daha yakın zamanlarda histolojik olarak daha doğru olan akut tübüler hasar (ATI) olarak bilinen bir antitedir. Bu, akut iskemik hasar, nefrotoksik saldırı veya her ikisinin bir kombinasyonu nedeniyle GFR'de ortaya çıkan ani ve sürekli azalmayla karakterli klinik bir sendromdur. ATN'nin klinik olarak tanınması asıl olarak prerenal ve postrenal nedenlerin ve diğer intrinsik ABH nedenlerinin (glomerülo nefrit [GN], akut interstisiyel nefrit [AIN] ve vaskülit) ekarte edilmesine dayanır. ABH'nin diğer intrinsik nedenleri ekarte edildikten sonra ATN'nin ABH'ye katkıda bulunan majör neden olduğu sonucunun çıkarılması makuldür. Akut tübüler nekroz adı

lezyon için tamamen geçerli olmasa da, klinik tıp dilinin bir parçası olarak bu terim kullanılacaktır.

EPİDEMİYOLOJİ

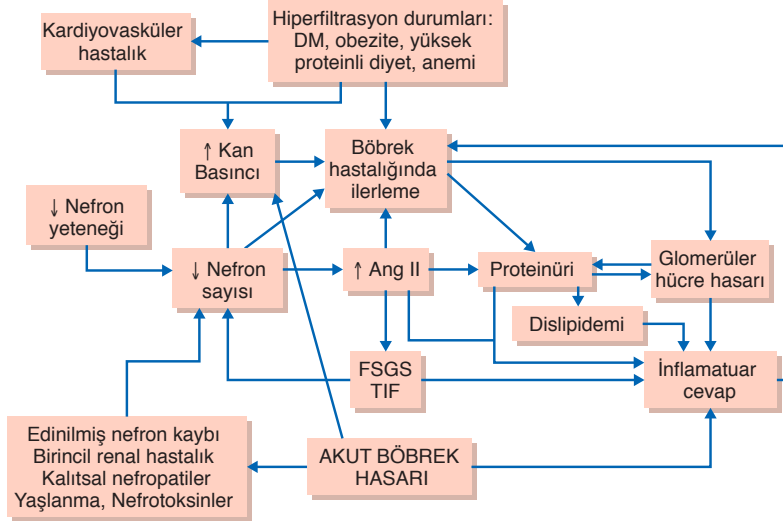
ABH topluma oranla hospitalize hastalarda daha sık görülür. Toplumdan edinilen ve serum kreatinin düzeylerinde adimsal artışlar şeklinde tanımlanan ABH insidansı yaklaşık %1'dir. Hastaların yaklaşık yarısında ABH, KBH üzerine süperempoze olur. Prerenal ABH vakaların ~%70'ini oluşturur, obstrüktif üropati ~%17'sini ve çeşitli etiyolojilere bağlı intrinsik ABH ~%11'ini oluşturur. Tersine, hastanede edinilen ABH insidansı %4.9 ile %7.2 arasında değişir. ABH insidansı yaklaşık %30 olmak üzere yoğun bakım ünitelerinde daha yüksektir. KBH, ileri yaş ve diğer komorbiditeler ABH için önemli risk faktörleridir. Prerenal ABH en sık olmaya devam etmektedir,



ABD popülasyonunda eGFR ve Albüminüri Yüzde Kategorileri: KDIGO 2012 ve NHABES 1999-2006

				Persistan albüminüri kategorileri Tanım ve aralık			
				A1	A2	A3	
				Normal ila hafif artmış	Orta derecede artmış	Ciddi derecede artmış	
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol	
eGFR Kategorileri (ml/dak./1.73 m ²) Tanım ve aralık	G1	Normal veya yüksek	≥90	55.6	1.9	0.4	57.9
	G2	Hafifçe azalmış	60-89	32.9	2.2	0.3	35.4
	G3a	Hafif/ orta azalmış	45-59	3.6	0.8	0.2	4.6
	G3b	Orta/ciddi azalmış	30-44	1.0	0.4	0.2	1.6
	G4	Ciddi derecede azalmış	15-29	0.2	0.1	0.1	0.4
	G5	Böbrek yetmezliği	<15	0.0	0.0	0.1	0.1
				93.2	5.4	1.3	100.0

Şekil 32-1 Birleşik Devletlerde böbrek hastalığının glomerüler filtrasyon hızına (GFR) ve albüminüri kategorilerine göre dağılımı



Şekil 32-2 Kronik böbrek hastalığını hızlandıran patofizyolojik mekanizmalarla etkileşen risk faktörlerinin basitleştirilmiş gösterimi. Ang. II: Anyjiyotensin II, DM, diabetes mellitus, FSGS: Fokal segmentel glomerüloskleroz; TIF: tübülointerstisiyel fibroz (Taal MW, Brenner BM: kronik böbrek hastalığının başlangıcının ve ilerlemesinin keşti-rimi, Kidney Int 70: 1694*1705, 2006'dan değiştirilerek)

gösterir. Şekil 32-2'de kimi risk faktörlerinin patofizyolojik mekanizmalarla etkileşerek KBH'nin ilerlemesini hızlandığı gösterilmektedir. Ayrıntılı çalışmalar nefron kaybına glomerüller hemodinamik cevaplar, proteinüri ve pre-inflamatuvar cevaplar içeren ilişkili mekanizmaları aydınlatmıştır. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistem (RAAS) yolunun aktivasyonu ve transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) üretiminin artması da renal fibroza katkıda bulunur. Protein kısıtlaması veya anjiyotensin-converting enzim inhibitörü (ACE) veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) gibi glomerül içi basıncı azaltan müdahaleler de renal hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılmasına yardım eder ve ayrıca ilerleyici böbrek hastalığında glomerüller hemodinamiğin ve RAAS'ın önemini destekler.

KLİNİK PREZENTASYON

Üremik Sendromun Genel Özellikleri

Böbrek hastalığı kendini sıklıkla ilk olarak laboratuvar veya diğer diagnostik testlerdeki anomalilerle gösterir. KBH'li hastaların GFR'nin 15 ml/dakikanın altına düştüğü ileri evrelere kadar semptomları olmayabilir. Üremi her organ sistemini olumsuz etkileyen bir sistemik sendromdur. Üremik sendrom tek bir üremik toksinin etkisinden ziyade biriken moleküller, önemli hormonların eksiklikleri ve metabolik anomaliler içeren birçok faktörün sonucu gibi görünür. Aşırı üre yorgunluk, bulantı, kusma ve baş ağrısı gibi semptomlara neden olabilir. Parçalanma ürünü (siyanat) lipoproteinlerin ve peptidlerin karbamilasyonuna yol açarak çoklu organ

Kadavra ve canlı donörlerin avantajları ve dezavantajları Tablo 32-3'te verilmiştir. Kadavra donör tedariki yetersiz olduğundan canlı bağışları arttırmak için çaba harcanmaktadır. Canlı akraba donör transplantların asıl avantajları daha az iskemik hasar olması ve histokompatibilitenin daha iyi olmasıdır (Şekil 32-5). Ancak plazmaferez ve transplantasyon öncesi immün baskılama tedavisi gibi antikorların azaltılması işlemleri sayesinde yüksek antikor düzeyleri olan hastalarda veya hatta donörle ABO kan grubu uyumsuzluğu durumunda bile böbrek naklini başarıyla gerçekleştirmek mümkün olmaktadır.

TABLO 32-3 BÖBREK TRANSPLANTASYONUNDA DONÖR KAYNAKLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

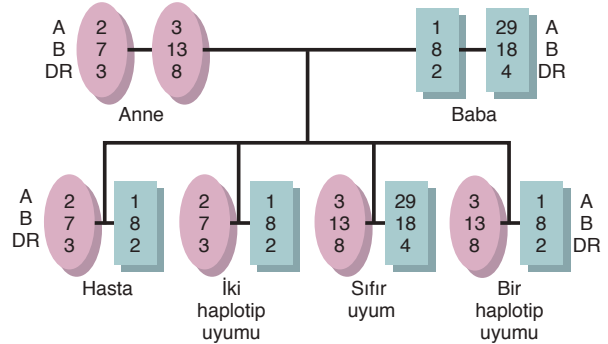
AVANTAJLAR	DEZAVANTAJLAR
CANLI DONÖR	
daha az rejeksiyon olasılığı	Donörde yapılan operasyonda küçük bir potansiyel risk
İmmün baskılama için daha küçük dozlarda ilaç kullanılması	İstekli olmanın gerekmesi, tıbben uygun aile üyesinin veya bir başka kişinin bulunmasının gerekmesi
Transplant için bekleme süresinin kısalması	
Uzun vadede diyaliz sekellerinden kaçınma	
Elektif cerrahi prosedür	
Daha iyi erken greft fonksiyonu ve daha kısa yatış süresi	
Daha iyi kısa ve uzun vadeli başarı	
KADAVRA DONÖR	
Her türlü alıcıya uygunluk	Doku uyumunun benzer olmaması
Kombine transplantlar için (örneğin böbrek-pankreas transplantı) diğer organların kullanılabilmesi	Bekleme süresinin değişken olması
Kompleks vasküler rekonstrüksiyon için damarların kullanılabilmesi	Operasyonun acil olarak yapılması
	Erken greft fonksiyonun olasılıkla bozulması
	Kısa ve uzun vadeli başarının canlı donördeki kadar iyi olmaması

İmmün İlaç Tedavisi

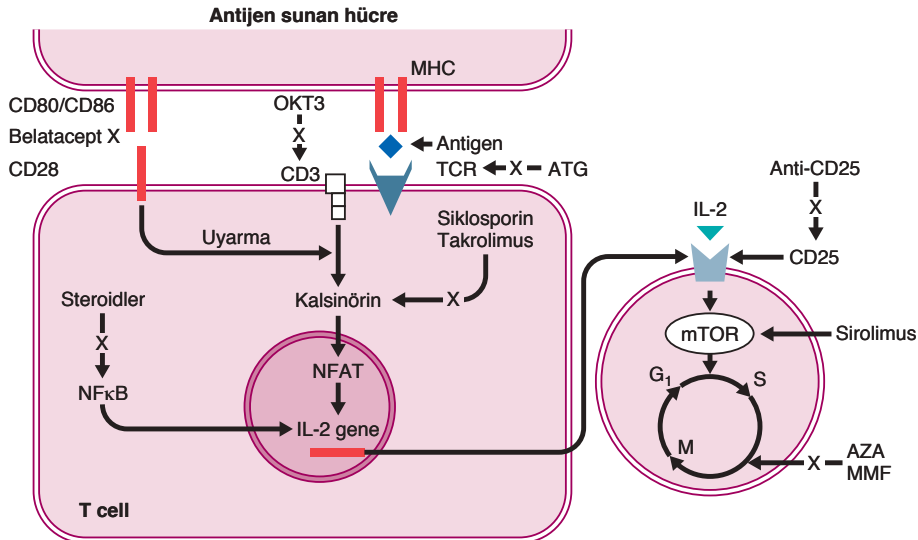
Greft reddine karşı profilaksi ve tedavi böbrek naklinde başa-
rının kalbidir. Tüm immün baskılama protokolleri lenfosit hücre döngüsünün kesilmesini hedefler ve birçoğun bir süre için kortikosteroidlere maruz kalmayı içerir. Sık kullanılan immün baskılayıcıların etki mekanizmaları Şekil 32-6'da özetlenmiştir.

Hepatik sitokrom P-450 sistemi siklosporinler, takrolimus ve rapamisin metabolizması için esastır. Bu ilaçların düzeyle-
rindeki anlamlı değişiklikler hastanın bu sistemi indükleyebi-
len veya inhibe edebilen birkaç ilaçtan herhangi birini almaya başlamasıyla veya bırakmasıyla olabilir. Bu yüzden immün baskılayıcı ilacın veya reçete edilen diğer ilaçların etkilerinin toksik veya hatta sub terapötik olmasından kaçınmak için ilaç-ilaç etkileşimlerinin değerlendirilmesi önemlidir.

Siklosporin etkisini immünkompetan lenfositleri hücre döngüsünün G0 ve G1 fazlarında inhibe ederek gösterir. Siklosporin yan etkileri arasında hematolojik supresyon, hiperkalemi, nöbetler, gut alevlenmesi, dislipidemi ve diyeti hipertrofisi



Şekil 32-5 İnsan lökosit antijeni doku tipinin (A, B, DR) dört çocuklu bir ailedeki olası kalıtımının şematik gösterimi



Şekil 32-6 T hücre aktivasyon yolları ve çeşitli immünsupresyon ajanlarının etki yerleri. ATG: antitimosit globulin; AZA: Azatiyoprin; IL: interlekin; MJC: majör histokompatibilite kompleksi; MMF: mikoplazma membran fraksiyonu; mTOR: memeli rapamisin hedefi; NFAT: aktive T hücresi nükleer faktörü; NF-κβ: κβ nükleer faktör; OKT3: anti CD3 antikor; TCR: T hücre reseptörü; G1, S ve M: hücre döngüsünün fazları

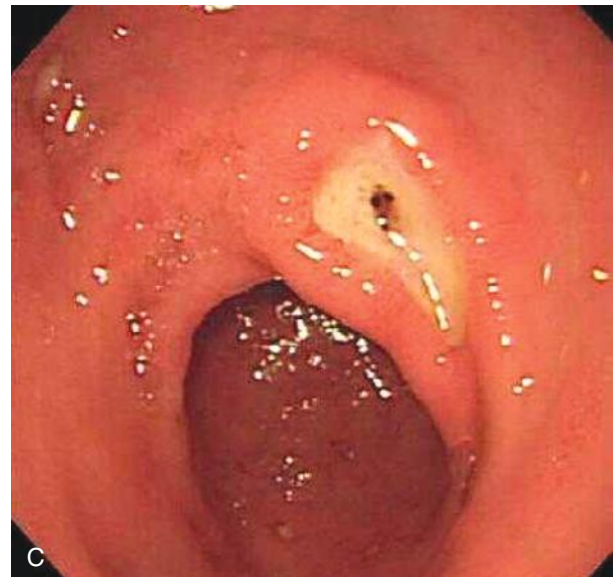
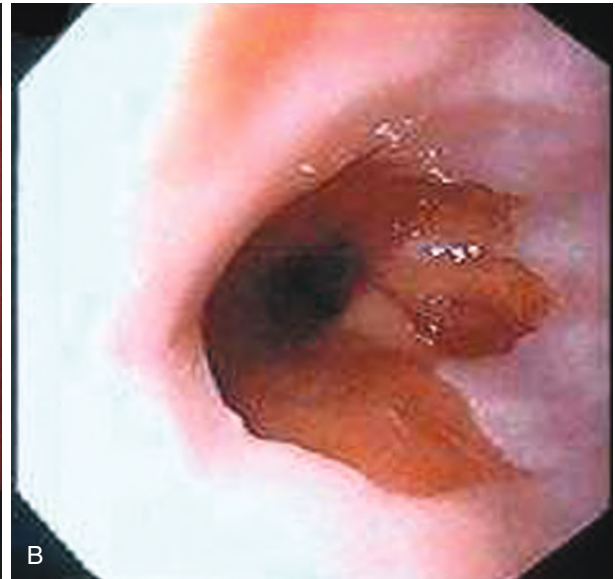
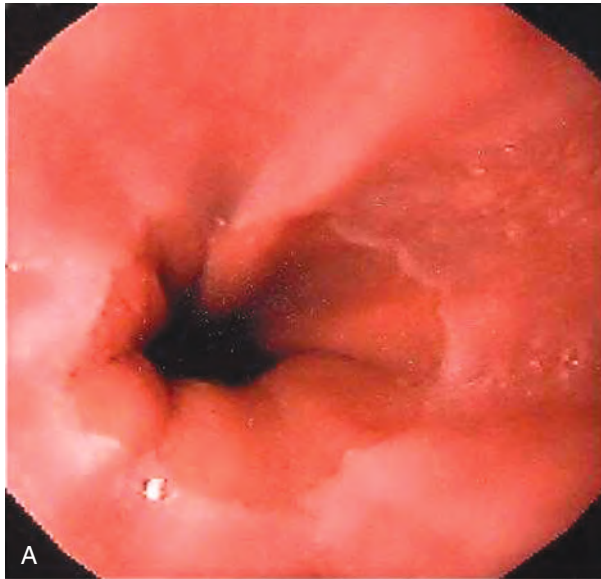


olabildiğince 3. ve bazen 4.kısımını (şekil 34-2) görüntülemesine izin veren gastroskop ile yapılmaktadır. ÖGD'nin yaygın endikasyonları; üst gis semptomlarının (örneğin dispepsi, yanma, bulantı, kusma, disfaji, odinofaji) değerlendirilmesi, Barret özefagusunun görüntülenmesi, gastroözefageal varislerin görüntülenmesi, şüpheli üst GI kanama araştırılması (akut veya kronik) ve malabsorbtif ishalin (çölyak hastalığı veya protein kaybettiren enteropati gibi) araştırılmasını içermektedir. ÖGD sırasında yapılabilecek terapötik girişimlerden bazıları; özefageal varis tedavisi, özefageal striktür, ring veya weblerin dilatasyonu; neoplastik doku çıkarılması veya ablasyonu, üst GI kanama için hemostatik tedavi ve özefagus, pilor veya duodenumun malign obstrüksiyonu için palyatif stent yerleştirilmesidir.

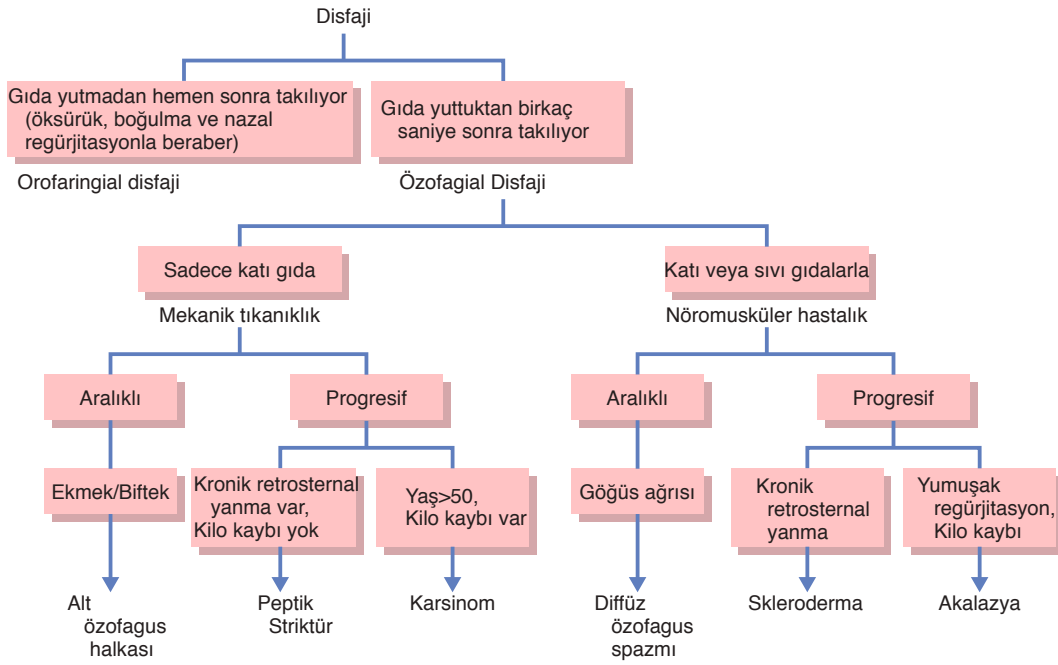
Enteroskopi

Duodenumda Trietz ligamanının ilerisinin standart bir gastroskopi ile incelenmesi pek mümkün olmamaktadır. Güncel

gelişmeler sayesinde ince bağırsağın 6 metreye yakın kısmı direkt olarak görüntülenebilmektedir. Uzun bir endoskop (>200 cm) kullanarak itme (Push) enteroskopisi yapmak endoskopiste, görüntüleme ve biyopsi ile ince bağırsaktaki lezyonları koterize etme imkanı sağlamaktadır. Fakat yine de endoskopun loop yapması ve ince bağırsağın kıvrımlı yapısı nedeniyle, jejunumun ilk 50 cm'sinden ötesine bu aletle ilerlemek zor olabilmektedir. Balon destekli enteroskopi ince bağırsağın büyük kısmına endoskopik erişim sağlayan, yeni bir tekniktir. Bu metod balonları tüplerin veya endoskopun kendisinin üzerine yerleştirilerek, endoskopun üstünden ince bağırsağın toplanmasına olanak sağlamaktadır. Balonları sırasıyla şişirip, söndürüp ince bağırsağı gererek enteroskopun ilerlemesi sağlanmaktadır. Anterograd (ağızdan) ve retrograd (anüsten) birleştirilmiş yaklaşımla tüm ince bağırsak görüntülenebilmektedir. Diğer bir yeni teknik olan spiral enteroskopi, ince bağırsağı skopi boyunca geri çekerek derin enteroskopiye izin veren spiral overtüp aleti kullanmaktadır.



Şekil 34-2 A, Distal özefagusun endoskopik görüntüsü. Distal özefagus skuamöz mukozası ile midenin kolumnar mukozası arasında keskin bir geçiş hattı gözlemlenmektedir. B, Barret özefagusun endoskopik görüntüsüdür, distal özefagusun skuamöz epiteli kolumnar epitel ile yer değiştirmiştir. Burada dilin kolumnar mukozası proksimal özefagusa uzanım göstermektedir. C, Gastrik ülserin endoskopik görüntüsü. Mide korpus ve antrum duvarının geçişinde sarı tabanlı pigmente noktalı ülserasyon görülmektedir.



Şekil 35-1 Disfajinin ayırıcı tanısı için algoritma.

Yutmanın bu safhasındaki bozukluklar, yapısal sorunlar veya sıklıkla nöromusküler disfonksiyon nedeniyle olmaktadır. Hipofarinkste rastlanan yapısal anormallikler arasında, servikal osteofitler, hipofarinks divertikülü (Zenker Divertikülü), baş boyun tümörleri, radyasyon hasarı ve krikoid kıvrımdaki webler sayılabilir. Bu durumlarda hastalar katı gıda bolusunun ağızdan ayrılarak özofagusa girmesi esnasında zorluk yaşayabilirler.

Çok daha sık olarak, transfer disfajisinin semptomları nöromusküler hasar nedeniyle, yutma işlevindeki ince koordinasyonun bozulması sonucu gelişebilir. Bu durumlarda sorun çok daha sık olarak, sıvı gıdaların yutulması sırasında gelişir. Duyusal veya motor nöron hasarı nedeniyle bolusun ağızdan özofagusa transferi yapılamaz. İnme (özellikle de beyin sapını tutan), orofaringial disfajinin en sık nedenlerinden birisidir. Bu senaryoda daha yüksek aspirasyon pnömonisi ve dehidrasyon riski nedeniyle, mortalite riski daha yüksektir.

Esasen, beyni etkileyen her hastalık süreci disfajiyle sonuçlanabilir. Sıklıkla görülen ilişkili hastalıklar arasında, Amiyotrofik Lateral Sklerozis, Parkinson Hastalığı ve beyin tümörleri sayılabilir. Primer kas hastalıkları da orofaringial disfajiye neden olabilir. Bunlar arasında okülofaringial müsküler distrofi, miyotonik distrofi, myastenia gravis ve tardiv diskinezi sayılabilir. Orofaringial disfajili hastalar sıklıkla gıdanın yutmanın hemen ardından takıldığından şikayet eder; bu hisse boğulma, öksürük veya nazal regürjitasyon eşlik edebilir.

Özofagial Disfaji

Gıda bolusu özofagusa bir kez girdikten sonra hareketi, yapısal anormallikler veya özofagus motilitesindeki anormallikler nedeniyle bozulabilir. Bu anormallikler konjenital hastalıklardan akkiz durumlara kadar geniş bir spektrumda gelişebilir ve gerçekten geniş bir ayırıcı tanı yelpazesi oluştururlar. Katı gıda disfajisinin tek başına olduğu hastalarda mekanik tıkanıklık ön

planda gelmekteyken, katı ve sıvı disfajisi birlikte tipik olarak akalazyza gibi özofagus motilite bozukluklarında karşımıza çıkmaktadır. Özofagial disfajisi olan hastalarda belirtiler, genellikle yutmanın başlamasından saniyeler sonra başlamaktadır.

ÖZOFAGUS MOTİLİTE BOZUKLUKLARI

Özofagusun sık görülen motilite bozuklukları, akalazyza, difüz özofagial spazm ve sklerodermadır ve bunların anahtar özellikleri Tablo 35-2’de özetlenmiştir.

Primer Motilite Bozuklukları

Primer Motilite Bozukluğu tanımı, özofagial peristaltik aktivitenin nöromusküler kontrolünde bozulma olan bir dizi duruma işaret eder.

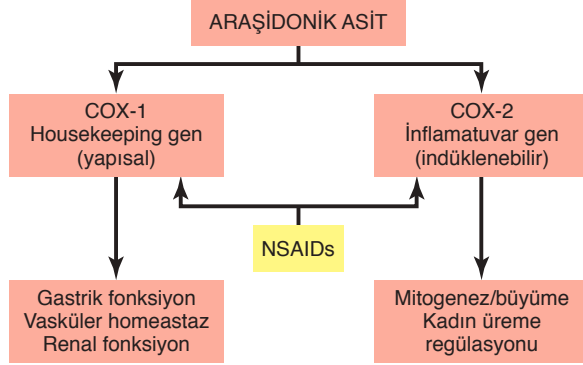
Akalazyza

Özofagus dismotilitesinin prototipi akalazyadır. Özofagus peristaltizmi kaybı ve AÖS gevşeme bozukluğu ile karakterize bu durum, en sık görülen primer motilite bozukluğudur. Bu bozukluğun görüldüğü hastalarda bir dizi değişiklik tanımlanmıştır: myenterik plexustan ganglion hücrelerinin kaybı; vagus sinirinde dejeneratif değişiklikler; vagusun dorsal motor nükleusunda, bazen intrasitoplazmik inklüzyon (Lewy cisimcikleri) varlığı gibi, dejeneratif değişiklikler; küçük intramusküler sinir liflerinde kayıp; ve küçük sinir liflerinin veziküllerinde azalma; bunların bazılarıdır. İlk hasar yeri bilinmemektedir ve vakaların % 98’i idiyopattır. Akalazyza çocukluktan geç yetişkinliğe kadar her hangi bir yaşta gelişebilir. En sık görülme yaşları 30 ile 60 yaşlar arasındadır.

Akalazyzanın ana belirtisi, tipik olarak hem katı hem de sıvılara karşı gelişen disfajidir. Diğer sık görülen belirtiler arasında, regürjitasyon, göğüs ağrısı ve hastaların retrosternal yanma olarak tarifledikleri his gelmektedir. Semptomlar tipik olarak, tanıdan yıllar önceden beri mevcuttur ve bu özellikle



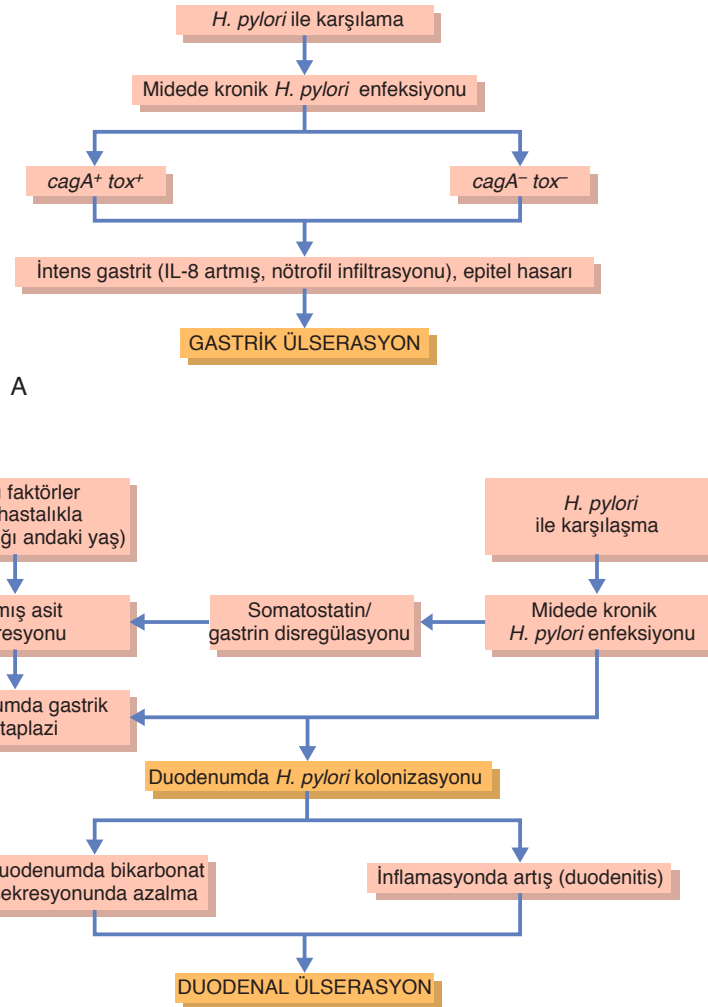
(selekoksib, rofekoksib, valdekoksib) geliştirilmesine neden olmuştur. Bu ilaçlar anti-inflamatuar özelliklerini, koruyucu prostaglandinlerin üretimini bozmadan göstermektedir (Şekil 36-5). Ne yazık ki COX-2'nin istenmeyen kardiyovasküler etkileri, bu ilaçların kullanımını sınırlamıştır.



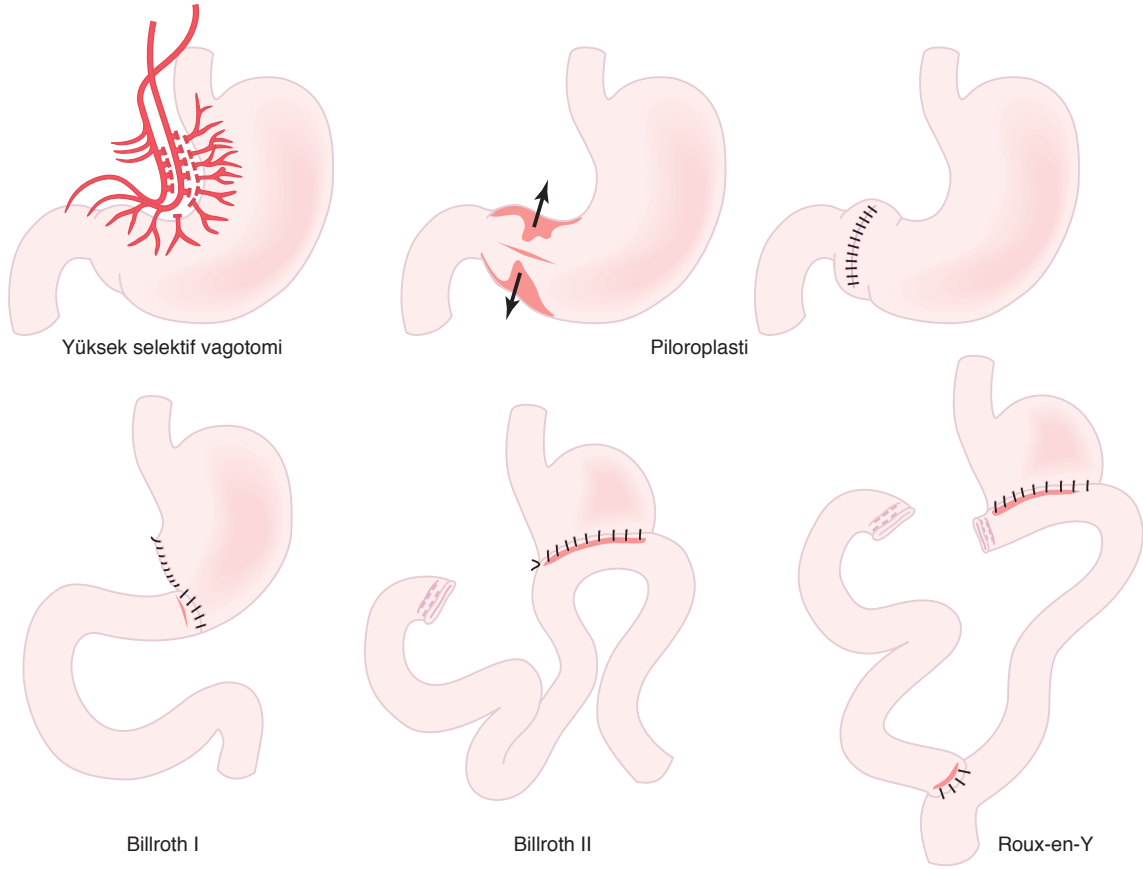
Şekil 36-4 Prostaglandin ve lökotrienlerin siklooksijenaz ve lipoksijenaz yollarında biyosentezi.

NSAİİ ilişkili mukozal hasarın spektrumunu, subepitelyal hemorajiler, erozyonlar ve ülserasyonların kombinasyonu şeklindedir ve NSAİİ *gastropatisi* olarak refere edilmektedir. Erozyonlar genelde yüzeysel ve küçük olma eğilimindedir, ülserler ise genelde daha derin ve büyüktür (>5 mm). Midede hiçbir bölge NSAİİ'lara dirençli olmamasına rağmen, en sık ve en ciddi etkilenen bölge antrumdur. Mikroskopik olarak, hasara karşı reaktif bir pattern gözlenmektedir. Müsin miktarında azalma saptanırken, inflamatuvar hücrelerde ya değişim yoktur ya da çok az artış olmaktadır. Endoskopik çalışmalarda, NSAİİ ile tedavi edilen kronik artrit vakalarında, hastaların %10-25'de gastroduodenal ülser saptanmıştır. Bu oran yaş uyumlu sağlıklı popülasyonda beklenenden 5-15 kat fazladır.

Ek olarak, komplike ülserli (ör. hemoraji, perforasyon) vakaların en az %60'ı aspirin de dahil olacak şekilde NSAİİ kullanımı bildirmektedir. NSAİİ indüklediği ülserasyonlar, enterik kaplı olanlar ve öncül ilaç formasyonunda olanlar da dahil tüm geleneksel NSAİİ'lar ile görülmektedir. NSAİİ ilişkili ülserasyon ve komplikasyonlar doz bağımlıdır ve 60 yaş üstü bireylerde, birlikte steroid kullananlarda, uzamış süre ve yüksek doz tedavi alanlarda, antikoagülan tedavi alanlarda ve önceden geçirilmiş ülser hastalığı olanlarda daha sıktır.



Şekil 36-5 Araşidonic asitten prostaglandin sentezini katalizleyen iki siklooksijenaz izoenziminin betimlenmesi.



Şekil 36-8 Peptik ülserlerin endoskopik klasifikasyonu, prevalans ve yeniden kanama riski (Laine L, Peterson WL: Medical progress: Bleeding peptic ulcer, N Engl J Med 331:717-727,1994).

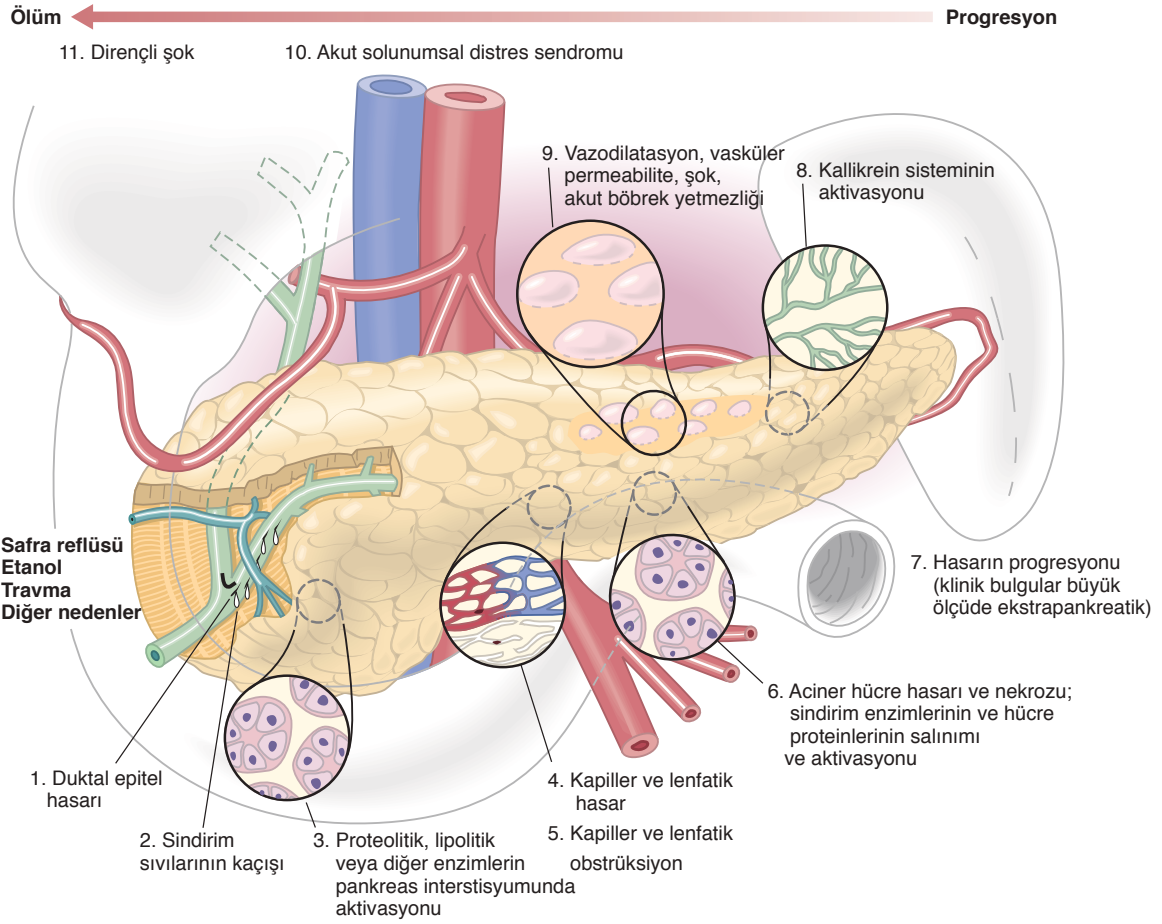
peptik ülser düşünülüyorsa intravenöz PPI tedavisi (pantoprozol 80 mg yükleme dozu, ardından 8 mg/saat pantoprozol sürekli infüzyon) verilmelidir. Endoskopik muayene sırasında aktif kanamaya dair kanıt bulunamazsa, hastada beslenmeye başlanmalı ve parenteral tedavilerden ziyade oral tedaviler verilmelidir.

Perforasyon

Peptik ülserin mide veya duodenumu tam kat erode etmesi sonucu perforasyon gelişmektedir. Ülser perforasyonu genelde peritonite neden olmaktadır ve bu durum tedavi edilmediği sürece sepsis ve ölümlerle sonuçlanabilir. Hastalar genelde tipik olarak epigastriumdan başlayıp tüm karına yayılan şiddetli bir karın ağrısı ile başvurur. Peritonit varlığında fizik muayenede karın ağrısı, defans, rebound hassasiyet ve tahta karın bulguları saptanabilir. Çoğu vakada, ayakta ya da yatarak direk karın grafilerinde, karında serbest hava varlığı (pnömoperitonyum) ile perforasyon tanısı netleştirilebilir. Tanının şüpheli olduğu durumlarda bilgisayarlı tomografi (BT) veya üst gastrointestinal suda çözünür kontrast çalışmaları faydalı olabilir. Perforasyonun tedavisi cerrahidir. Perfore duodenal ülser tipik olarak omental yama ile onarılabilirken, perfore gastrik ülserde ise hem omental yama, hem de parsiyel rezeksiyon gerekmektedir.

Mide Çıkışı Obstrüksiyonu

Asit süpresyon ve Hp tedavilerinden önceki dönemlerde, PU hastalığı gastrik çıkış obstrüksiyon vakalarının %60'ını oluşturuyordu. Günümüzde ise hem ülser hem de cerrahi gerektiren obstrüksiyon insidansı düşmektedir. Duodenal ülserli vakaların %5'i ve gastrik ülserli vakaların <%1-2'si gastrik çıkış obstrüksiyonuna neden olmaktadır. Gastrik çıkış obstrüksiyonu pilorik kanaldan veya duodenal ülserden kaynaklanabilmektedir. Akut ülserasyona bağlı ödem, spazm ve inflamasyon, obstrüksiyona neden olabildiği gibi skar ve fibroze bağlı kronik ülserasyon da bu duruma neden olabilir. Hastalarda erken doyma, şişkinlik, bulantı, kusma ve kilo kaybı yakınması olabilir. Endoskopi, tercih edilen tanısal testtir fakat, gıda artıkları nedeniyle lezyonun görüntülenmesi mümkün olmayabilir. Mide çıkış obstrüksiyonu düşünülen vakalarda endoskopik muayene öncesi kalan gıdaları uzaklaştırmak için öncelikle gastrik dekompresyon ve lavaj yapılmalıdır. Mide çıkış obstrüksiyonu olan vakaların %50'sinde neden malignitedir ve bu durum mutlaka biyopsi ve sitoloji örnekleri alınarak dışlanmalıdır. Bazı durumlarda, obstrükte bölgenin uzunluğunu saptamak ve mide boşalmasını değerlendirmek için, baryumlu üst GI incelemeler ve radyonüklid gastrik-boşalma taramaları yapılabilir. Persistan kusma nedeniyle gelişen sıvı-elektrolit ve pH imbalansı düzeltilmeli ve 3-5 gün süreyle nazogastrik dekompresyon uygulanmalıdır. Bu süre içinde



Şekil 38-2 Akut pankreatitin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır, fakat olayların kaskadı şemada gösterildiği gibi, parankimden toksik maddelerin salınımı ile başlar ve şok ve ölüm ile biter. Safra reflüsü, artmış intraduktal basınç, alkol ve travma duktal epitel veya asiner hücre hasarına yol açar. (Modified from Grendell JH: The pancreas. In Smith LH Jr, Thier SO, editors: Pathophysiology: the biological principles of disease, ed 2, Philadelphia, 1985, WB Saunders, p 1228.)

gelişiminde pankreatik hasar mekanizması, genetik ve çevresel faktörlerin alkoliklerdeki etkisi ve neden alkoliklerin sadece küçük bir oranında pankreatit geliştiğinin nedeni belli değildir (bkz. Kronik Pankreatit).

Heredite

Pankreatitin hereditör nedenleri, katyonik tripsinojen (PRSS1), pankreatik sekretuvar tripsin inhibitör (serin proteaz inhibitör Kazal type 1 [SPINK1]), kistik fibrozis transmembran kondüktans regülatörü (CFTR), kimotripsin C (öz. caldecrin) (CTRC) ve kalsiyum algılayıcı reseptörü (CASR) kodlayan genlerdeki mutasyonları içerir.

İdiopatik akut pankreatitte genetik testlerin rolü tartışmalıdır. Spesifik tedavisi olmadığından bu genetik hastalıkların tespitinin doğrudan hastalığın yönetimine katkısı azdır. Benzer şekilde, genetik testin sonuçlarını yanlışlıkla ifşa etme hastaların sağlık sigortasını korur fakat maluliyet ve hayat sigortası gibi diğer finansal kararları etkiler. Fakat altta yatan genetik nedenin belirlenmesi ileri testlerin gerekliliğini önerir, daha

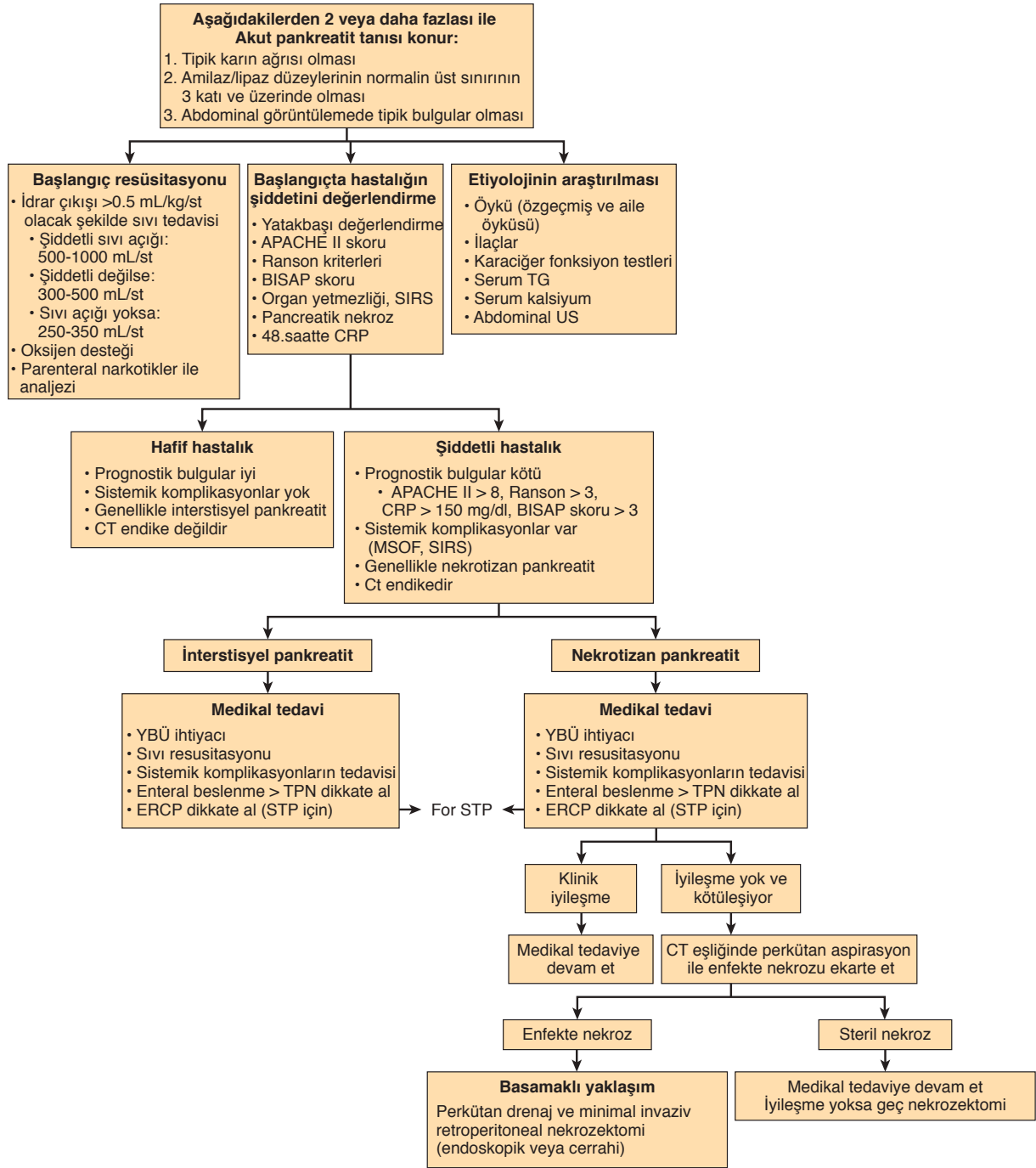
bilinçli aile planlanması sağlar ve pankreas kanseri gibi komplikasyonların daha iyi süreyansına olanak sağlar. Genetik testleri sürdürme kararı, deneyimli bir danışmanın önerisi doğrultusunda olmalıdır.

Neoplazi

Primer pankreatik duktal adenokarsinoma, ampulla tümörleri, pankreas metastazı, intraduktal papiller müsinöz neoplazi nadir akut pankreatit nedenleridir. Bu nedenler 40 yaşından büyük hastalarda akla gelmelidir. Pankreas kanserli hastaların %10'una yakınında pankreatit rapor edilmiştir.

Sigara

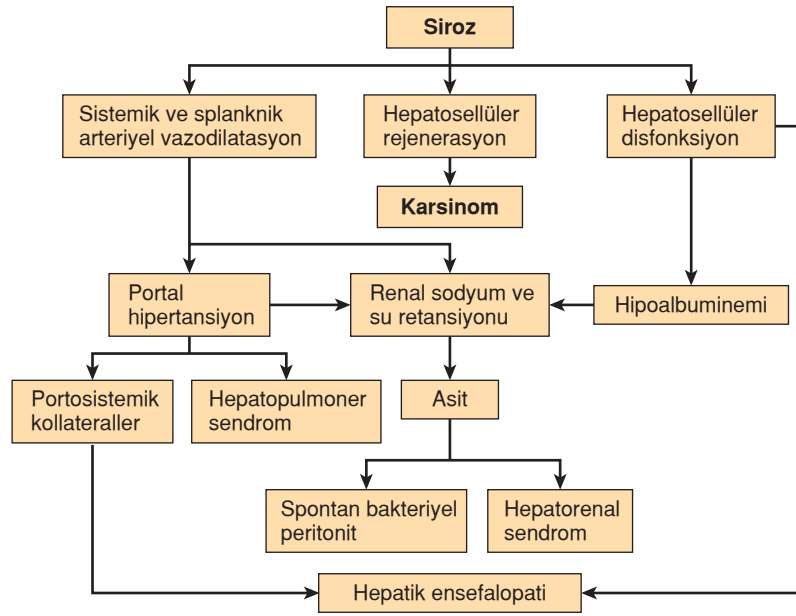
Alkol ile sinerjizminden ötürü önceleri bir risk faktörü olduğu düşünülmekteydi. Fakat çalışmalarda sigara içiminin mekanizması tam bilinmemekle birlikte, akut ve kronik pankreatit için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.



Şekil 38-4 Akut pankreatit yönetim algoritması. Bazı önerilerin, örneğin C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin tanısal kullanımı gibi, ileri validasyonu gerekir. Antibiyotik kullanımı, seçilecek antibiyotik ve süresi gibi konularda araştırmalar halen devam etmektedir ve ileri çalışmalarıyla bazı yaklaşım önerileri muhtemelen modifiye edilebilir. APACHE II, Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirme II; BISAP, yatakbashi akut pankreatit şiddet indeksi; BT, bilgisayarlı tomografi; ERCP, endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi; STP, safra taşı pankreatiti; YBÜ, yoğun bakım ünitesi; LFTs, karaciğer fonksiyon testleri; MSOF, çoklu sistemik organ yetmezliği; SIRS, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu; TG, trigliserid; TPN, total parenteral nutrisyon; US, ultrason.

Seçeneklerden santral venöz yolla total parenteral nutrisyondan çok, nazogastrik feeding tüp ile enteral beslenme tercih edilir. Enteral beslenme TPN'den daha güvenli ve ucuzdur, ayrıca sistemik infeksiyon, cerrahi girişim ihtiyacı,

organ yetmezliği ve mortaliteyi azaltır. Enteral beslenme ileuslu hastalarda dahi iyi tolere edilir. Nazogastrik beslenme nasogastrik beslenmeye güvenli bir alternatiftir. Benzer derecede güvenli ve etkindir. Parenteral nutrisyon enteral yolla



Şekil 43-1 Siroz komplikasyonları arasındaki ilişki.

TABLO 43-3 PORTAL HİPERTANSİYONUN SEBEPLERİ

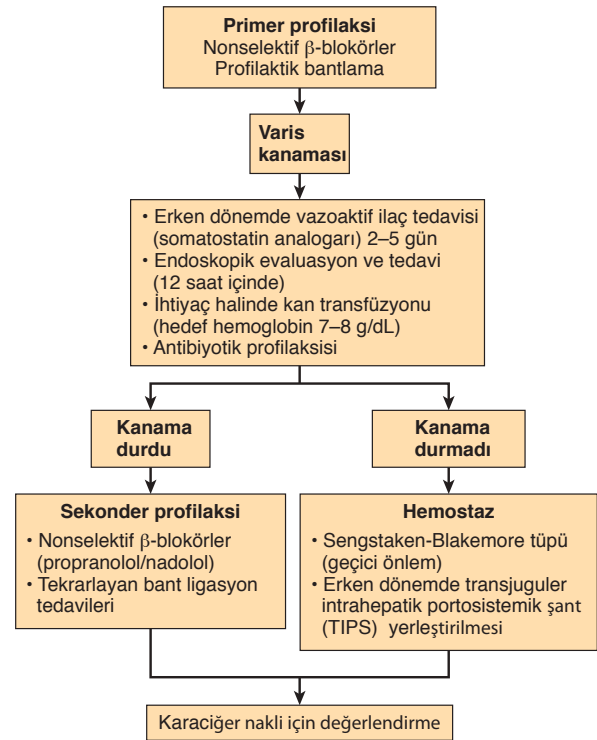
PORTAL AKIMA DİRENCİN ARTIŞI	Postsinüzoidal
Presinüzoidal	Ekstrahepatik
Ekstrahepatik	Budd-Chiari sendromu
Portal veya splenik ven oklüzyonu	Kardiyak sebepler: konstrüktif perikardit
İntrahepatik	İntrahepatik
Şistosomiazis	Veno-oklüziv hastalık
Konjenital hepatik fibrozis	PORTAL KAN AKIMININ ARTIŞI
Sarkoidoz	Karaciğer hastalığı dışı splenomegali
Sinüzoidal	Arteriportal fistül
Siroz	
Alkolik Hepatit	

Klinik

Varis kanamaları genellikle hema15temez, meleno veya hemodinamiyi bozacak seviyede hematokezya ile ortaya çıkar. Koagülasyon faktörlerinin sentezinin azalması ve hipersplenizme bağlı trombositopeni kanamayı şiddetlendirir.

Tedavi

Gastroözofageal varislerin yönetiminde ilk basamakta kanamanın önlenmesi (primer profilaksi-akut varis kanamasının önlenmesi ve sekonder profilaksi-tekrar kanamanın önlenmesi) yer alır (Şekil 43-2). Varisler genişse, primer profilaksi genellikle propranolol ve nadolol gibi non selektif β -adrenerjik reseptör blokerleri (NSBB) ile yapılır. Karvedilol primer profilaksiste kullanılmaya başlanan daha yeni bir NSBB'dir. Dekompanse sirozlularda yıllık, kompanse sirozlularda 1-2 yılda bir ve varisi olmayan sirotik hastalarda da 2-3 yılda bir endos-



Şekil 43-2 Varis kanamalarının önlenmesi ve tedavisi.

kopik takip önerilmektedir. β -bloköre karşı intoleransı ya da kontrendikasyonu olan hastalarda periyodik endoskopik bant ligasyonu (EBL) primer profilaksiste etkili bir yöntemdir. İso-sorbid mononitrat ise yan etkilerinden dolayı primer profilaksiste kullanılmamaktadır.

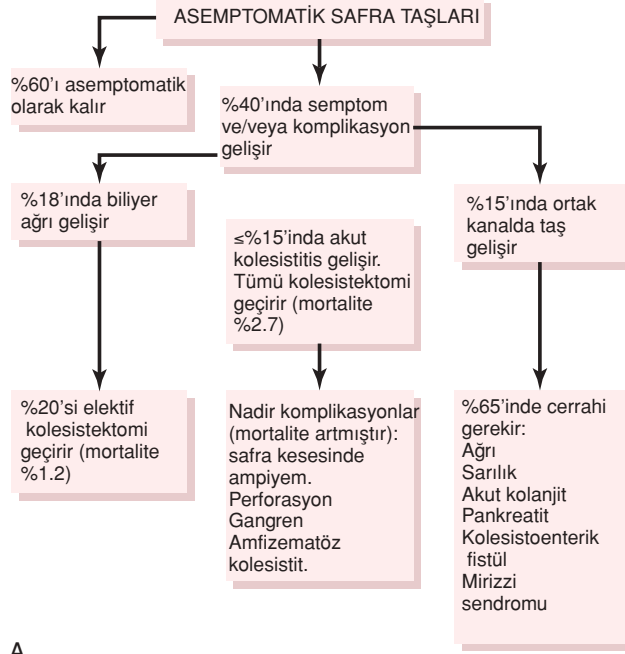
Yıllık olarak varisli hastaların %5 ila %15'inde kanama görülür. İlk kanamanın 6 haftalık mortalite riski %7-15 arasında-

TABLO 44-1 KOLELİTAZİS İÇİN RİSK FAKTÖLERİ

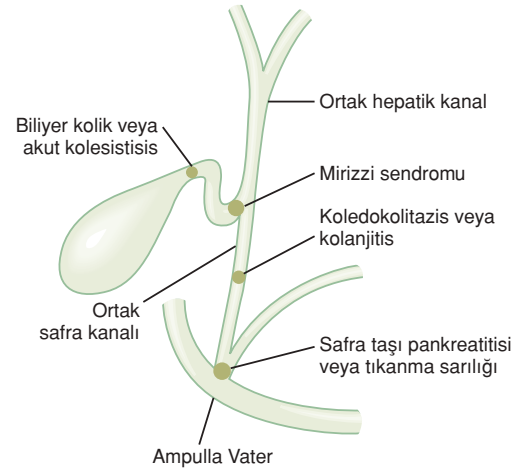
PRİMER	Gebelik
Yaş	Diabetes mellitus
Obezite	Düşük sosyoekonomik durum
Kadın	Sedenter yaşam biçimi
Hızlı kilo kaybı	Total parenteral nutrisyon
Etnik köken (örn. Amerika yerlileri)	Hemoliz
SEKONDER	Siroz
İlaçlar: oral kontraseptifler, seftriakson, oktreotid, tiazid diüretikler	Crohn' hastalığı
	Biliyer parazitler (örn., Klonorşis sinensis)
	Terminal ileum rezeksiyonu

TABLO 44-2 KOLELİTAZİSİN AYIRICI TANILARI

Peptik ülser hastalığı	Nefrolitiazis
Gastroözofagiyal reflü hastalığı	Piyelonefrit
Nonülser dispepsi	Perinefrik apse
İrritable barsak sendromu	Pnömoni
Oddi sfinkter disfonksiyonu	Anjina pectoris
Hepatitis ve perihepatitis (Fitz-Hugh-Cuertis sendromu)	Pancreatitis
Hepatik apse	Ektopik gebelik rüptürü
	Appendisit



A



B

Şekil 44-2 Asemptomatik safra taşlarının doğal seyri. **A**; Safra taşı ile ilişkili klinik sendromlar, 15 – 20 yıllık süreçte yetişkinlerde gelişen semptomlar veya komplikasyonlar yaklaşık yüzdelik sayılarla gösterilmiştir. Bu periyod boyunca safra taşı olan bireylerin %30'u cerrahi geçirir. **B**; Semptomatik safra taşlarının klinik belirtileri. Çeşitli durumlarla ilişkili tıkanmaların lokalizasyonu gösterilmiştir.

tarafından safra yollarının herhangi bir seviyesinde gelişen obstrüksiyon, safra taşı hastalıklarına bağlı klinik belirtilerin oluşmasına neden olur. Safra taşlarının oluşturduğu obstrüksiyon sistik kanal, ortak hepatik kanal, ortak safra kanalı veya ampulla Vater seviyesinde meydana gelebilir (Şekil 44-1 ve 44-2).

Semptomlar safra taşları tarafından oluşturulan sistik kanalın geçici obstrüksiyonu esnasında safra kesesinin kontraksiyonundan kaynaklanır. Sistik kanalın kalıcı obstrüksiyonu ise safra kesesi infeksiyonu (örn, akut kolesistit) veya inflamasyonunun eklenmesine yol açar. Distal ortak safra kanalındaki obstrüksiyon karın ağrısı, kolanjit (safra yollarının infeksiyonu) veya pankreatite (pankreatik kanalın obstrüksiyonu sonucunda oluşur) neden olabilir. Sistik kanalda büyük taşın varlığı ortak safra kanalında obstrüksiyona yol açabilir ki bu durum *Mirizzi sendromu* olarak adlandırılır. Safra taşı hastalıklarının ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gereken yaygın nedenler Tablo 44-2'de listelenmiştir.

Asemptomatik Safra Taşları

Çoğu safra taşı klinik olarak "sessizdir" ve sıklıkla diğer nedenlerden dolayı yapılan abdominal ultrason esnasında tesadüfen ortaya çıkar. Semptom gelişme riski düşüktür. Bu risk yılda %2-3, 5 yılda %10'dur. Yıllık majör komplikasyon riski ise %1-2'dir. Genel popülasyon için tedavi açısından beklemede kalmak uygun bir seçimdir. Ancak komplikasyon gelişimi açısından yüksek riskli gruplarda profilaktik kolesistektomi düşünülmelidir. Bu gruplar: 1. Akut kolesistit geliştiğinde yüksek morbidite ve mortaliteye sahip olan, diyabetli hastalar. 2. Artmış safra kese kansinoma riski ile ilişkili olan durumlar; kalıfı safra kesesi (porselen kese) oluşmuş hastalar, büyük safra kese polipleri olanlar veya büyük taşları (>3cm) olan hastalar. 3. Akut kolesistitin ayırıcı tanısında güçlüğe neden olabilen hepatik krizler geçiren hastalarda, sickle cell (orak hücreli) anemisi olan hastalar. 4. Sıklıkla semptomatik hastalık geliştiği için safra taşı olan çocuklar. 5. Amerika yerlilerinde; bu kişiler safra taşı ortamında safra kesesi kanseri gelişimine yatkındırlar.

TABLO 46-7 AML'İN ALL'DEN AYIRIMI İÇİN YARDIMCI LABORATUVAR DEĞERLERİ

ÖZELLİKLER	AML	ALL
Blast morfolojisi	Sitoplazmada granüller, Auer rod*, multipl çekirdekçikler	Agranüler bazofilik sitoplazma, düzenli katlanmış çekirdekçik
FAB sınıflaması	M1-M7	L1-L3
Histokimya	Miyeloperoksidaz pozitif	Miyeloperoksidaz negatif, PAS pozitif, TdT pozitif
Sitoplazmik belirteçler, Yüzey belirteçleri (vaka yüzdesi)	—	—
Sitogenetik ve onkogenetik profil	—	B hücre belirteçleri (%5) T-hücre belirteçleri (%15-20): CD2, CD3, veya CD5 CALLA (%50-65): CD10
Sitogenetik ve onkogenetik profil	M3: t(15;17) M5: t(9;11)	L3: t(8;14) Anormal ALL: BCR/ABL füzyon geni (Philadelphia kromozomu)

ALL, Akut lenfoblastik lösemi; AML, akut miyeloblastik lösemi; CALLA, ortak akut lenfoblastik lösemi antijeni; FAB, French-American-British sınıflandırma sistemi; PAS, periyodik asit Schiff boyası; TdT, terminal deoksinitridil transferaz.

*Auer rod Wright boyası ile pembe boyanan doğrusal olarak birleşmiş sitoplazmik granüllerdir.

da hastalık subklinik olarak devam eder ve tedaviye devam edilmelidir.

Sonraki *konsolidasyon tedavisinde* kalan lösemik hücreleri tamamen yok etmek için aynı ajanlar ile kemoterapiye devam edilir. Çok sayıda etkin ajanın geliştirilmesi ile birlikte *intensifikasyon tedavisi* uygulanmaya başlanmıştır. Bu uygulama indüksiyon tedavisi sonrası primer dirençli hale gelen hücreleri yok etmek için farklı non-cross-reaktif ajanlar ile yüksek doz tedavi uygulanmasını içerir.

İdame tedavisinde; hastalık relapsını engellemek için düşük doz, aralıklı kemoterapi, uzun bir süre boyunca uygulanır. Bu tedavinin amacı remisyonu (kemik iliğinde blast <%5 ve normal periferik kan sayımlarının sağlanması) devam ettirmektir.

Prognoz

AML ve ALL için tedavi yaklaşımları çok farklı olsa da kötü prognostik faktörler benzerdir. Her iki lösemide, sitogenetik bozukluklar genel sağkalım için en iyi bağımsız göstergelerdir (Tablo 46-9 ve 46-10). Kötü prognoz ile ilişkili klinik faktörler yaş (ALL için >35 yaş AML için >60 yaş), daha önceki hematolojik hastalık veya tedavi ilişkili sekonder AML, tanı anında yüksek beyaz küre sayısı ($50 - 100 \times 10^9/L$) ve indüksiyon tedavi yanıt süresinin uzun (>4 hafta) olmasıdır.

AKUT MİYELOİD LÖSEMİ

Tanım ve Epidemiyoloji

AML biyolojik olarak oldukça heterojen ve klinik sonuçları birbirinden çok farklılık gösteren bir grup neoplazidir. Tek başına kemoterapi sonrası uzun süreli kür (sağkalım>5 yıl) oranları %5-60 arasında değişirken genel kür oranı %20-30 arasındadır. AML, ortalama 65 tanı yaşı ile daha çok yaşlı erişkinlerde görülür.

TABLO 46-8 AKUT LÖSEMİDE FRENCH-AMERICAN-BRITISH VE DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ SINIFLANDIRMASI

AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE (AML) FAB SINIFLANDIRMASI

- M0: Akut miyelositik lösemi minimal farklılaşma ile
- M1: Akut miyelositik lösemi matürasyonsuz
- M2: Akut miyelositik lösemi matürasyonlu (miyeloblast ve promiyelosit baskın)
- M3: Akut promiyelositik lösemi
- M4: Akut miyelomonositik lösemi
- M5: Akut monositik lösemi
- M6: Eritrolösemi
- M7: Megakaryositik lösemi

AKUT LENFOBLOASTİK LÖSEMİ (ALL) FAB SINIFLANDIRMASI

- L1: Çoğunlukla homojen, küçük hücreler (normal lenfositin iki katı); çocukluk varyantı
- L2: L1'den daha büyük daha heterojen hücreler; erişkin varyantı
- L3: Burkitt benzeri büyük hücreler, vakuollü geniş sitoplazma

AKUT LÖSEMİDE WHO 2001 SINIFLANDIRMASI

- I.AML
 - A.Tekrarlayan genetik anormallikler ile birlikte olan AML
 - 1.AML t(8;21)(q22;q22) ile birlikte
 - 2.Kemik iliğinde anormal eozinofiller ile birlikte, inv (16)(p13;q22) veya t(16;16)(p13;q22); (CBFB/MYH11)
 - 3.Akut promiyelositik lösemi [t(15;17)(q22;q12)(PML/RARA) ile birlikte olan AML] ve varyantları
 - 4.AML 11q23 (MLL) anormallikleri ile birlikte
 - B.AML birden fazla seride displazi ile birlikte
 - C.AML ve MDS, tedavi ilişkili, alkileyici ajan ilişkili, topoizomeras II inhibitörü ilişkili
 - D.AML başka şekilde sınıflandırılmamış
 - 1.AML, minimal farklılaşmış
 - 2.AML, matürasyonsuz
 - 3.AML, matürasyonlu
 - 4.Akut miyelomonositik lösemi
 - 5.Akut monoblastik ve monositik lösemi
 - 6.Akut eritroid lösemi
 - 7.Akut megakaryoblastik lösemi
 - 8.Akut bazofilik lösemi
 - 9.Akut miyelofibrozis ile birlikte panmiyelozis
 - 10.Miyeloid sarkom
 - E.Akut lösemi, belirsiz kökenli
 - 1.Farklılaşmamış akut lösemi
 - 2.Bilinen akut lösemi
 - 3.Bifenotipik akut lösemi
- II.Akut lenfositik lösemi
 - A.Prekürsör B lenfoblastik lösemi/lenfoblastik lenfoma
 - B.Prekürsör T lenfoblastik lösemi/lenfoblastik lenfoma

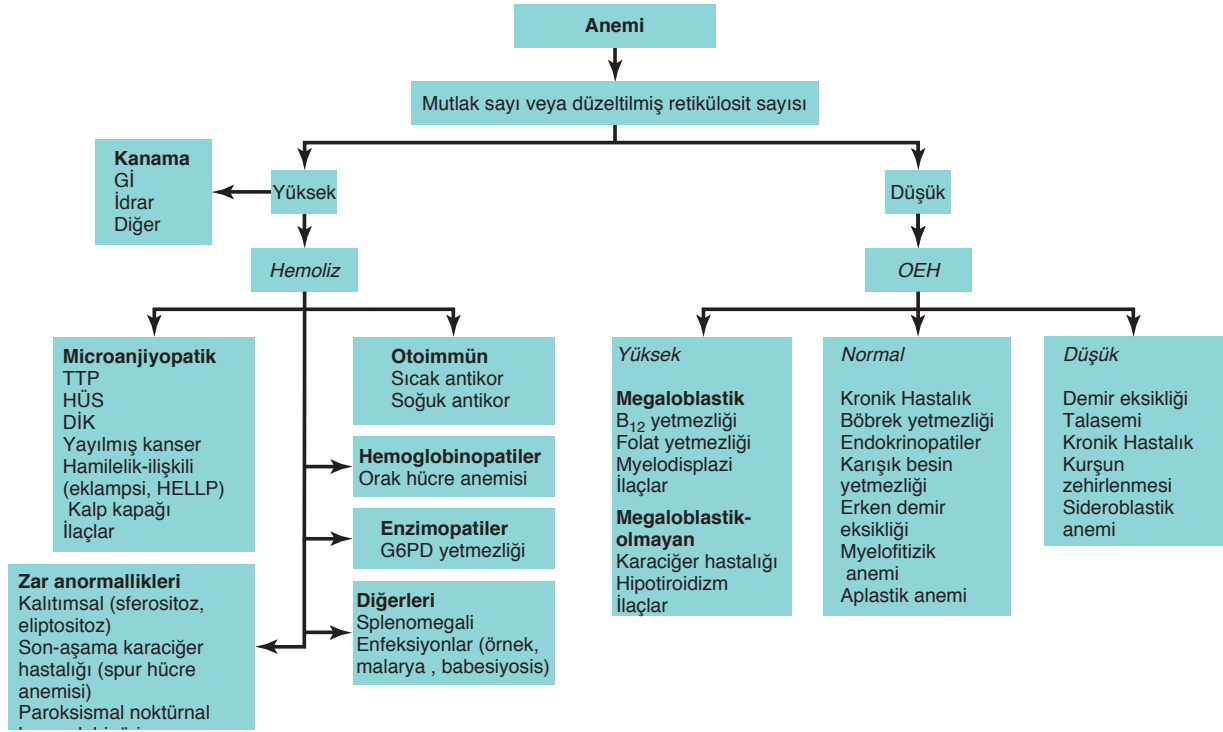
CBF, Core binding factor; ETO, eight twenty one; FAB, French-American-British; MDS, Miyelodisplastik sendrom; MLL, mixed lineage lösemi; MYH11, myosin heavy chain gene; PML, promiyelositik lösemi; RARA, retinoik asit reseptör- α ; WHO, Dünya Sağlık Örgütü.

TABLO 46-9 AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE KÖTÜ PROGNOZ İLE İLİŞKİLİ KLİNİK FAKTÖRLER

- Yaş > 60 (akut lösemi için ortalama yaş 65)
- Tedavi veya alta yatan hematolojik hastalığa sekonder (miyelodisplastik sendrom, miyeloproliferatif neoplazm, aplastik anemi)
- Kötü performans durumu
- Yüksek beyaz küre sayısı ($>20.000-30.000/mm^3$)
- Ekstramedüller hastalık tutulumu

Klinik Belirtiler

Hastalarda genellikle, lökopeniye bağlı enfeksiyon, anemiye bağlı nefes darlığı veya halsizlik veya trombositopeniye bağlı kanama gibi ilerleyici ciddi sitopenilere bağlı komplikasyonlar görülür. AML hastalarında ayrıca hemen saptanıp, tedavi edilmesi gereken hastalığa özgü klinik acil durumlar görülebilir.



Şekil 47-1 Anemi ayırıcı tanısına genel bakış. DİK, dissemine intravasküler koagülasyon; G6PD, glukoz-6-fosfat dehidrojenaz; Gİ gastrointestinal; HELLP, hemolitik üremik sendrom; HÜS hemolitik üremik sendrom; OEH, ortalama eritrosit hacmi; TTP, trombositopenik purpura.

boyalar kullanılarak tespit edilebilir. Aneminin stresine yanıt olarak, eritropoetin (EPO) üretimi artar ve fazla sayıda retikülositlerin üretimini ve salınımını destekler.

Retikülosit sayısı KKH'lerin toplam sayısının yüzdesi olarak ya da mutlak sayı olarak ifade edilebilir. Anemi olmayan hastalarda, normal retikülosit sayısı KKH'lerin %0,5 ile %1,5 arası veya 20000 ile 75000/ul arasındadır. Anemi azalmış KKH sağkalımından kaynaklandığında uygun ilik yanıtı %2'den fazla, mutlak sayısı 100000/ul retikülosit sayısı ile sonuçlanır. Eğer retikülosit sayısı artmadıysa, KKH üretiminin bozukluğu için bir sebep aranmalıdır. Anemi için toplam KKH yüzdesiyle ifade edilen retikülosit sayısı düzeltilmelidir çünkü sirküle eden hücrelerin sayısının azalması retikülosit yüzdesini, ilikten salınımı arttırılmadığı halde arttırır. Düzeltilmiş retikülosit sayısı, retikülosit sayısını hastanın hematokritinin normal hemokrite oranıyla çarpılmasıyla hesaplanır. Mutlak retikülosit sayısını kullanmanın avantajı düzeltmeye gerek olmamasıdır.

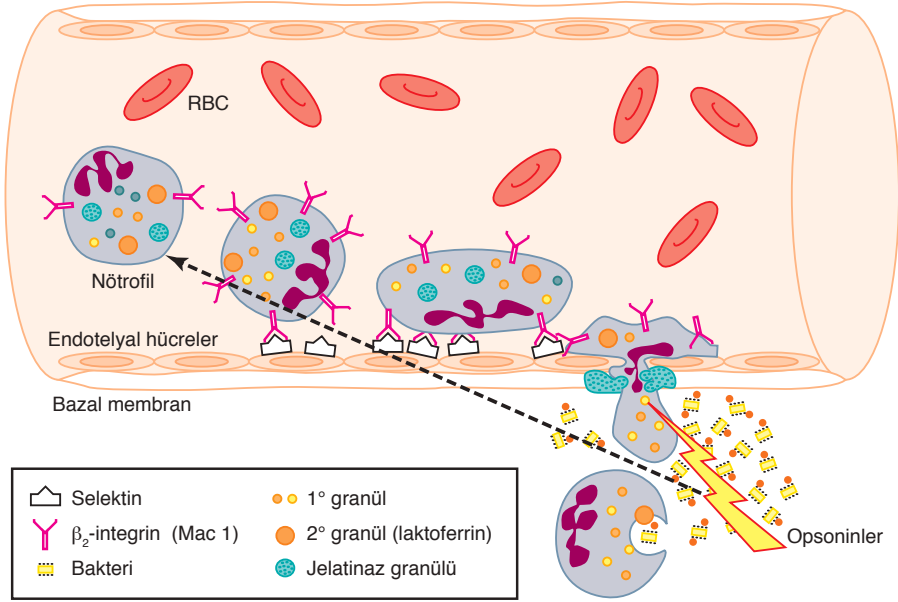
Periferik kan yayma değerlendirmesi aneminin sebebine önemli ipuçları sağlayabilir. Yayma incelemesinin immün hemolizi (sistosit veya eritrosit fragmentasyonuna sebep olan) ayrımının incelenmesi için gerekli olduğu eritrosit morfolojik inceleme, retikülozis ile ilişkili aneminin değerlendirilmesi için özellikle kritiktir. Aneminin diğer sebepleri ile ilişkili değişiklikler, karakteristiği hemoglobinopati olan orak ve

hedef hücreler, myelofibrosis ve ilik süzülmesi ile ilişkili gözyaşı hücreleri ve çekirdekli KKHler, sıtma ve babesiyozdaki intrakorpusküler parazitler ve şiddetli demir eksikliği ile ilişkili kalem şeklinde olan deformitelerdir. Myeloid hücrelerin ve trombositlerin incelenmesi de yardımcı olabilir. Hipersegmente nötrofiller ve büyük trombositler megaloblastik aneminin teşhisini destekler ve olgun olmayan blast formlarının varlığı lösemi için tanısız olabilir. Şekil 47-2 anemili hastalarda bazı ortak periferik kan yayma bulgularını göstermektedir.

Anemili hastalarda ve artmış retikülosit sayılarında, sağlıklı yeni eritroid hücre üretimi iliğin görevinin normal olduğunu ve aneminin stresine uygun yanıt verdiğini öne sürmektedir. Bu durumda kemik iliği inceleme nadiren gösterilir çünkü genellikle iliğin patolojik anomalisini açığa vurmadan, ilik basitçe eritroid hiperplazisi gösterecektir. Bu durumlarda değerlendirme KKH tüketiminin kanama mı ya da hemolizden mi kaynaklandığını belirlemeye odaklanmalıdır. Buna karşılık, kemik iliği incelemesi genellikle hipoproliferatif aneminin değerlendirilmesi için gereklidir. Demir eksikliği ve diğer besin yetmezliği gibi yaygın anormallikler dışlandığında, kemik iliği infiltrasyonunu, granümatöz hastalığı ile ilik ilişkisini, ilik aplazisi veya myelodisplaziyi araştırmak için ilik aspirasyonu ve biyopsisi yapılması endikedir.

Ortalama eritrosit hacmi (OEH) düşük retikülosit sayılı aneminin (hipoproliferatif anemi) teşhisinde son derece

1. Serbest akım
2. Yuvarlanma
3. Sıkı adezyon kemotaksis
4. Transmigrasyon
5. Fagositoz/ bakteriyel öldürme



Şekil 48-2 Nötrofil aktivasyonunun sırası, yuvarlanma işlemi, damar duvarı ile temasa geçme, yapışma, diapedez ve fagositoz şeklindedir. Mac1, Makrofaj antijen 1 (CD11b/CD18); RBC, kırmızı kan hücresi.

Hücre içi öldürme oksijen-bağımlı ve oksijen-bağımsız mekanizmalarla oluşur. Katepsin G, defensinler ve lizozom içeren primer granül içerikleri, bakteriyel hücre duvarını bozar ve hedef organizmayı öldürür. Bununla birlikte, bakteriyel öldürmenin temel mekanizması *respiratuvar patlamadır*. Nötrofilin uyarılması membran-bağımlı oksidaz kompleksini aktive eder, bunun sonucunda indirgenmiş nikotinamid-adenin dinükleotid fosfattan (NADPH) bir elektron transferi yoluyla süperoksit üretilir. Süperoksitin suyla etkileşimi hidroksil iyonları üretir. Miyeloperoksidaz, hidrojen peroksit ve klordan hipoklorit iyonu oluşumunu katalize eder. NADPH oksidaz çoklu alt üniteye sahip bir enzimdir. Bu alt ünitelerden herhangi birinin yokluğu ya da azalmış aktivitesi bakteriyel öldürmeyi zayıflatır ve konjenital bir hastalık kronik granülo-matöz hastalıkla sonuçlanır. Bu hastalar yaşamı tehdit edici bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık gösterirler.

Nötrofil granülleri nötrofillere karakteristik görünümle-rini verir ve bu granüllerin nötrofil-ilişkili aktivasyon ve öldür-me de önemli fonksiyonları vardır. *Primer granüller*, nötrofil ve monositlerde bulunur ve miyeloid farklılaşmanın erken dönemlerinde ortaya çıkarlar. Bunlar mieloperoksidaz, asit hidrolazlar ve nötral proteazlar gibi büyük miktarlarda prote-inler içerirler. Bu granüller fagositik vakuol ile kaynaşır ve içeri alınan bakterinin sindirilmesine yardım ederler. *Sekonder gra-nüller* farklılaşma yolağında daha sonra ortaya çıkar ve nötro-fillere karakteristik granüler (elektron-yoğun) görünümle-rini verirler. Bu granüller laktoferrin, transkobalamin, ve kollajenez ile jelatinaz gibi matris-düzenleyici enzimler içerirler. Nötro-fil uyarıldığında granüller hücre dışı boşluğa salınırlar. Lakto-ferrin ve transkobalamin demir ve vitamin B12'yi bakterinin dışına ayırarak antibakteriyel proteinler gibi davranırlar. Kolla-jenez ve jelatinaz ise inflamasyon bölgesindeki bağ dokuların bütünlüğünü bozarlar.

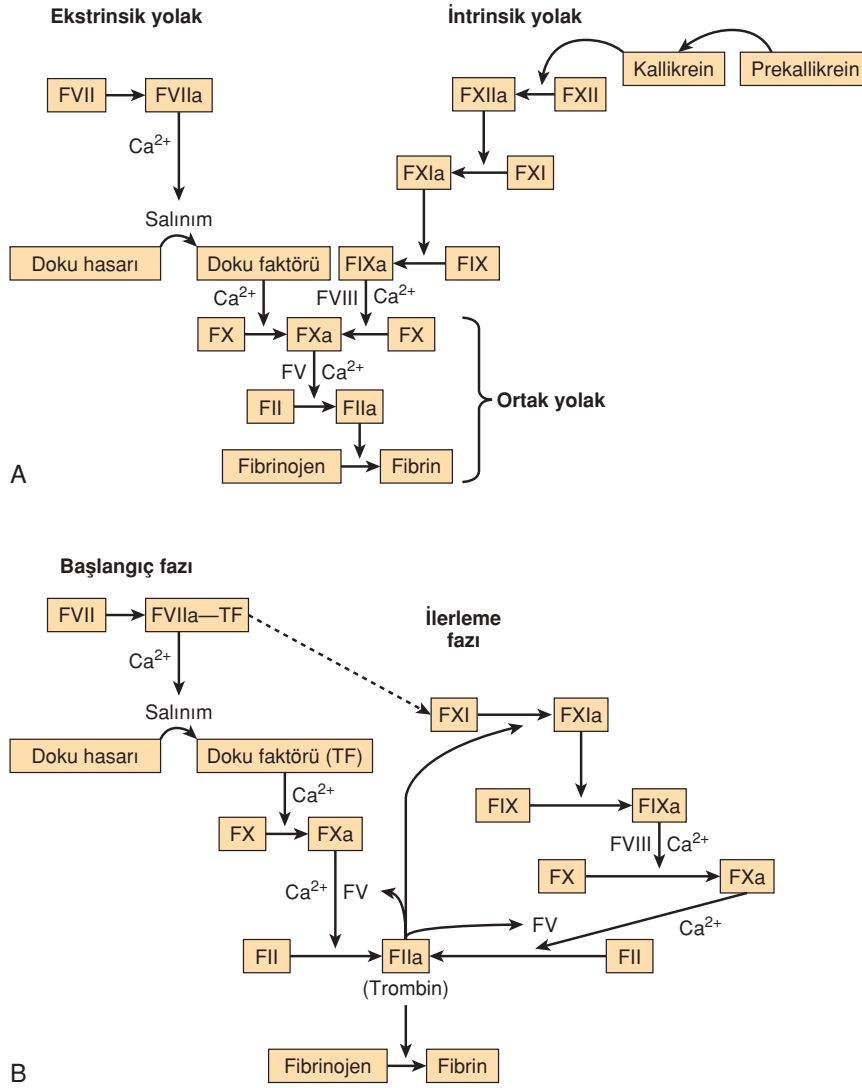
Nötrofil granüllerindeki anormallikler nadir klinik send-romlarda tanımlanmıştır. Miyeloperoksidazın yokluğu şaşırtıcı olarak hafif semptomlar meydana getirir ve fungal enfeksiyon-ların kontrolündeki defektlerle ilişkili olabilir. Sekonder granül eksikliği nadir olup, bakteriyel enfeksiyon riskinde hafif bir artışla birlikte.

Konuların daha derin bir tartışması için lütfen Bölüm 169'a bakınız, "Fagosit Fonksiyon Bozuklukları", Gold-man-Cecil Tıp içinde, 25. Baskı.

Eozinofiller ve Bazofiller

Eozinofiller ve bazofiller kemik iliğindeki miyeloid öncüller-den gelişirler. Kemik iliğinden hızla alerjik ve inflamatuvar reaksiyonlarda rol oynadıkları kan ve periferik dokulara geçerler. Nötrofiller gibi kendilerine karakteristik bir görünüm veren ve foksiyonel olarak önemli sekonder granüllere sahip-tirler. Her iki hücre tipi de normal koşullarda az miktarlarda üretilir.

Eozinofiller fagositoz kapasitesine sahip olmakla birlikte, bu hücrelerin çoğu aktiviteleri granül içeriklerini salmaları yoluyla olmaktadır. Parazitik ve helmintik enfeksiyonlarda eozinofil sayıları artar. Eozinofillerin bu organizmalara karşı olan alerjik yanıtta rol oynadıkları düşünülmektedir. Hücre sayıları ayrıca alerjik reaksiyonlar ve kollajen vasküler hastalık-larda da artar, bu durum immün modülasyondaki fonksiyon-ları ile bağlantılıdır. Hipereozinofilik sendromlar, son derece yüksek eozinofil düzeylerinin gözlemlendiği nadir bir tablodur. Hipereozinofili akciğer, periferik sinir sistemi ve endokardiyal dokularda hasarla ilişkili olabilir. Eozinofilinin ayırıcı tanısı Tablo 48-1'de özetlenmiştir.



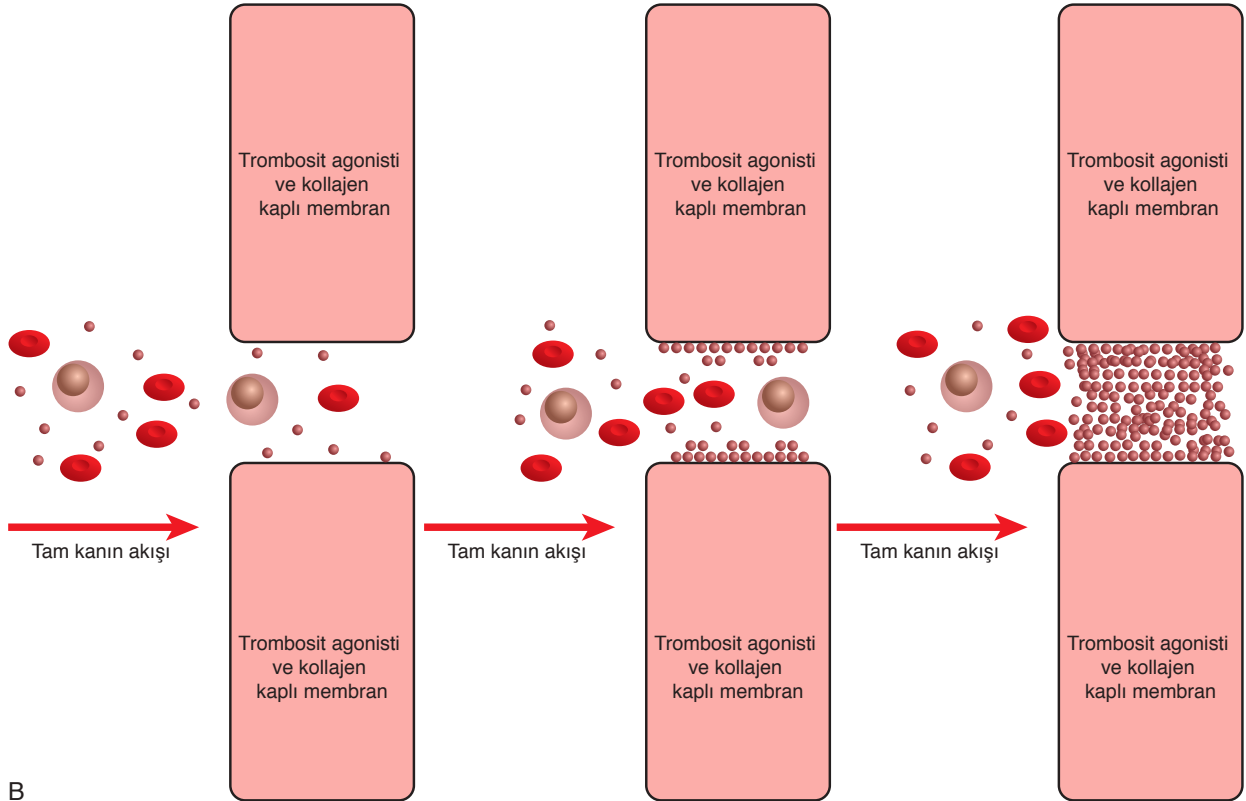
Şekil 50-2 A, Koagülasyon kaskadının klasik görünüşü. Laboratuvar-tanımlı *ekstrinsik* ve *intrinsik* yolları sırasıyla protrombin zamanı (PT) ve parsiyel tromboplastin zamanının (PTT) seri ölçümleriyle antikoagülasyonun takibine izin verirler. PT primer olarak faktör VII aktivitesini izler, buna karşılık PTT faktör XI ve hemofilik faktörler VIII ve IX'un en iyi ölçüm yoludur; her iki tahlil de ortak yolak faktörlerinin (X, V, ve II) eksikliği saptayacaktır. **B**, Koagülasyon kaskadının daha modern görünümünde pıhtılaşma, doku faktörüne (TF) maruziyetle başlar. TF, ekstrinsik tenaz (Xaz) kompleksini oluşturmak için dolaşımdaki az miktarda faktör (F)VIIa ile birleşir ve FXa'yı üretir. FXa, FVa ve FII ile birlikte protrombinaz kompleksini oluşturur, az miktarda trombin (FIIa) üretir. Trombin, koagülasyonun başlangıç fazında fibrinojeni zayıf fibrin monomerlerine ayırır. Trombinin özellikle aktive trombosit yüzeyindeki faktörleri aktive etme yeteneği koagülasyonun yayılmasından sorumludur. Trombin FXIa'yı oluşturur, bu da FIX'u aktive eder; TF-FVIIa kompleksi (TFPI tarafından kapatılmadan önce) de ayrıca FIXa oluşturur. Trombinle aktive FVIII, intrinsik Xaz kompleksini oluşturmak için daha sonra IXa ile birleşerek trombosit yüzeyinde trombin üretimini daha da arttırmak için büyük miktarlarda FXa ve protrombinaz kompleksi üretir. Büyük miktarlardaki trombin kararlı polimerler ve fibrin pıhtısı oluşturmak için yeterli fibrin monomerleri meydana getirir. HMWK, Yüksek-molekül-ağırlıklı kininogen; PK, prekallikrein; TFPI, doku faktörü yolağı inhibitörü.

Arteriyel kanama yerinde aşırı hızlı kanama olduğu için, trombositler hemen aktive olup hasar gören damara bağlanmak zorundadırlar (bakınız Şekil 50-1A). Subendotelde mevcut vWF ve kollojen molekülü bu işlem için çok önemlidir. Yüksek makaslama stresi altındaki damarlarda kanama kontrolü vWF fonksiyon ve varlığına bağlıdır. vWF VEh ve megakaryositlerde büyük multimerik *diziler* olarak sentezlenir ve vWF multimerleri endoteldeki Weibel-Palade cisimciklerinde hem depolanır hem de kana salınır. *Ultra büyük* vWF multimerleri, özellikle *katlı değilken*, makaslama stresi tarafından

veya damar yüzeyine bağlandıktan sonra trombositlere daha aktif bağlanır. Subendotelial kollajene bağlı olması nedeniyle hareketsiz olan vWF multimerik formları normalde aşırı makaslama stresine maruz kaldıklarında trombosit yüzeyindeki GPIIb-IX-V kompleksine bağlanırlar. Bu bağlanma son derece hızlıdır ama düşük afiniteye sahiptir; bu yüzden trombositler bu ara yüzeyde yavaşlarlar, ama yalnızca subendotelial vWF'ye zayıfça yapışık durumda kalırlar. Aşırı makaslama stresi ile birlikte GPIIb-IX-vWF etkileşimi sonucu oluşturulan transmembran sinyalizasyon normal trombositlerin diskoid

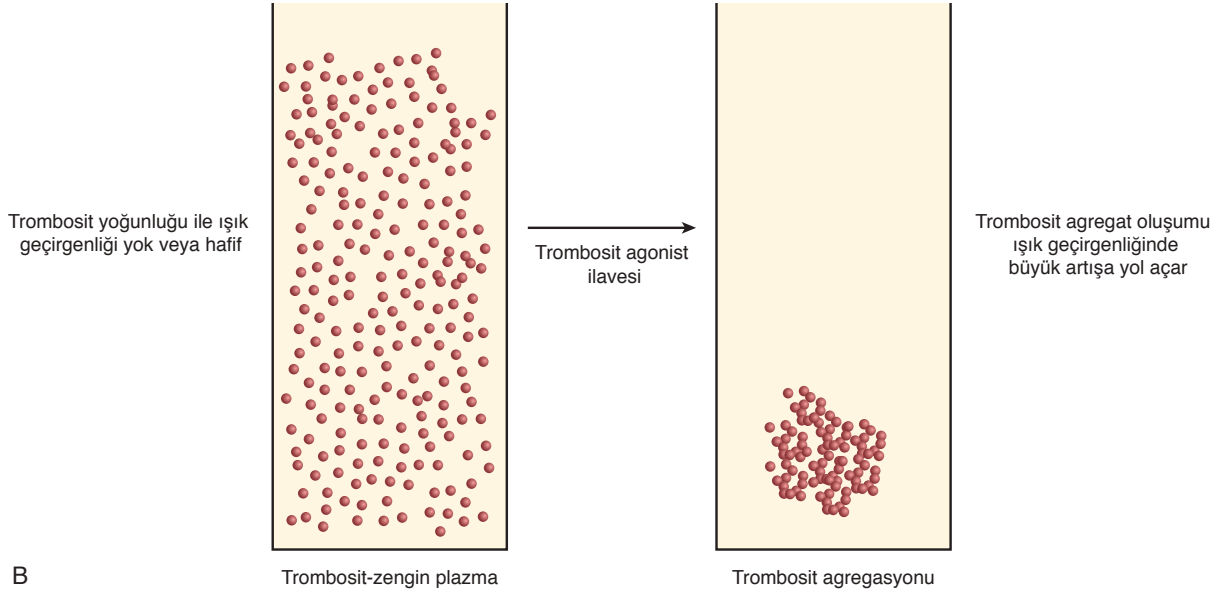


A



B

Şekil 51-2 Trombosit Fonksiyon Analizörü-100'ün (PFA-100) metodolojisi. **A**, Tam kandaki trombositler kollajen bazlı açıklıktan akar. Membrana güçlü trombosit agonistleri (ör., adenozin difosfat veya epinefrin) infüze edilir. **B**, Cihazın kanallarından akan trombositler, agonistler ile aktive olur ve trombosit adezyon ve agregasyonunun ilk dalgası oluşur. Daha sonra aktive trombositler agreg olmaya devam eder ve açıklık kapanarak tam kan akışı durur. Açıklığın kapanması için gereken zaman saniyelerle ölçülür ve referans aralığı ile kıyaslanır. Anormal uzamış kapanma zamanı adezyonun bozulduğu von Willebrand hastalığına veya agregasyonun bozulduğu trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı olabilir.



Şekil 51-5 Işık geçirgen agregometri metodolojisi. **A.** Tipik laboratuvar ışık geçirgen agregometri. **B.** Bu ölçümde trombosit fonksiyonu direkt olarak ışık geçirgenliği ile orantılıdır. Trombosit zengin plazma ışık geçirgenliğini önler. Çeşitli agonistlerle (ADP, epinefrin, kollajen, arasıdonik asit, ristosetin) muamele edilir. Trombositler agrege veya aglütine olmaya başladıkça ışık geçirgenliği de artmaya başlar ve agonistlerle birincil ve ikincil agregasyon dalgalarını gösterir. Işık geçirgenliğinin olmaması veya düşük olması trombosit fonksiyonunda azalma ile koreledir.

üretilen trombositler hasar alanında yeterli fonksiyon gösterirler.

Aspirin ve diğer anti-trombositik ilaçların kullanımına bağlı meydana gelen kanamada suçlu ajanın kesilmesinden sonra 1-deamino- (8-D-arginin) vazopressin (DDAVP) infüzyonu gerekebilir. Bu ajan, trombosit antikoagüle edilmiş hastalarda kanama zamanını azaltmada etkilidir. Ara sıra trombosit transfüzyonu gerekir. Çoğu vakada 4-6 ünite random trombosit transfüzyonu (veya 1 Ü aferez trombosit) yeterli miktarda normal trombosit (dolaşımdaki miktarın %10'undan fazla) olmasını sağlayarak primer hemostazı düzeltebilir. Diğer

ilaçlara bağlı trombosit disfonksiyonu ve kanama da benzer şekilde ilacın kesilmesi ve ihtiyaç halinde trombosit transfüzyonu ile tedavi edilir (Tablo 51-6).

Üremik Trombosit Disfonksiyonu

Böbrek yetmezliğinde toksik proteinler birikebilir. Bunlardan biri guanidosüksinik asittir ve vasküler endotelden yüksek oranda nitrik oksit oluşumuna yol açarak trombosit fonksiyonunu inhibe eder. Üremik durum ayrıca trombosit sekretevar yolağını ve trombositin endotele adezyonunu tam anlaşılamamış bir mekanizmayla baskılar. Üremik durum kişide

TABLO 55-4 GENEL OLARAK KULLANILAN HEDEFE YÖNELİK AJANLAR

İLAÇ	KULLANILDIĞI KANSER	HEDEFLER	SIK GÖRÜLEN YAN ETKİLER
MONOKLONAL ANTİKORLAR			
Alemtuzumab	KLL	CD52	Miyelosupresyon, ateş, döküntü
Bevacizumab	Kolorektal, böbrek, akciğer	VEGF	Hipertansiyon, proteinüri, kanama, tromboembolizm
Setuksimab	Kolorektal	EGFR	Döküntü
Ipilimumab	Metastatik melanom	CTLA4	Sitokin salınım sendromu
Ofatumumab	KLL	CD20	Döküntü, diyare, solunum yolu enfeksiyonu
Panitumumab	Kolorektal	EGFR	Döküntü
Pertuzumab	Meme	HER2	Döküntü, diyare
Rituksimab	NHL	CD20	İnfüzyonel reaksiyon, cilt reaksiyonu
Trastuzumab	Meme	HER2/Neu	İnfüzyonel reaksiyon, konjestif kalp yetmezliği
SİNYAL İLETİM İNHİBİTÖRLERİ			
Axitinib	Böbrek	VEGF, PDGF, KIT	Hipertansiyon, el-ayak sendromu, diyare
Crizotinib	Akciğer	EML4-ALK	Ödem, diyare
Dasatinib	KML	BCR-ABL	Miyelosupresyon, plevral effüzyon
İmatinib	KML, GIST	BCR-ABL	Diyare, sıvı retansiyonu, miyelosupresyonu
Erlotinib	Akciğer, pankreas	EGFR tirozin kinaz	Döküntü, diyare
Gefitinib	Akciğer	EGFR tirozin kinaz	Döküntü, hipertansiyon
Lapatinib	Meme	HER2, EGFR	Döküntü, diyare
Regorafenib	GIST, kolorektal	VEGF	Hipertansiyon, hepatotoksisite, disfoni
Sunitinib	Böbrek, GIST	VEGF, PDGF, KIT	Döküntü, diyare, yorgunluk
Sorafenib	Karaciğer, böbrek	VEGF, PDGF, KIT	Hipertansiyon, yorgunluk, diyare, el-ayak sendromu
Vandetanib	Medüller tiroid	VEGF, EGFR, RET	Döküntü, karın ağrısı, diyare
Vemurafenib	Melanom	BRAF	Döküntü, cilt lezyonu, artıralji
DİĞERLERİ			
All-trans-retinoik-asit	Akut promiyelositik lösemi	Differansiasyon indükleyen ajan	Vitamin A toksisitesi, retinoik asit sendromu, hiperlipidemi
Azasitidin	Miyelodisplazi	Hipometilasyon yapan ajan	Miyelosupresyon, enjeksiyon bölgesinde reaksiyon
Bortezomib	Lenfoma, miyelom	Proteozom inhibitörü	Döküntü, bulantı, kusma, nöropati
Everolimus	Renal, meme, nöroendokrin	mTOR inhibitörü	Hiperlgisemi, diyare, yorgunluk

CLL, Chronic lymphocytic leukemia; CML, chronic myelogenous leukemia; CTLA4, cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4; EGFR, epidermal growth factor receptor; GIST, gastrointestinal stromal tumor; mTOR, mammalian target of rapamycin; NHL, non-Hodgkin's lymphoma; VEGF, vascular endothelial growth factor.

olarak EGFR antagonistleri olan setuksimab ve panitumumab kolorektal kanserde irinotekan temelli kemoterapi ve orofaringeal kanserlerde definitif RT'nin etkinliğini artırır. Bu ajanların kullanılabilirliği belirli kanserlerde ilaç kombinasyonlarının sayısını arttırmıştır. Örneğin ilerlemiş kolon kanseri tedavisinde çok sayıda kombinasyon kemoterapisi ve hedefe yönelik tedavi mevcuttur. Bu sayede hastaların yaşam süresi iki kat uzamıştır.

Biyolojik ve İmmünolojik Tedavi

Primer etki mekanizması olarak konak hücrelerinde immun-modülatör olarak etki eden sitokinler *biyolojik-yanıt modifiye ediciler* ya da *biyolojik ajan* olarak adlandırılır. Monoklonal antikorlar, bazen biyolojik ajanlar içinde sınıflandırılmasına rağmen burada hedefe yönelik ajanlar içinde gözden geçirilmiştir. İnterferonlar, en yaygın olarak kronik miyelositler lösemili hastalarda kullanılmasına rağmen, imatinible elde edilen cevap kadar başarılı olmamıştır. İnterferonlar, ayrıca hairy-cell lösemi, kaposi sarkomu, seçilmiş melanom hastalarında ve renal hücreli kanserde de kullanılmaktadır. İnterlökin-2 (İL-2) bir T hücre büyüme faktörü olarak etki gösterir ve lenfokin aracılı natural-killer (NK) hücrelerinin aktivitesini indükler. İL-2 ile metastatik melanom veya renal hücreli kanserde % 10-20 arasında cevap sağlanabilir. Bu hastaların küçük bir bölümünde uzun yıllar süren tam yanıt elde edilir. Ancak, İL-2 toksisiteye sahiptir- özellikle kapiller kaçak sendromu, hipotansiyon, ödem, böbrek yetmezliği ve hatta ölüme bile yol açar.

İmmünoterapi ajanları tümöre karşı hastanın immün yanıtını değiştirerek etki eder. Kanser aşıları, örneğin prostat kanserinde dendritik hücre aşısı olan Spileucel-T spesifik tümör antijeni ile hücreyi hedefler. İmmün *check-point* blokajı yapan moleküller, melanomda yarar sağlar. Bu ajanlar sitotoksik T lenfosit assosiyasyon protein-4 ve programlanmış hücre ölümü protein 1 gibi T hücre inhibitör molekülleri bloke eder böylece kanser hücrelerini hedefleyen T hücreler salınır.

Kişiselleştirilmiş Tıp

Onkoloji çalışma alanı hızla yeni bir döneme ilerliyor. Bu dönemde hastaların biyolojik örnekleri ileri teknikler ile incelenerek spesifik moleküler aberasyonlar belirlenir ve sonrasında bunlar hedefe yönelik terapötik ajanlar için kusursuz hedefler olarak kullanılabilir. Bu yaklaşım, hassas veya kişiselleştirilmiş tıp (*precise* ya da *personalized medicine*) ve genomik odaklı terapötikler (*genomic-driven therapeutics*) olarak farklı isimler ile ifade edilir. Hastanın tüm tümör genomunu analiz etmek için gereken zaman ve maliyet hızla azalmaya devam etmektedir. DNA'ya ek olarak tüm transkriptom (RNA), epigenom (DNA metilasyonu), ve tek nükleotid polimorfizmi (SNP dizini) gibi analizler yapılabilmektedir. Birçok kanser zaten tamamen sekanslanmıştır. Bu çalışma ile hastanın tümörünün test edilebileceği "referans kütüphaneler" oluşturulmuştur. Bu analizlerden elde edilen bulgular ile her hastaya spesifik ilaç ve rejimler önerilebilir. Halen kullanılmakta olan analizler, meme kanserinde 21-gen ekspresyon profilini, kolorektal kanserde KRAS'ı, akciğer kanserinde EGFR ve

KOLOREKTAL KANSERLER

Epidemiyoloji

Kolorektal kanseler ABD'de en sık görülen 3.kanser olup aynı zamanda kansere bağılı ölümlerde de 3. sıradadır. Yaklaşık her yıl 150.000 yeni vakaya tanı konmaktadır. Dünya çapında bu büyüyen bir problemidir. Yüksek yağlı diyet, kırmızı et tüketimi, düşük lifli diyet, obezite ve alkol kullanımı ile artmış bir ilişki gözlenmektedir. Artmış fiziksel aktivite, destek östrojen, folat, aspirin ve NSAİ ilaçlar koruyucu gibi görülmektedir. İnflamatuvar barsak hastalığı öyküsü kolorektal kanseler için bir risk faktörüdür.

Patoloji

Kolon adenokarsinomunda normal epitelden kanser gelişimi şekil 57-1'de gösterildiği gibi adım adım ilerlemektedir. Kolon kanselerinin çoğunluğu polip zemininde gelişmektedir. Tipik olarak hamartomatöz polipler, neoplastik olmayan tırtıklı ve hiperplastik poliplerdir. Neoplastik potansiyelleri düşüktür. Aksine adenomatöz polipler kansere ilerleyebilir. Sporadik kolon kanseleri 3 majör moleküler yolak ile gelişmektedir:

1-Bütün kolon kanselerinin yaklaşık %75'ini oluşturan klasik adenokarsinom sekansı adenomatöz polipozis koli (APC) geninin somatik mutasyonu ile başlatılmaktadır. Bu β -Katenin salınımı ve bunu takiben MYC, CCND-1 (Siklin D1) upregülasyonu üzerinden WNT sinyal yolağı disregülasyonuna yol açmaktadır. Bunlar adenom oluşumuna yol açan iki anahtar hücre proliferasyon genleridir. Hastalık ilerledikçe KRAS, TP53 ve SMAD2/4 akümüasyonu gibi diğer genlerde gelişen kromozomal instabilite ve mutasyonlar adenokarsinom gelişimine yol açabilmektedir.

2-DNA mismatch repair yolağında mutasyonlar gelişmekte ve mikrosatellit oluşturmaktadır. Bu durum mikrosatellit instabilite olarak adlandırılmakta ve tüm kolon kanselerinin %15'ini oluşturmaktadır. Sitozin ve guaninin ardarda tekrarlamalarındaki artmış metilasyon CpG adaları olarak adlandırılmakta ve bu yolaktaki çeşitli genlerin promotör bölgelerinde

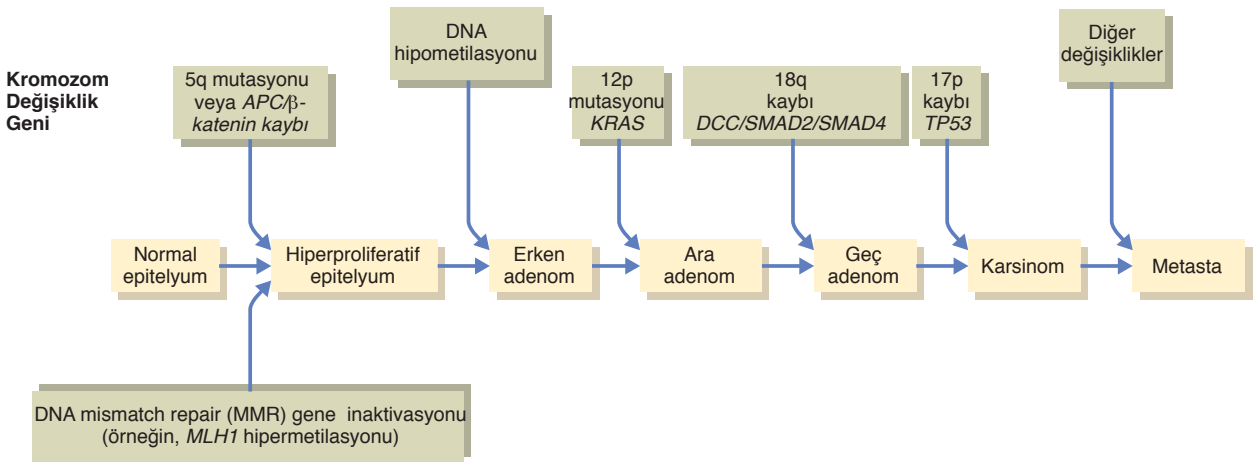
bulunmaktadır (MLH1) ve karsinogenezi kolaylaştırmaktadır. BRAF mutasyonları sıklıkla bu yolak ile ilişki içerisinde görülmektedir.

3-Promotor metilasyon mikrosatellit instabilite yokluğunda da kolon kanseri gelişimine yol açabilmektedir. Bu tümörlerde aynı zamanda KRAS mutasyonu geliştirebilmekte ancak BRAF mutasyonu geliştirmemektedir. Bu gibi nedenler tüm kolon kanselerinin yaklaşık %5'ine oluşturmaktadır.

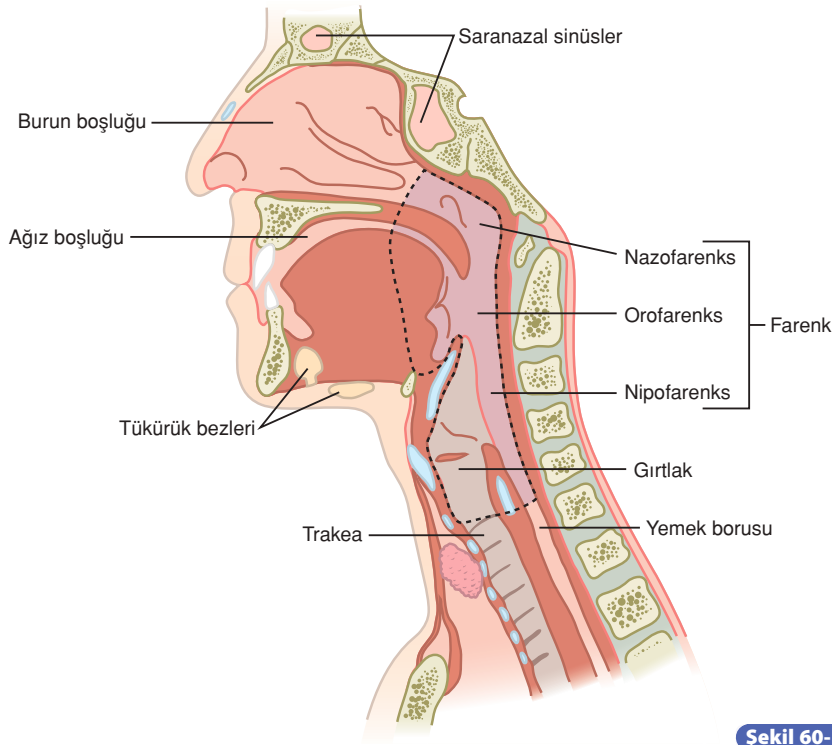
Genlerin çoğunluğundaki kalıtsal anomaliler kolon kanserine erken genetik predispozisyona yol açmaktadır. Bu gibi sendromlar tüm kolon kanselerinin %3 ile %5'inden sorumludur. Bunlar altta yatan polip ve polip olmayan sendromlar ile ilişkili olarak ayrılmaktadır. Klasik famiyal adenomatöz polipozis (FAP), APC genindeki otozomal dominant mutasyonla oluşmaktadır. Kolon ergenlikte oluşmaya başlayan erken erişkinlikte kanser gelişimine yol açan yüzlerce, binlerce poliplerle doludur. FAP ile atenué hastalarda çok sayıda polip gelişmekte ve daha sonra malignite gelişmektedir. MYH ile ilişkili polipler MYH genindeki otozomal resesif mutasyonla oluşmakta ve fenotip FAP hastaları gibi olmaktadır. Peutz-Jeghers Sendromu, Juvenil Polipozis ve Cowden Sendromu kansere yol açan kolorektal poliplere kalıtsal predispozisyon ile ilişkili diğer az sıklıkla görülen durumlardır. Klasik nonpolipozis sendromu ailesel nonpolipozis kolorektal kanserdir. Aynı zamanda Lynch Sendromu olarak adlandırılmaktadır. Mismatch repair (MSH2, MSH3, MSH6, MLH1, MLH3, PMS1, PMS2) yolağındaki germline resesif mutasyonlar adenokarsinoma neden olmaktadır. Bu vakalar defektif mismatch repair ile ilişkili sporadik vakalardan kolon ve diğer ilişkili kanserlerle aile öyküsü olanlar hariç ayrılmamaktadır.

Klinik Bulgular

Hematokezya ve barsak alışkanlıklarındaki değişiklikler kolon kanserinin klasik semptomlarıdır. Erken vakalar asemptomatikler ve tarama ile ortaya çıkarılabilirler. İlerlemiş vakalar barsak obstrüksiyonu veya perforasyonu, rektal kanama, kilo kaybı, karın ağrısı, peritoneal ve ya hepatik metastazlara bağı



Şekil 57-1 Kolorektal karsinogenez modeli. Normal kolonik epitelyumun adım adım adenokarsinoma ilerlemesi çeşitli genler ile ilişkilidir.



Şekil 60-1 Baş ve boyunun anatomik bölgeleri

mükemmeldir, 5 yıllık sağkalım oranları %90' lara varmaktadır. Ancak hastaların sadece ufak bir kısmı erken evrede tespit edilebilmektedir; genelde hastalar tanı anında lokal ileri evrede dirler, geniş ve invaziv primer odakları veya bölgesel lenf nodlarına metastazları vardır. Bu hastalarda kür ancak multimodal tedavi ile sağlanabilir ama toplam sağkalım o kadar da iyi değildir.

Tütün ve alkol kullanımı ilişkili kanseri olanlara göre HPV ilişkili orofarenks kanserinin prognozu daha iyidir. Hem hastalığın biyolojisi hem de medikal komorbiditeler daha kötü prognoza eşlik eder. Dahası bu hastalarda ikinci primer kanser gelişme ihtimali de vardır (üst solunum ve sindirim sisteminin kanserleri ki bunlar akciğer kanseri ve özefagus kanserini içerir -ki bu *kanserizasyon alanı* olarak adlandırılır: tüm üst solunum ve sindirim epiteli, malign transformasyon açısından artmış risk altındadır. Hem cerrahi hem de radyoterapi baş-boyun kanserlerinde kür potansiyeli taşımaktadır. Kemoterapi tek başına küratif bir tedavi değildir, ancak radyoterapi ile beraber verilen kemoterapi ki buna *kemoradyoterapi* denir, radyoterapinin sitotoksik etkilerini güçlendirebilir. Kemoradyoterapi tek başına radyoterapiye göre daha etkili ama daha toksiktir. Tedavi tercihi primer tümörün yerleşim yeri ve hastalık yaygınlığına göre değişir. Tek başına cerrahi veya radyoterapi sadece erken evre hastaları tedavi edebilir. Lokal ileri evre hastalar daha agresif tedavilere ihtiyaç duyarlar; bu hastalar ya kemoradyoterapi yada kemoradyoterapi ve cerrahi kombinasyonu ile tedavi edilmelidir.

Tümör rezeksiyonunun kozmetik deformasyona veya organ fonksiyon kaybına yol açacağı durumlarda radyoterapi cerrahi yerine kullanılabilir. Örneğin lokal ileri larinks kanseri tedavisinde, kemoradyoterapiyle larinks korunabilir. Her

nekadar kemoradyoterapi organ korumasına izin verse de bu yöntemin de hem akut hem de kronik toksisiteleri vardır.

Metastatik hastalık kürabl değildir, tedavi palyatiftir. Kemoterapi kanser ilişkili semptomları azaltır ve tek başına destek tedaviye göre ortalama sağ kalımda ılımlı bir artış sağlar.

MELANOM

Tanım ve Epidemiyoloji

Melanom, melanositlerin malign bir hastalığıdır, diğer yaygın deri kanserlerinden agresif davranışı ve bölgesel ve uzak metastazlara yatkınlığı sebebi ile ayrılır. Melanom sıklığı artmaktadır; Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık beşinci kanserdir. 2013'de 76.690 hastanın bu kanser teşhisini alacağı ve 9.480 kişinin bu kanser nedeniyle öleceği tahmin edilmektedir. Malign melanom derisi açık renkli olanlar ve güneşe maruziyetle bronzlaşmaya eğilimi olmayanlarda daha sıktır. Melanoma için birçok risk faktörü olmakla beraber güneş maruziyeti en önemli olandır. Özellikle erken ergenlik ve çocukluk döneminde olan yoğun ve aralıklı güneş maruziyeti bu hastalığın gelişmesi için en önemli risk faktörüdür. Kronik veya mesleki olan güneş maruziyeti melanoma gelişmesi için aynı oranda risk içermemekle beraber baş boyun bölgesi gibi daha önceden güneş maruziyeti olan yerlerde melanom gelişmesine katkıda bulunabilir. Melanom için diğer risk faktörleri: hastalık için kişisel veya ailesel öykü olması, multipl tipik nevüsler, atipik nevüs varlığıdır.

Patoloji

Melanositler epidermise göç eden nöral krest hücrelerinden gelişmiştir. Epidermisin alt tabakasını kaplarlar ve fonksiyonları melanin üretmek ve melanini keratinositlere transfer

**TABLO 62-1** HİPOFİZ-HEDEF ORGAN AKSI

HİPOTALAMİK HORMON	PİTÜİTER HEDEF HÜCRE	ETKİLENEN PİTÜİTER HORMON	PERİFERİK HEDEF BEZ	ETKİLENEN PERİFERİK HORMON
UYARICI OLANLAR				
Hipofiz Bezinin Anterior Lobu				
Tirotropin uyarıcı hormon (TRH)	Tirotrof	Tiroid uyarıcı hormon (TSH)	Tiroid bezi	Tiroidksin (T4) Triiodotiroksin (T3)
Büyüme hormonu salgılatan hormon (GHRH)	Somatotrof	Büyüme hormonu (GH)	Karaciğer	İnsülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I)
Gonadotropin salgılatan hormon (GnRH)	Gonadotrof	Lüteinize edici hormon (LH)	Over	Progesteron
		Folikül uyarıcı hormon (FSH)	Testis	Testosteron
Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH)	Kortikotrof	Adrenokortikotropik hormon (ACTH)	Over	Estradiol
			Testis	İnhibin
			Adrenal bez	Kortizol
Hipofiz Bezinin Posterior Lobu				
Vazopressin (AVP)			Böbrek	
Oksitosin			Uterus	
			Meme	
INHIBITORY				
Somatostatin	Somatotrof	GH	Tiroid	
	Tirotrof	TSH	Karaciğer	
Dopamin	Laktotrof	Prolaktin	Meme	

Hipofiz tümörleri boyut ve fonksiyonelliğine veya sekretuar kapasitelerine göre sınıflandırılır. 10 mm'den küçük tümörler mikroadenom olarak adlandırılırken 10 mm veya üstü olanlar makroadenom olarak adlandırılır. Hormon üreten tümörler sekretuar adenomlar olarak adlandırılırken hormon salgılamayanlar non-sekretuar adenomlar olarak adlandırılır. Hipofiz tümörleri, anterior hipofiz hücrelerinin her hangi birinin tümörü olabileceği gibi çok sayıda hücre tipine sahip plurihormonal veya non-sekretuar tümörler olabilir. Prolaktin üreten tümörler en sık görülen tiptir. Tablo 62-2 değişik tümörlerin prevalanslarını özetlerken Tablo 62-3 yeni hipofiz tümörünün salgılama durumunu tespit etmek için kullanılan tarama testlerini tarifler.

Hipofiz tümörlerinin belirti ve bulguları hormon aşırı üretimi, yetersiz üretimi veya kitle etkisi nedeniyle oluşur. Kitle etkisine bağlı olarak görülen yaygın klinik özellikler baş ağrısı, görme alanı defektleri ve kranial sinir felçlerini içerir. Tümörün süperiora doğru uzanım göstermesi optik kiazmaya baskıya ve bitemporal hemianopsiye yol açarken laterale yani

TABLO 62-2 HİPOFİZ TÜMÖRLERİNİN PREVALANSI

TÜMÖR	PREVALANS (%)
Prolaktinoma	40-45
Somatotrof adenom	20
Kortikotrof adenom	10-12
Gonadotrof adenom	15
Belirsiz hücre adenomu	5-10
Tirotrof adenom	1-2

kavernoza sinüse doğru yayılması, III., IV. ve VI. kranial sinir basısı nedeniyle oftalmopleji, diplopi veya ptoz görülürken V1 ve V2 kompresyonu nedeniyle yüzde ağrı oluşur. Tümör nedeniyle normal hipofiz dokunun baskıya uğraması hormon kaybına veya hipopitüitarizme yol açabilir. Hipofiz hormon eksikliği için tarama testleri Tablo 62-3'de gösterilmiştir. Tipik olarak destrüktif hipofiz lezyonlarının yol açtığı hormon kayıpları aşağıdaki sırayla gerçekleşir: ilk önce GH, sonra FSH ve LH, daha sonra TSH ve son olarak ACTH.

Anterior Hipofiz Hormonlarının Bozuklukları

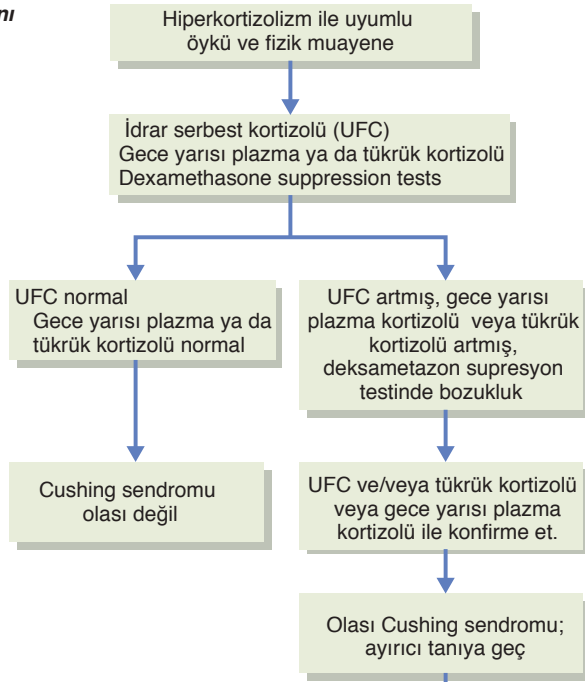
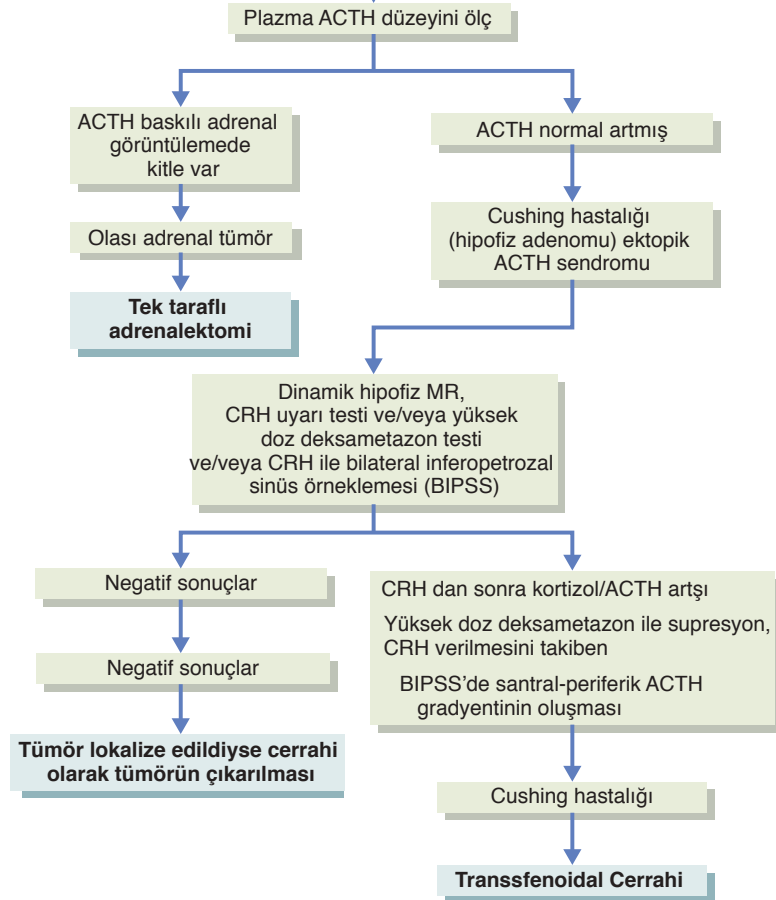
PROLAKTİN

Tanım ve Epidemiyoloji

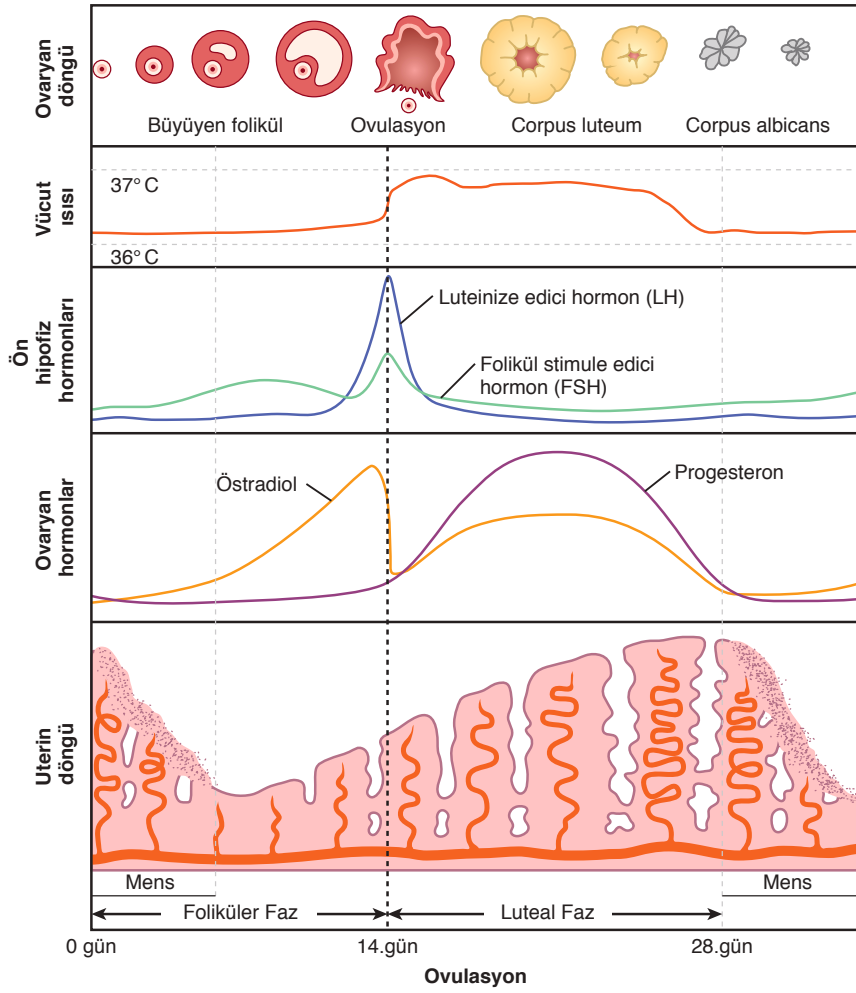
Matür prolaktin polipeptidi 199 aminoasitten oluşur ve 29 aminoasitlik uyarıcı peptidin proteolitik olarak prolaktin pro-hormonundan (preprolaktin) koparılması ile ortaya çıkar. Pitüiter laktotroflardan prolaktin sentezi ve salgılanması, hipotalamustan köken alan dopaminin sürekli ve belli bir seviyedeki inhibe edici kontrolü ile sağlanır ve belli bir bazal seviyede tutulur. Laktotroflara dopamin sunumunun azalmasına ek olarak prolaktin sentezini ve sekresyonunu uyarıcı faktörler; tirotropin uyarıcı hormon (TRH), östrojen, vazodaktif

intestinal polipeptit (VIP), AVP, oksitosin ve epidermal büyüme faktörüdür.

Prolaktin seviyesi gebelik süresince fizyolojik olarak artar. Doğumdan sonra, laktasyona hazırlanmış olan memelerden, laktasyonun başlamasını uyarır ve devamını sağlar. Bu yüksek seviyelerdeki prolaktin tarafından başlatılan laktasyon olur olmaz, prolaktin bazal seviyelere düşer ve laktasyon bebeğin emme refleksi tarafından sürdürülür. Etiyolojisine bakılmaksızın, hiperprolaktinemi gonadotropin salınımı üzerindeki inhibe edici etki nedeniyle hipogonadizme, infertiliteye, galaktoreye ve/veya hipogonadizme bağlı kemik kaybına yol açar.

**Tanı****Ayırıcı tanı**

Şekil 64-5 VCushing sendromunu değerlendiren akış şeması. ACTH, adrenokortikotropik hormon; MRG, manyetik rezonans görüntüleme; CRH, kortikotropitropin salgılatıcı hormon.



Şekil 70-1 Menstrüel siklusunu oluşturan fizyolojik değişiklikler.

Folikülde kalan hücreler korpus luteuma dönüşür ve luteal fazda progesteron üretir. Fertilizasyon olmazsa progesteron yaklaşık 14 gün salgılanır ve sonra folikül involusiyona uğrar. Bu östrojen ve progesteron seviyelerinin düşmesine sebep olur. Düşük östrojen ve progesteron seviyeleri nedeniyle endometrium dökülür ve menstrüasyon meydana gelir.

Normal menstrüel siklus adolesan dönemden 45 ile 55 yaş arasında başlayan menopoza dönemine kadar genellikle aylık olarak meydana gelir. Siklus süresi hipotalamus-hipofiz-over aksının maturasyon süreci nedeniyle menarştan birkaç yıl sonrasında tutarlı hale gelir. Ortalama menstrüel siklus 28 gün sürer, normal aralığı 25 ile 35 gün arasındadır. Mens tipik olarak 2 ile 7 gün arasında sürer. Gecikmeler ve menstrüel sıklustaki anormallikler hormonal ve yapısal anormallikleri de içeren olası hastalıklar açısından değerlendirmeyi gerektirir.

Östrojen reseptörleri üreme organları ve beyin, arter, kemik, düz kas ve üretra gibi diğer organlarda, tüm vücutta tanımlanmıştır. Menopoza sürecinde östrojendeki düşme postmenopozal kadınlarda görülen bazı sistemik değişiklikleri açıklar. Anormal genital kanamalar ve menopoza tanısal yaklaşım bu bölümün ilerleyen kısımlarında ele alınacaktır.

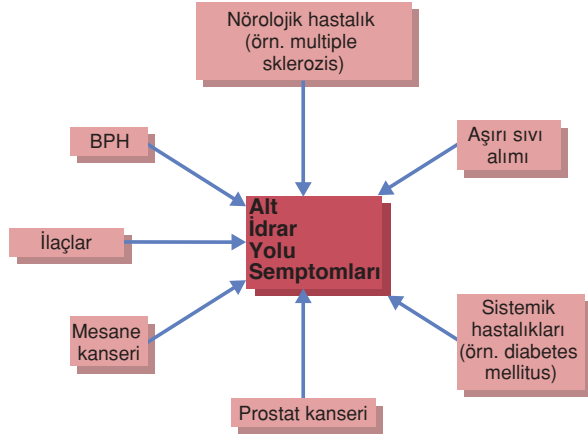
Toplumsal Faktörlerde Cinsiyet Farklılıkları

Sosyalleşme süreçleri, işte ve evdeki beklentiler, davranış şekilleri ve diğer psikososyal faktörler gibi karmaşık toplumsal faktörler kadın ve erkek sağlığı arasındaki farkları açıklayabilir. Araştırmalar kadınların toplumda hala erkeklerden farklı konumlarda yer aldığını göstermektedir. Kadınların iş bulma olasılığı erkeklere göre daha azdır ve daha az gelir elde etme ihtimalleri de daha yüksektir. Erkeklerden daha fakir durumda yaşamaktadırlar ve daha sık olarak tek ebeveyn olmaktadır. Erkekler kadınlara göre daha fazla sigara kullanmakta, daha fazla alkol almakta, daha düzensiz beslenmekte ve daha yüksek oranda fazla kilolu olmaktadır. Kadınlar fiziksel olarak erkeklerden daha az aktiflerdir. Yine de düşük sosyoekonomik statüdeki (SES) kadınlar ve erkekler daha fazla riskli davranış şekillerine sahiptirler. Kadınların sağlık sorunlarını bildirme ihtimalleri daha yüksektir ve bu kısmen yüksek sosyal taleplerinden ve algılanan yükümlülüklerinden dolayıdır. Algısal denetim ve özsayıgı konularında cinsiyetler arası farklılık mevcuttur ve kadınlar daha fazla sosyal destek aldıklarını beyan etmelerine rağmen ikisinin de kadınlarda daha az olduğu bildirilmiştir.

devamından sorumlu olduğuna inanılmaktadır. BPH genel olarak transizyonel zon olarak bahsedilen periüretral prostatik dokudan gelişir (Şekil 71-4). Bu alandaki doku büyümesi AÜSS'larına yol açan mesane boynu darlığı (MBD) fenome-nine yol açar. MBD iki mekanizmanın sonucu olarak meydana gelir: prostatin periüretral zonundaki doku hacminin artışına bağlı mekanik tıkanıklık ve işeme esnasında mesane boynu gevşemesinin azalması ve prostat bezi ve mesane boynu düz kas tonusunun artmasıyla ortaya çıkan dinamik tıkanıklık. Artmış çıkış direncine mesane kasının cevabı da yine bu iki

TABLO 71-4 ALT İDRAR YOLU SENDROMUNUN SEMPTOMLARI

AŞIRI AKTİF MESANE	OBSTRÜKTİF İŞEME
Sık idrara gitme	İdrara başlamada zorlanma
Gece idrar kalkma	Zayıf idrar akımı
Acil idrar yapma isteği	Kesik kesik idrar yapma
Acil idrar yapma isteğiyle idrar kaçırmama	İdrar kesesinin tam boşalmama hissi



Şekil 71-3 Alt idrar yolu semptomlarının (AÜSS) nedenleri. BPH, Benign prostat hiperplazisi.

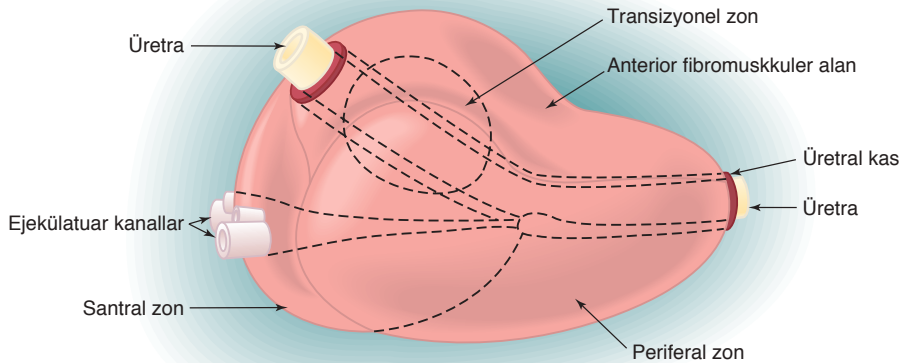
mekanizmanın neden olduğu önemli olan fakat daha az karakteristik durumdur. Mesane çıkış direncindeki artışa mesane artmış kasılma gücüyle cevap verir. Bu ek yük mesane işlevinde fiziksel ve mekanik değişikliklerle sonuçlanır.

MBD'nın erken dönemlerinde, mesane bu durumu telafi edebilir; bununla birlikte tıkanıklığın devamı durumunda hastalarda tipik olarak özellikle gece idrara kalkma, sık idrara gitme, acil idrar gitme isteği gibi aşırı aktif mesane semptomları gelişir. Bu bulgular sıklıkla hastaları tıbbi yardım almaya götürür. Obstrüksiyon süreci devamının geç dönemlerinde mesane duvarı inceler ve uyumunu kaybeder. Uyumun kaybolması hastanın var olan aşırı aktif mesane semptomlarının daha da artmasına neden olan mesane işlevsel kapasitesinin azalmasıyla sonuçlanır.

TANI

BPH'ı akla getirecek AÜSS'lu hastaların değerlendirilmesi, hastaların idrar semptomlarına yoğunlaştığı kadar yandaş durumların, geçirilmiş cerrahi girişimlerin, genel sağlık durumunun, alkol ve tütün kullanımının sorgulandığı özgeçmişide içeren detaylı bir tıbbi hikayeye başlamalıdır. AUA Semptom İndeksinin (Uluslararası Prostat Semptom Skoru veya IPSS olarak da bilinir) kullanılması semptomların değerlendirilmesini kolaylaştırabilir. Bu indeks MBD ve BPH semptomlarıyla ilişkili yedi soruyu içeren hastanın kendi başına doldurduğu bir ankettir. AUA Semptom İndeksi semptomları hafif (0-7), orta (8-19) veya ciddi (20-35) olarak sınıflar. Başlangıç değerlendirmesinde ve hasta takibinde semptomların ciddiyetini değerlendiren AUA Semptom İndeksi gibi kabul görmüş araçların kullanımı herhangi bir cerrahi veya tıbbi tedavi etkinliğinin değerlendirilmesini sağlar.

Parmakla rektal muayene (PRM) ve nörolojik değerlendirilmeye yoğunlaşmış genel fizik muayene yapılması gereklidir. İdrar sedimentinin stick veya mikroskopik yolla değerlendiren idrar analizinin yapılması hematüri ve idrar yolu enfeksiyonu bulgusunu dışlamak için zorunludur. Özellikle eğer daha önce saptanmadıysa glikozürinin görülmesi önemli bir bulgudur. BPH tanısı için kullanılan klinik uygulama kılavuzlarında BPH'ni düşündüren semptom veya bulguları olan tüm



Şekil 71-4 Prostat bezinin zonal anatomisi

PTH ve vitamin D aktif formu $1,25[\text{OH}]_2\text{D}$ tarafından bu aktiviteler koordine edilir.

Düzenleyici Hormonlar

Paratiroid Hormon

PTH, 4 paratiroid bez tarafından üretilen peptid yapılı bir hormondur (Şekil 72-4). Bu bezler iki sağda ve iki solda olmak üzere tiroid bezinin arkasında bulunur. Kalsiyum sensörü yoluyla – paratiroid hücrelerinin yüzeyinde yer alan G-protein bağlı bir kalsiyum reseptörü – serum kalsiyum konsantrasyonunu devamlı olarak izlenir. Bu zarif ve hassas sistemde, iyonize kalsiyum seviyesindeki en küçük kalsiyum düşüşleri (0.1 mg/dl gibi) PTH sekresyonuna yol açar ve serum kalsiyumundaki en küçük artışlar PTH sekresyonunun baskılanmasına yol açar.

PTH, 84 amino asitten oluşan peptid bir hormon olup karaciğerdeki Kupfer hücreleri tarafından hızla inaktif karboksil terminal form ve aktif amino-terminal formlarına ayrılır (yarılanma ömrü yaklaşık 3-5 dakika). Paratiroid bezleri tarafından serum kalsiyum düzeylerinin devamlı izlenimi, hipokalsemiye yanıt olarak ani PTH sekresyonuna ve PTH'un ortamdan hızlı temizlenmesi paratiroid bezin dikkate değer bir titizlikle serum kalsiyumunu dengelemesine olanak verir.

PTH üç organı hedef alır, ikisini direkt, birini ise indirekt olarak etkiler. İlk direk etkilediği organ, renal kalsiyum atılımının PTH tarafından engellendiği böbrektir. PTH ayrıca fosfat ve bikarbonat reabsorbsiyonunu da engeller, sırasıyla önce fosfatüri ve hipofosfatemi oluşturur, sonra proksimal renal tubuler asidoz yapar. PTH'un renal etkileri çok hızlı oluşur. PTH, D vitamininin aktif formu olan $1,25[\text{OH}]_2\text{D}$ 'nin üretimi de stimüle eder.

PTH ayrıca iskelet sistemini de direkt olarak hedef alır. PTH osteoklastik kemik rezorpsiyonunun aktivasyonu yoluyla kalsiyumu hızlı bir şekilde iskeletten mobilize edebilir. PTH günler haftalar boyunca yeni kemik üretimi için osteoblast aktivitesini uyarır ve böylelikle dolaşımdan kalsiyumu

uzaklaştırır. PTH'nin kemik formasyonunu aktive etmeksizin akut olarak osteoklastları uyarabilme becerisi kalsiyumun ESS'ye hızlı teslimi açısından önemlidir.

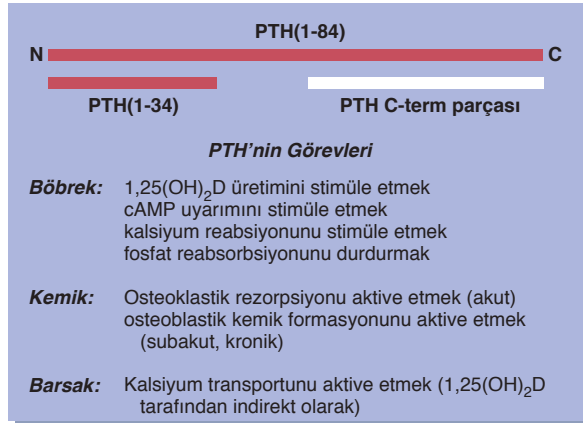
PTH, renal olarak artmış $1,25[\text{OH}]_2\text{D}$ sentezi yoluyla, intestinal kalsiyum absorpsiyonunu artırma üzerine indirekt bir etkiye sahiptir. Bu harmonide görüldüğü gibi, PTH hipokalsemiye cevap olarak salınır ve PTH'un işlevleri $1,25[\text{OH}]_2\text{D}$ yoluyla intestinal kalsiyum emilimini indirekt olarak uyarıp artırarak, iskeletten ESS'ye kalsiyum geçişini sağlayarak, renal kalsiyum kayıplarını engelleyerek, düşük serum kalsiyum düzeyini normal düzeye getirmektedir.

D Vitamin Metabolizması

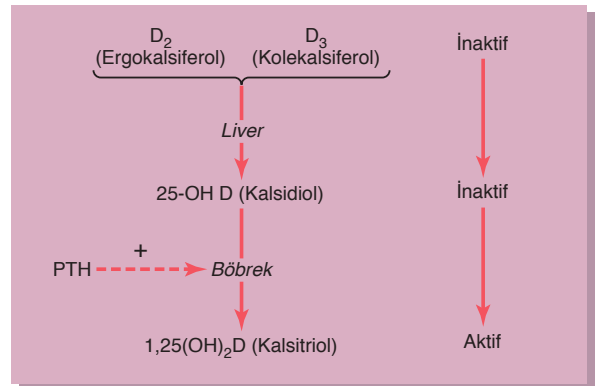
D vitaminin ergokalsiferol (vitamin D_2) ve kolekalsiferol (Vitamin D_3) olmak üzere iki bileşiği vardır (Şekil 72-5). Her iki madde de inaktif prekürsördür. D_3 formu temel olarak güneş ışığının etkisi ile ciltten köken alır ve diğer form olan D_2 formu bitkisel sterollerden köken alır. Hem D_2 hem D_3 formu multivitamin ve ticari diyet destek ürünlerinin içinde bulunur.

Her iki prekürsör de esas olarak karaciğerde bulunan Vitamin D 25-Hidroksilaz (CYP2R1) tarafından ayrı ayrı 25-Hidroksivitamin D ($25[\text{OH}]\text{D}$) türevlerine dönüştürülür. Bu türevler aynı zamanda inaktif prekürsörlerdir, ancak bunların 2 tip klinik önemi vardır. Birincisi, siroz gibi ağır karaciğer hastalıkları bu ana basamağı engeller ve D vitamini eksikliği sendromları arasında genel olarak adlandırılan *Hepatik Osteodistrofi*'ye neden olur. İkincisi, $25[\text{OH}]\text{D}$, hipokalsemi, osteomalazi ya da rikets, osteoporoz ve intestinal malabsorbsiyon hastaları ile diğer benzer hastalarda araştırılan D vitamini düzeyinin (fazlalık ya da eksiklik) klinik laboratuvarlarda ölçülen standart formudur.

$25[\text{OH}]\text{D}$, proksimal renal tüpte 25-hidroksivitamin D_3 1α -hidroksilaz enzimi (CYP27B1) tarafından vitaminin aktif formu olan $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ formuna dönüştürülür ya da aktive edilir. Kalsitriol olarak da adlandırılan bu madde PTH tarafından düzenlenir. PTH'daki artışlar $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ üretimini uyarır ve PTH'daki azalma $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sentezini azaltır. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin primer işlevi intestinal kalsium



Şekil 72-4 PTH'nin yapısı ve işlevleri. PTH karaciğerde amino-terminal ve karboksi-terminal (C-term) türevi olarak ikiye ayrılan, 84 amino asitten oluşan bir protein olarak salınır. PTH'nin amino-terminal intakt formlarının işlevleri listede yer almaktadır. cAMP: siklik adenozin monofosfat, $1,25[\text{OH}]\text{D}$: $1,25$ -dihidrokokaleksiferol.



Şekil 72-5 D vitaminin metabolik yolağı. Biyolojik olarak inaktif olan D vitamini D_2 ve D_3 olarak iki form içerir ki bu formlar biyolojik olarak aktif form olan kalsitriol olarak da bilinen $1,25$ -dihidrokokaleksiferole ($1,25[\text{OH}]\text{D}$) dönüşmek için karaciğer ve böbrekte hidroksillenir. PTH: Paratiroid hormon.

TABLO 73-1 HİPERKALSEMİ İLE İLİŞKİLİ BOZUKLUKLAR

Malignite ilişkili hiperkalsemi	D vitamini ve türevleri (kalsitriol, dihidrotaksterol)
Malignitenin humoral hiperkalsemisi	A vitamin (retinoik asit türevleri de dahil)
1,25-dihidroksivitamin D ₃ (1,25[OH] ₂ D ₃) salgılayan lenfomalar	Foskarnet
Doğrudan iskelet invazyonuna bağlı hiperkalsemi	Süt-alkali sendromu
Gerçek ektopik hiperparatiroidizm	Yüksek kemik döngüsü eşliğinde immobilizasyon
Primer ve tersiyer hiperparatiroidizm	Genç iskeleti
Aileseel hipokalsiürik hiperkalsemi veya aileseel benign hiperkalsemi	Paget hastalığı
Granülatöz hastalıklar	Myelom ve kemik metastazlı meme kanseri
Sarkoidoz	Malignitenin prehumoral hiperkalsemisi
Berilyoz	Hafif primer hiperparatiroidizm
Yabancı cisim	Sekonder hiperparatiroidizm (örn. kontinü ayakta periton diyalizi nedeniyle)
Tüberküloz	Kronik ve akut böbrek yetmezliği
Koksidiomikoz	Rabdomiyolizle indüklenmiş akut böbrek yetmezliğinin iyileşme fazı
Blastomikoz	Kronik hemodiyaliz
Histoplazmoz	Kalsitriol
Granülatöz lepra	İmmobilizasyon
Eozinofilik granülom	Azalmış kalsiyum klerensi
Histiyoitiz	Kalsiyum karbonat
İnflamatuvar bağırsak hastalığı	Total parenteral nutrisyon (TPN)
Hiperparatiroidizm dışındaki endokrin bozukluklar	Azalmış glomerüler filtrasyon hızı olan hastada kalsiyum içeren TPN
Hipertiroidizm	Kısa bağırsak sendromlu hastada kronik TPN
Feokromasitoma	Hiperproteinemi
Addison krizi	Hiperalbuminemi hastada volüm küçülmesi
Vazoaktif intestinal peptid salgılayan tümör (VIPoma); sulu ishal, hipokalemi ve aklorhidri sendromu	Kalsiyum bağlayan immünglobulinli myelom
İlaçlar	Son dönem karaciğer hastalığı
Tiazidler	Manganez zehirlenmesi
Aminofilin	
Lityum	
Kemik metastazlı meme kanserinde östrojen/antiöstrojen (östrojen alevlenmesi)	

eder. PTHrP paratiroid hormonun etkilerini taklit eder şekilde böbrekten kalsiyum ekskresyonunu engeller, iskelette osteoklastları aktive eder ve kemik rezorpsiyonunu indükler.

MHH mekanizması ile seyreden tümörler klasik olarak herhangi bir bölgenin (örn. larenks, akciğer, serviks ve özefagus) skuamöz kanserleri, böbrek kanseri, over kanseri ve meme kanseridir. MHH'de hiperkalsemi kemik metastazı yokluğunda ya da az sayıdaki metastazlar varlığında gelişir. Tümör rezeksiyonu veya ablasyonu mümkün olursa hiperkalsemi geri döner. Hiperkalsemiye ilave olarak bu hastalarda PTHrP konsantrasyonlarında artış ve PTH, 1,25-dihidroksivitamin D₃ (1,25[OH]₂D₃) ile serum fosforu ve tübüler fosfor maksimumu (TmP) seviyelerinde düşüş olur (bkz Bölüm 72).

MİH'nin ikinci bir formu olan lokal osteolitik hiperkalsemi (LOH) tümörün iskelete lokal invazyonundan kaynaklanır. LOH, MİH'lerin %20'sini oluşturur. Bu hastalarda MHH'dekinin aksine iskeletteki metastatik ya da primer tümör yükü fazladır ve saldıran tümör sıklıkla meme kanseri ya da multipl myelom, lösemi veya lenfoma gibi hematolojik bir

malignitedir. Osteoklastik kemik rezorpsiyonunu indükleyen kemik iliğindeki tümörden lokal faktörler salgılanır. Bunlar arasında PTHrP, makrofaj inflamatuvar protein 1a (MIP-1a), reseptör-aktive edici nükleer faktör-KB ligand (RANKL), interlökin-6 ve interlökin-1 bulunur. Bu hastalarda PTH, PTHrP ve 1,25(OH)₂D₃ seviyeleri düşerken serum fosforu normaldir veya artar.

MİH'nin üçüncü bir formu da disgerminomalar ve lenfomalarla 1,25(OH)₂D₃ salgılanmasıdır. Bu form ender görülür mekanizması ilgi çekicidir. Her ne kadar doğrudan kemik ilişkisi olabilsede ve hiperkalsemiye katkı sağlasa da 1,25(OH)₂D₃ artışı intestinal kalsiyum aşırı emilimine ve sistemik olarak sürdürülen kemik rezorpsiyonuna neden olur. Bu durum sarkoidozda görülen, hiperkalseminin esas olarak malign bir çeşididir.

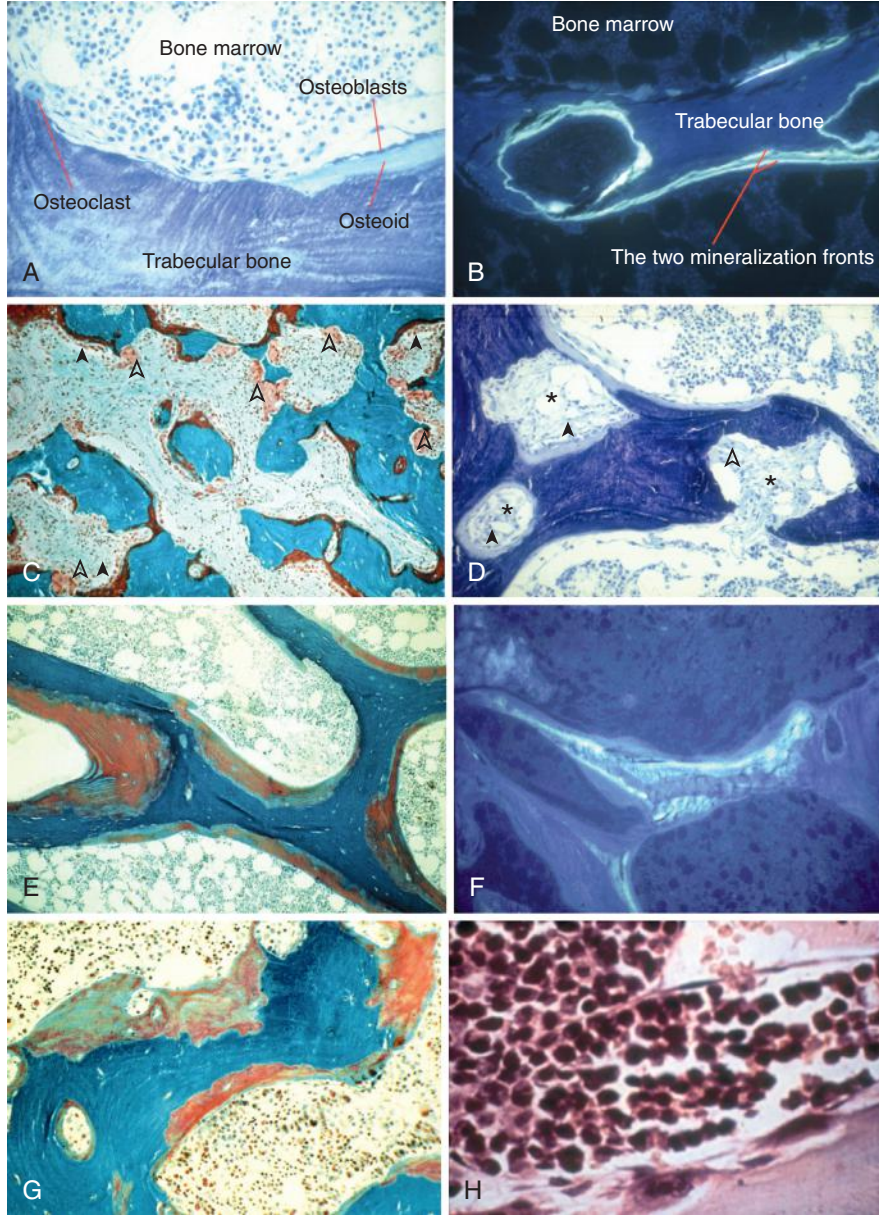
Primer ve Tersiyer Hiperparatiroidizm

MİH hospitalize hastalarda hiperkalseminin en sık nedeni olsa da primer hiperparatiroidi (HPT) sağlıklı ayaktan hastalarda bu durumun daha sık olarak nedenidir. MİH ve HPT birlikte hiperkalsemi vakalarının %90'ından sorumludur. Çoğunlukla HPT'nin hiperkalsemisi serum kalsiyum seviyeleri 10,6 ile 11,5 mg/dL aralığında seyredecek şekilde ılımlı seyrederek. Ancak HPT bazen 20 mg/dL'ye varan hiperkalseminin kaynağı olabilir. Hastaların %85'inde hiperkalsemi aşırı PTH salgılayan tek bir paratiroid adenomunun sonucuyken, hastaların %15'inde çoklu gland hiperplazisinin sonucudur. Hastaların %1'inden azında HPT'nin nedeni bir paratiroid kansinomudur. Bu etyolojilerin tümünde tanı hiperkalsemili hastada yükselmiş serum PTH seviyelerinin görülmesiyle konur. Hipofosfatemide, TmP'de düşme, plazma 1,25(OH)₂D₃ ve serum klor seviyelerinde artma ve serum bikarbonat konsantrasyonunda düşme tipik özelliklerdir.

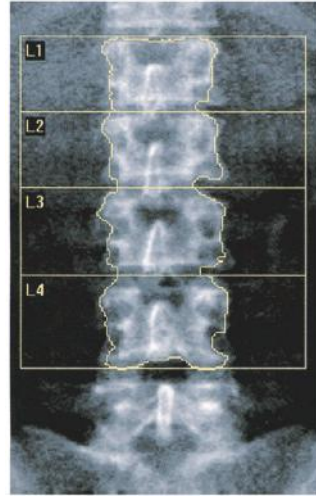
Primer HPT genellikle asemptomatiktir. Fakat bazı hastalarda hiperkalsiüri ve çoğunlukla kalsiyum oksalat daha az sıklıkla kalsiyum fosfat taşlarından kaynaklanan böbrek taşları gelişir. HPT'li hastaların özellikle hastalığın daha ciddi seyreten bir kısmında *osteitis fibrosa cystica* (bkz. Bölüm 74) olarak da adlandırılan histolojik olarak hiperparatiroid kemik hastalığı olarak tanımlanan kemik mineral yoğunluğu düşüşü gerçekleşir. Diğer hastalarda önceden açıklanan mekanizmalarla ılımlıdan ciddiye değişen şiddette böbrek yetmezliği gelişebilir. Önceden açıklanan durumların her biri - belirgin osteopeni, böbrek taşları, bozulmuş böbrek fonksiyonu ve normal aralığın üst sınırının en az 1 mg/dL fazlasında serum kalsiyum konsantrasyonu - paratiroidektomi için endikasyondur. Diğer hastalar konservatif şekilde takip edilebilirler. Cerrahi girişimi reddeden ya da cerrahi girişime diğer nedenlerden dolayı uygun olmayan hastalarda hiperkalseminin ilaçla kontrolü bisfosfonatlar ya da kalsiyum reseptörü allosterik aktivatörü sinakalset ile denenebilir.

HPT multipl endokrin neoplazi (MEN) sendromlarının birinin bir parçası olarak ortaya çıkabilir. Pitüiter ve adacık hücre tümörleri (MEN1) veya feokromasitoma ve tiroid medüller karsinomuyla (MEN2) birliktelik gösterir.

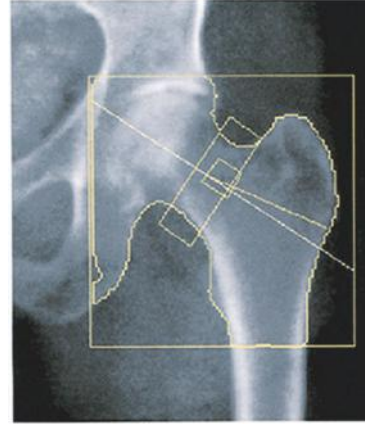
Sekonder HPT normokalsemi veya hipokalsemi varlığında dolaşımdaki PTH buna uygun şekilde artmış olmasıdır. Bu durum örneğin vitamin D eksikliği ya da kronik böbrek yetmezliğinden kaynaklanan hipokalsemiyi düzeltmeye dönük bir yanıt olarak ortaya çıkar.



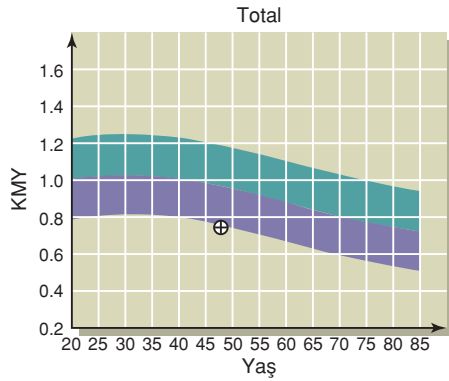
Şekil 74-1 **A**, Bir undekalsifiye insan ön iliyak krest biyopsisinde normal bir kemik-remodelling üniti gösteren normal kemik histolojisi. Solda, bir önceki veya iki hafta boyunca eski kemiği rezorbe eden (ortadan kaldıran) bir multinükleer osteoklast mineralize trabeküler kemik yüzeyi boyunca hareket etmektedir. En sağda, kemik yüzeyi üstteki osteoblastlar tarafından salgılanan osteoid tarafından kaplanmıştır. Trabeküler kemiğin osteoklastlar ve osteoblastlarla çevrili yüzeyleri arasında çok sayıda düz, fibroblastoid hücreleri *astar hücreleri* olarak ifade edilirler. Bu bölümde hiç osteositler görülmemektedir. **B**, Hiperparatiroid kemik hastalığı olan bir hastadan tetrasiklinle işaretli bir kemik biyopsisi. Trabeküler kemik yüzeyinde parlak sarı paralel çizgilere dikkat edin. Bu çizgiler 14 gün sonra ortaya çıkan tetrasiklin işaretlemesinin iki dizisini gösterir. Bu dizilerden, mineralizasyon hızı günde mikrometrelerle (*mikronlar*) tanımlanabilir, *mineral bir araya gelme hızı* olarak adlandırılır, hiperparatiroid kemik hastalıklarında olduğu gibi bu örnekte dramatik olarak artar. Tetrasiklin işaretlemesi içermeyen F örneğine zıttır. **C**, Paget hastalığı. Büyük ve bol çokça multinükleer osteoklastlar (açık oklar) trabeküler kemiği rezorbe ediyorlar ve göreceli olarak çok sayıda osteoblastlar (kapalı oklar) yeni ancak disorganize kemiği yapıyorlar. Kemik iliği aralığının yerine fibröz hücreler geçer. **D**, Primer hiperparatiroidizm osteitis fibroza sistika klasik özelliklerine sahiptir. Normal örnektekinden çok daha fazla osteoid ve osteoblastlar (kapalı oklar) ve osteoklastlar (açık oklar) vardır (**A**). Üç büyük mikrokist (asteriks) apresif osteoklastik kemik rezorpsiyonu tarafından oluşturulmaktadır. Bu mikrokistler osteitis fibroza sistikanın fibröz komponentini açıklar. Kemik iliği aralığı, özellikle mikrokistler içinde, osteitis fibroza sistikanın fibröz komponentini oluşturan fibroblastlarla doludur. **E**, osteomalazi veya raşitizm. Parsiyel ve kaotik olarak mineralize osteoidin bolluğuna dikkat edin (turuncu). Bu yataklar kalın osteoid yataklarıdır ve osteomalazi ve raşitizmde imza defekti olan osteoblastlar tarafından oluşturulan ama mineralize olamayan osteoidleri temsil eder. **F**, Tetrasiklin işaretlemesi osteomalazi veya raşitizmde tanısız olan eksiksiz bir mineralizasyon yokluğunu gözler önüne serer. B örneği ile kıyaslayınız. **G**, Renal osteodistrofi. Diyalizdeki bir hastadan bir biyopsinin bu fotomikrografisi agresif osteoklastik kemik rezorpsiyonunun (örnek **A**'daki düz yüzeylere kıyasla kemik yüzeyindeki sayısız osteoklastik lakünleri gibi) kanıtını içeren renal osteodistrofinin klasik özelliklerini ve bol, parsiyel ve kaotik olarak mineralize osteoid alanlarını (turuncu) gösterir. **H**, multipl miyelomda örneklenen infiltratif kemik hastalığı. Kemik iliği yerine plazma hücreleri geçmiştir, ve lakunlardaki iki büyük osteoklast trabeküler kemik yüzeyini aktif olarak rezorbe etmektedir.



k = 1.135, d0 = 48.6
116 x 137

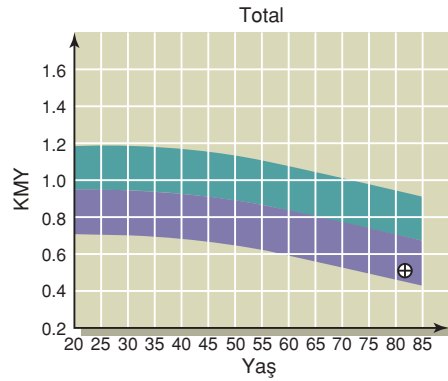


k = 1.145, d0 = 53.2
93 x 97



Bölge	Alan (cm ²)	BMC (g)	BMD (g/cm ²)	T- Skor (%)	PR	Z- Skor (%)	AM
L1	12.52	8.04	0.642	-2.6	69	-2.0	74
L2	13.41	9.74	0.726	-2.7	71	-2.1	76
L3	16.21	11.96	0.738	-3.1	68	-2.5	73
L4	17.42	13.94	0.800	-2.9	72	-2.2	77
Total	59.56	43.68	0.733	-2.9	70	-2.2	75

Total BMD CV %1.0, ACF = 1.028, BCF = 1.006, TH = 5.848
DSÖ sınıflaması: Osteoporoz
Kırık riski: Yüksek



Bölge	Alan (cm ²)	BMC (g)	BMD (g/cm ²)	T- Skor (%)	PR	Z- Skor (%)	AM
Boyun	4.68	1.89	0.404	-4.0	48	-1.6	69
Trok	10.63	4.13	0.388	-3.1	55	-1.3	75
İnter	16.59	9.90	0.597	-3.2	54	-1.3	74
Total	31.89	15.91	0.499	-3.6	53	-1.5	74
Ward's	1.19	0.32	0.268	-4.0	37	-0.9	72

Total BMD CV %1.0, ACF = 1.028, BCF = 1.006, TH = 5.163
DSÖ sınıflaması: Osteoporoz
Kırık riski: Yüksek

Şekil 75-4 Sol, Bu hastanın dual enerji Xray absorpsiyometri (DEXA) ile ölçülen lomber omurga (L1 den L4'e) kemik mineral yoğunluğu (KMY) 0.733g/cm² (grafikteki haçlı beyaz daire) ve T skoru -2.9. Referans veri grafiği, üreticiden (Hologic, Inc., Bedford, Mass) alınan normatif verilerden türetilmiş yaş ve cinsiyet ile eşleştirilmiş ortalama KMY ± 2 standart sapmayı (SS) (taralı alan) göstermektedir. T skoru; hastanın KMY ve tahmin edilen genç erişkin cinsiyet -eşleştirilmiş ortalama pik arasındaki SS farklılığını işaret etmektedir, z değeri; hastanın KMY ve cinsiyet, yaş ve ırk ile eşleştirilmiş ortalama KMY arasındaki SS farklılığıdır, ortalama yüzdesi; ortalama genç erişkin pik KMY ya da yaş eşleştirilmiş ortalama KMY yüzdesidir. **Sağ,** Bu hastanın DEXA ile ölçülen total kalça KMY 0,499 g/cm² (grafikteki haçlı beyaz daire), femoral boyun T skoru -4,0 ve total kalça T skoru -3,6 dır. Referans veri grafiği, üçüncü Dünya Sağlık ve Beslenme Araştırmaları anketinden türetilmiş yaş ve cinsiyet ile eşleştirilmiş ortalama KMY ± 2 SS'yı (taralı alan) göstermektedir. T skoru; hastanın KMY ve tahmin edilen genç erişkin cinsiyet -eşleştirilmiş ortalama pik arasındaki SS farklılığını işaret etmektedir, z değeri; hastanın KMY ve cinsiyet, yaş ve ırk ile eşleştirilmiş ortalama KMY arasındaki SS farklılığıdır, ortalama yüzdesi; ortalama genç erişkin pik KMY ya da yaş eşleştirilmiş ortalama KMY yüzdesidir. (Kemik dansitometrisi QDR-4500A kemik dansitometrisi ile raporlanmıştır, Bedford, Mass., Hologic, Inc).

geliştirmiştir. FRAX her bir hasta için, kalça boynu T skoru, yaş, cinsiyet, boy, ağırlık ve erişkin kırık hikayesi, ailesel kalça kırığı, sigara içiciliği, glukokortikoid kullanımı, romatoid artrit, alkol (günde ≥3 içki) ve ikincil osteoporoz gibi spesifik risk faktörlerini içerir. Kırık riski tahmini ırk ve ülke için özeldir ve tedavi altında olmayan hastalarda kullanılmalıdır.

DEXA ile kemik mineral yoğunluğu ölçümü, değerlendirme bölgesine ve öngörülen tedavi türüne bağlı olarak, genellikle tedaviden 2 yıl sonra monitörize edilir. Örneğin, kortikal kemikten daha büyük yüzey alanı ve daha fazla

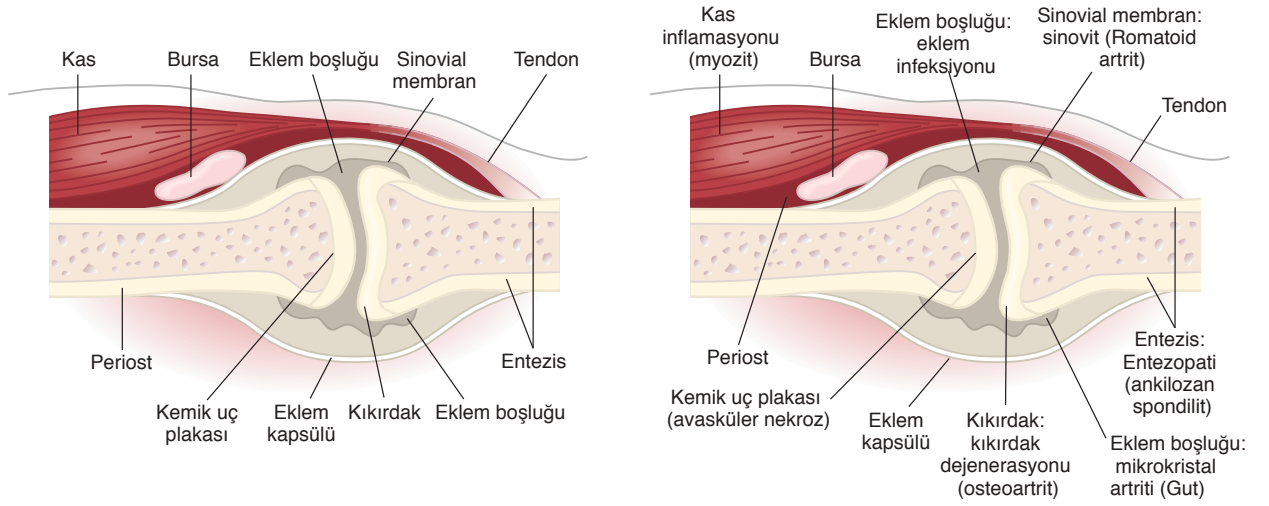
metabolik aktivitesi olan trabeküler kemiğin güçlü etkili anti-rezorptif ajanlarla gelişme gösterme olasılığı daha yüksektir. Güçlü antirezorptif tedavi ile kemik kütleindeki değişiklikler diğer alanlarla karşılaştırıldığında omurgada daha belirgindir. Zamanla önkol kemik mineral yoğunluğunda değişiklik olmaması iyi kesinliğe rağmen yaygındır. Topukda trabeküler kemik oranı yüksek olmasına rağmen, kesinlik zayıftır ve monitörizasyon bu alandan yapılmamalıdır.

Osteoporozlu ya da düşük kemik kütleli tüm hastalarda, kemik kaybının ikincil nedenleri için bir tıbbi değerlendirme

TABLO 76-2 YAYGIN ARTRİTLERİN AYIRT EDİCİ ÖZELLİKLERİ

HASTALIK	DEMOGRAFİKLER	EKLEM TUTULUMU	ÖZELLİKLER	LABORATUVAYA
Gut	Erkek, postmenapozal kadın	Monoartiküler ya da oligoartiküler	Podagra, hızlı başlayan ataklar, poliaritiküler gut, tofus	SF: kristaller, yüksek WBC sayısı, >%80 PMNL
Septik artrit	Her yaş	Genellikle büyük eklemler	Ateş, titreme	SF: yüksek WBC sayısı, >%90 PMNL, kültür
Osteoartrit	Yaşla artar	Ağırlık taşıyan eklemler, el		Noninflamatuvar SF
Romatoid artrit	Her yaş, ağırlıklı olarak 20-50 yaş kadınlar	Simetrik, küçük eklem hastalığı	Romatoid nodüller, eklem dışı	SF: yüksek WBC sayısı, >%70 PMNL
Reaktif artrit (Reiter sendromu)	Genç erkekler	Oligoartiküler, asimetrik	Üretrit, konjunktivit, cilt ve müköz membranlar	SF: orta WBC sayısı, > %50 PMNL
Spondiloartropati	Genç-orta yaş erkekler	Aksiyal iskelet, pelvis (sakroiliak eklem)	Üveit, aort yetmezliği, entezopati	
Sistemik Lupus Eritematosus	Emzirme çağı kadınlar	Eller, dizler	Noneroziv eklem hastalığı, Otoantikorlar, sıklıkla mononükleer, multiorgan hastalığı	SF: düşük-orta WBC sayısı, neredeyse %100 antinükleer antikor pozitifliği

PMN: nötrofil, SF: sinovial sıvı, WBC: beyaz kan hücresi.



Şekil 76-1 Kas iskelet sistemi anatomik yapıları (sol), Kas iskelet sistemi hastalıkları gelişim bölgeleri (sağ). ("Gordon DA: Approach to the patient with musculoskeletal disease. In Bennett JC, Plum F, editors: Cecil textbook of medicine, ed 20, Philadelphia, 1996, WB Saunders, pp 1440'dan alıntılanmıştır).

Palpabl sinovit (yani sinoviyal membranın kalınlaşması) romatoid artrit gibi inflamatuvar artritlerin tanısında yararlıdır.

Farklı hastalıklar eklem tutulumunun ayırt edici özelliklerini barındırır ve kritik tanısal bilgiler sağlar. Örneğin, distal interfalangeal eklem tutulumu psöriazis ve inflamatuvar osteoartritte görülür. El bileği ve metakarpofalangeal tutulum romatoid artrit için evrenseldir ancak osteoartritte nadir bir lokalizasyondur. Aksiyel iskelet sisteminin değerlendirilmesi ile ankilozan spondilit ve diğer spondiloartropatilerin özellikleri olan, azalmış lomber fleksiyon, omurganın azalmış rotasyonel hareketi ve azalmış göğüs ekspansiyonunun farkına varılabilir. Hastalar yalnızca tek bir eklemden semptomlarını ifade edebilir ancak fizik muayenede etkilenmiş ilave eklemlerin tespiti tüm değerlendirmeyi değiştirebilir.

Romatizmal hastalıklar herhangi bir organ sistemini tutabilir, tüm hastalara tam bir fizik muayene yapılmalıdır. Alopesi ve göz dibi muayenesinde değişiklikler (SLE), üveit (spondiloartropati ve juvenil artrit), konjunktivit (reaktif artrit), sikka

semptomu (Sjogren sendromu), ağız ve diğer müköz membran ülserleri (reaktif artrit, SLE, Behçet sendromu), lenfadenopati (SLE ve Sjogren sendromu) ve kutanöz lezyonlar (psöriazis, dermatomyozit, skleroderma, SLE ve vaskülitler) dikkate alınmalıdır. Tekrarlayan otorinolaringolojik şikayetler, sinüzit gibi, polianjritli granülomatosis (yani Wegener granülomatosis) için şüphe uyandırılmalıdır. Saçlı deri, umblikus ve anal pilide psöriyatik lezyonlar; sklerodermada parmaklar üzerindeki cildin kalınlaşması ve müköz membranlarda ülserler sıklıkla gözden kaçır.

Akciğer muayenesi ile interstisyel fibrozis (skleroderma, SLE, romatoid artrit ve myozitte) bulguları, kardiyak muayene ile aort yetmezliği (SLE ve spondiloartropatide), pulmoner hipertansiyon (sistemik sklerozda) ya da kardiyomyopati bulguları (sistemik skleroz, myozit ve amiloidozda) saptanabilir. Plevral ve perikardiyal sürtünme sesi, SLE, romatoid artrit ve sklerodermada saptanabilir. Hepatosplenomegali (SLE ve romatoid artritte) ve karında distansiyon da (sklerodermada) değerli ipuçlarıdır.



oligoartrit ile görülebilirler. Fakat, vertebra nadiren tutulur ve sinovyal sıvıda intraselüler kristaller gösterilebilir. Romatoid artrit ve diğer sistemik otoimmün hastalıklar genellikle üst ve alt ekstremitelerin romatoid faktör, anti-siklik sitrulinize peptid (CCP) anrikorları veya antinükleer antikorlar gibi anormal serolojilerle ilişkili simetrik poliartriti ile görülürler. Baskın aksiyel spondiloartritler sakroiliak eklemlerin, vertebranın veya intervertebral disklerin ağrısız enfeksiyonlarından; vertebra ve disklerin dejeneratif hastalığından (spondiloz) ve diffüz idiyopatik iskelet hiperosteozisinden (DISH) ayırt edilmelidirler.

Spondiloartritlerin radyografik özellikleri oldukça özgül olup, doğru bir klinik düzenlemede bu hastalıklar için tanı koydurucu olabilmektedirler. Sakroileit genellikle vertebral hastalığın en erken radyografik belirtisidir ve sakroiliak eklemlerin sklerozu, erozyonları ve hatta kemik füzyonu ile sonuçlanabilir (Şekil 78-2A). Radyografik değişikliklerin çoğu annulus fibrosus'un ossifikasyonunu, spinal ligamentlerin kalsifikasyonunu, vertebral cisimlerin kemik sklerozu ve kareleşmesini ve apofiziyel eklemlerin ankilozunu içeren kronik spondilitten kaynaklanır. Bu değişiklikler vertebral füzyona ve bir bambu kamışı görünümüne neden olabilir (Şekil 78-2B).

Radyografik değişiklikler hastalık boyunca yıllarca ilerleyebilir ve erken hastalıkta görülmeyebilirler. Fakat bu radyografik periyod öncesi, MRG sakroiliak eklemlerde ve vertebral cisimlerde kemik enflamasyonu (osteit) ve erozyonlarını gösterirken; BT kemik sklerozunu ve eklem erozyonlarını gösterir.

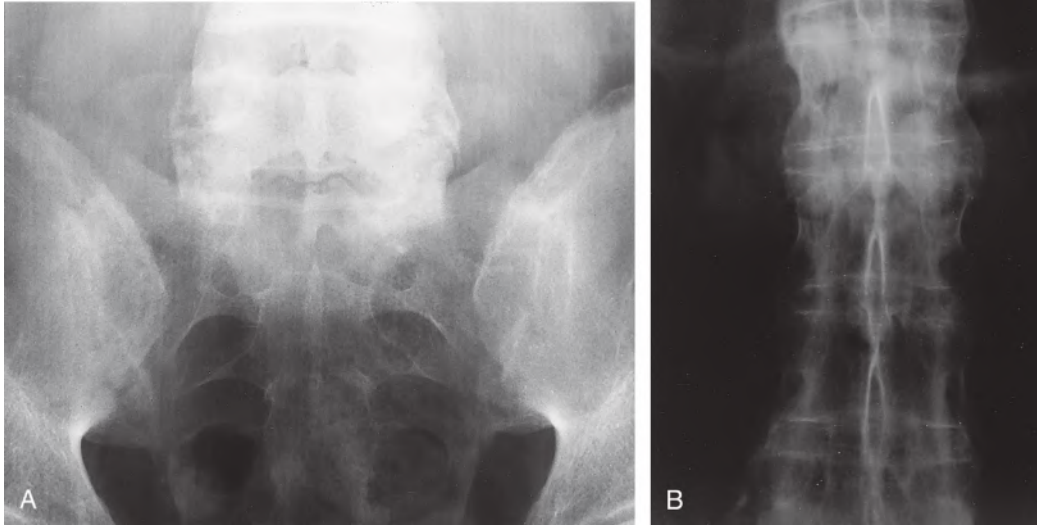
Kemik erozyonları, sklerozu ve yeni kemik formasyonu entezit bölgelerinde ortaya çıkabilir. Kemik-kartilaj ara yüzünde erozyonlar (subkondral erozyonlar), skleroz ve kemik proliferasyonu periferik eklemleri içeren spondiloartritlerin ayrırtıcı özeliğidir. Psöriatik artirin bir formu olan artrit mtilans gibi ağır vakalarda bir falanksın total veya sub-total kemik rezorpsiyonu (osteolizis) ortaya çıkabilir.

TEDAVİ

Spondiloartritlerin herhangi bir formu için henüz bir kür bulunmamakla birlikte bir çok belirti için etkili tedavi mevcuttur. Hastaların hastalık ile ilgili eğitimleri şarttır ve etkilenen aile üyelerinin tanınmasını ve üveit gibi acil klinik durumların erken fark edilmesini sağlayabilmektedir. Günlük esneme programları, postural ayarlamalar ve güçlendirmeyi içeren fizik tedavi, özellikle aksiyel hastalığı olanlarda vücuda uygun durma pozisyonunu sağlamaya, deformiteleri azaltmaya ve fonksiyonu maksimize etmeye yardımcı olur. Ortopedik cerrahinin seçici olarak kullanımı önemli spinal deformiteleri veya instabiliteyi düzeltmede oldukça efektif olabilir.

Steroid olmayan anti-enflamatuvar ilaçlar (SOAİİ) spinal ağrı ve katılıkta anlamlı iyileşme sağlayabilir ve çoğu hasta yıllarca bu ilaçları kullanırlar (Centre for Evidence Based Medicine, kanıt düzeyi 1). Spondiloartritlerde sistemik glukokortikoidlerin faydasını gösteren açık bir kanıt yoktur ve bu ajanlardan kaçınılır. Sakroiliak veya diğer tutulan eklemlerde glukokortikoid enjeksiyonu geçici iyileşme sağlayabilir. Benzer olarak aksiyel spondiloartritlerde daha eski immunosupresif ajanların rolü ve etkinliği değerlendirilmemiştir. Aksine klinik çalışmalar spondiloartritlerin periferik belirtilerinin sülfosalazilin ve metotreksat ile iyileştiğini göstermektedirler (düzey 2).

TNF- α blokörleri (infliximab, etanercept, adalimumab ve golimumab), spondiloartrit tedavisinde anlamlı bir iyileşme sağlar. Bu ajanların etkinliği iyi olarak değerlendirilmiştir ve SOAİİ'lere ve fizik tedaviye dirençli olan veya tam olarak yanıt vermeyen hastalar için hızlı bir şekilde tedavi seçeneği olmuştur (kanıt düzeyi 1). TNF- α blokörleri ağrıyı önemli derecede azaltabilir, fonksiyonu ve yaşam kalitesini iyileştirebilir. Aynı zamanda hastalık progresyonunu ve yapısal hasarı önleyebilirler. Psöriatik artritte etkili olan ilaçlar, psöriazisin deri ve tırnak

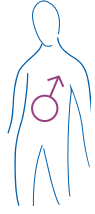


Şekil 78-2 A. Ankilozan spondilitte bilateral simetrik sakroileit. B. Ankilozan spondilitte simetrik, marjinal köprüleşen sindesmofit ve spinal ligamentte kalsifikasyon ile beraber giden lumbal spondilit. (Cush JJ, Lipsky PE: The spondyloarthropathies. In Goldman L, Bennett JC, editors: Cecil textbook of medicine, ed 21, Philadelphia, 2000, Saunders, pp 1499-1507'den alınmıştır.)

Sistemik Skleroz

Robyn T. Domsic

Çeviri: Dr. Saime Ay, Dr. Aslıhan Uzunkulaoglu



GİRİŞ

Sistemik skleroz (SSc) kütanöz ve visseral fibrozis ile karakterize bir bağ dokusu hastalığıdır. Hastalık için daha yaygın bir terim olan skleroderma, Yunanca'da kalın anlamına gelen scleros ve deri anlamına gelen derma kelimelerinden köken alır.

Hastalık göreceli olarak benign bir durumdan önemli derecede morbidite veya ölüme neden olacak hızlı progresif bir hastalık arasında olabilir. En çok gözlenen özellikler kütanöz belirtiler olmasına rağmen, visseral tutulum ağır olabilir ve yeti yitimine yol açabilir. SSc hastalarında potansiyel organ komplikasyonları için izlem koruma için zorunludur, çünkü erken tanı ve tedavi morbidite ve mortaliteyi azaltabilir.

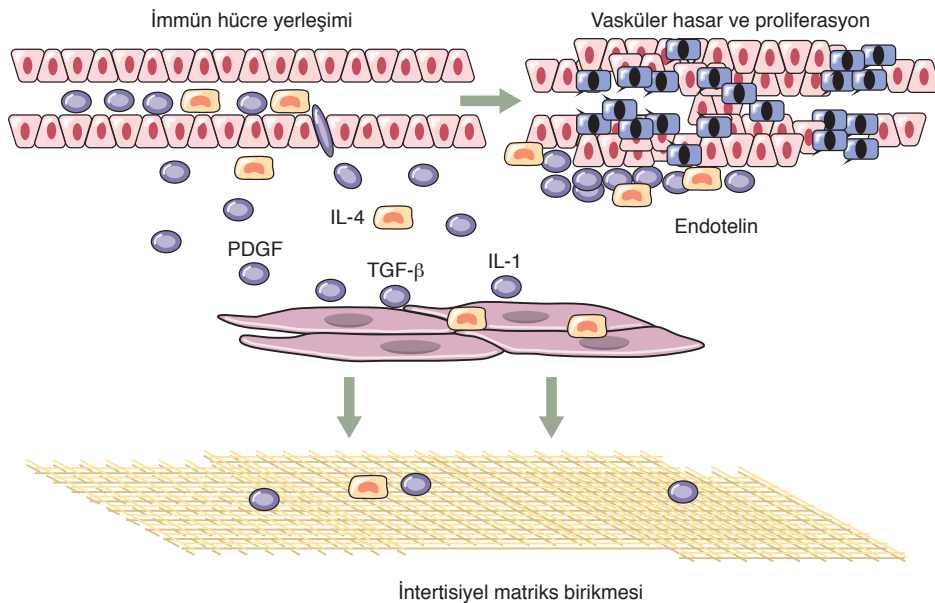
EPİDEMİYOLOJİ

SSc'nin A.B.D'de yıllık insidansı milyonda 20'dir. SSc hastaları sıklıkla uzun yıllar yaşadığından prevalans milyonda 240'dır. İnsidans ve prevalans dünyanın bazı yerlerinde değişebilmekle beraber tipik olarak Avrupa ve Asya'da daha düşüktür. SSc daha sıklıkla kadınları etkilemekle beraber kadın-erkek oranı 3/1'dir. Çocukluk çağından yaşlılığa kadar tüm yaşlardaki bireylerde ortaya çıkar fakat en sık 40 ile 60 yaşlar arasındakiler etkilenir.

SSc'de diğer bağ dokusu hastalıklarında olduğu gibi ailesel bir patern belirgin değildir. İkiz çalışmaları monozigotik ve dizigotik ikizlerde %5 oranında konkordans göstermiştir, bu durum çevresel etmenlerin hastalığın ortaya çıkışındaki önemini vurgulamaktadır. Fakat SSc'li hastaların çoğunda diğer otoimmün hastalıklar (örneğin tiroid hastalığı, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus (SLE)) açısından aile hikâyeleri mevcuttur. Genom boyu ilişkilendirme analizleri SSc ile ilgili çok sayıda gen ortaya çıkarmıştır ve SSc bu genleri romatoid artrit ve SLE gibi hastalıklarla paylaşmaktadır (örneğin majör histokompatibilite sınıf I ve II genleri *STAT4* ve *IRF5*). Bu bulgular otoimmün durumlarda paylaşılmış genetik bir predispozisyon olduğunu öne sürmektedir.

PATOLOJİ

SSc'nin patolojisi tam olarak aydınlatılmamıştır. Açıkça tanımlanan üç bileşen mevcuttur: vaskülopati ile ilişkili endotelial ve vasküler hasar, immün sistem aktivasyonu ve kollajen ve diğer bağ doku matriks proteinlerinin aşırı üretimi ile birlikte fibrozis (Şekil 80-1). Bu sistemlerin başlangıçtaki tutulumları otopsi çalışmalarından elde edilmiştir. Vasküler değişiklikler nadiren vasküler oklüzyonla birlikte olan lümen düzleşmesine yol açan endotelial hücre hasarını ve subintimal kalınlaşmayı ve periadventisiyal fibrozisi içerir. Vasküler değişiklikler deride gözlenir ve pulmoner, kardiyak ve renal kan damarlarında



Şekil 80-1 Sistemik sklerozda patogenetik süreçler. Vasküler hasar hem endotelial hücrelerin (kırmızı) hem de düz kas hücrelerinin (mavi) intimal proliferasyonuna yol açar. Fibroblastlar artan miktarda interstisyel matriksi depolamak için aktive olmuşlardır. IL, İnterlökin; PDGF: trombosit kaynaklı büyüme faktörü; TGF-β: dönüştürücü büyüme faktörü-β.



TABLO 86-2 SİTOKİNLER

SİTOKİN	ÜRETİLDİĞİ HÜCRELER	HEDEF HÜCRELER	FONKSİYONU	RESEPTÖRÜ
IL-1 α	Epitel, fibroblast, hasarlı ve ölmekte olan hücreler	Çeşitli hücreler	İnflamatuvar yanıtın başlatılması ve gen ifadesi değiştirilmesi	CD121a veya CD121b
IL-1 β	Makrofaj ve B lenfosit	T ve B lenfosit, mak-rofaj, endotel ve di-ğerleri	Lökosit aktivasyonu ve endotel adezyonu	CD121a veya CD121b
IL-2	T lenfosit	T ve B lenfosit, natu-ral killer, makrofaj, oligodendrosit	T lenfosit çoğalması ve regülasyonu	CD122/CD25
IL-3	T,* T lenfosit, mast hücresi, eozinofil, doğal killer ve endotel mast hücresi, T lenfosit ve makrofaj	Eritrosit, granülosit	Hematopoetik prekürsörlerin çoğalması ve farklılaşması	CD123/CDw131
IL-4	mast hücresi, T lenfosit ve eozinofil	T ve B lenfositleri, endotel hücresi	TH2 ve B lenfosit farklılaşması	CD124/CD132
IL-5	T ve B lenfosit, makro-faj, astrosit ve endotel	Eozinofil ve B lenfo-sit	B lenfosit ve eozinofillerin gelişmesi ve farklılaşması	CD125/CDw131
IL-6	Kemik iliği ve timus stroması	T ve B lenfosit ve diğ-erleri	Hematopoezis, farklılaşma, inflamasyon	CD126/CD130
IL-7	makrofaj, lenfositler ve diğ-erleri	Prekürsör T ve pre-kürsör B lenfosit	pre-B/pro-B çoğalması, T lenfosit, proinflamatuvar sitokin artışı	CD127/CD132
IL-8	TH2*	Nötrofil, bazofil, len-fositler	Kimyasal çekici	CD128
IL-9	CD8+ T lenfosit*, TH2, (B lenfosit) ve makrofaj	T ve B lenfosit	IgM, IgG, IgE üretiminin artması	
IL-10	CD8* T,* T _H 2, (B),* M	T ve B lenfosit, mast hücresi, makrofaj	TH1 tarafından IFN- γ /TNF- β , IL-2 inhibisyonu, gecikmiş tip aşırı duyarlılık ve T _H 2 uyarımı	CD210
IL-11		Kemik iliği stroması	Osteoklast oluşumu	
IL-12	dendritik hücre, T ve B lenfosit	T lenfosit ve doğal killer	IFN- γ ve TNF- α üretiminin artması, IL-10 azalması	CD212
IL-13	TH2*, mast hücresi ve doğal killer	TH2, B lenfosit ve makrofaj	T _H 2 modülasyonu ve IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 azalması	
IL-14	T lenfosit	B lenfosit*	Çoğalmanın uyarımı, Ig sekresyonunun inhibisyonu	
IL-15	Makrofaj ve epitel	T lenfosit ve B lenfo-sit*	Çoğalma	
IL-16	Eozinofil ve CD8+ T lenfosit	CD4+ T hücre*	CD4* kimyasal çekici	
IL-17	(T lenfosit)	Epitel, endotel ve diğ-erleri	Osteoklastogenez, anjiyogenez	
IL-18	Makrofaj	TH1 ve doğal killer	IFN- γ üretiminin artışı, doğal killer hücre aktivitesi artışı	
IL-32	T lenfosit alt grupları, doğal killer ve epitel	Çeşitli hücreler	Proinflamatuvar	
TGF- β	Eozinofil ve diğ-erleri	Birçok hücre tipi	Antiinflamatuvar, yara iyileşmesinin desteklenmesi	
TNF- α	Makrofaj*, nötrofil, T ve B lenfosit, doğal killer	Makrofaj, nötrofil, T lenfosit, endotel ve diğ-erleri	İnflamatuvar reaksiyonla-rın düzenlenmesi	CD120a ve CD120b
TNF- β	Lenfositler	Çeşitli hücreler	İnflamatuvar reaksiyonla-rın düzenlenmesi	CD120a ve CD120b
IFN- α	lenfositler, epitel ve fib-roblast	Çeşitli hücreler	MHC sınıf I artışı, viral çoğalmanın inhibisyonu	
IFN- β	Epitel ve fibroblast	Çeşitli hücreler	MHC sınıf I artışı, viral çoğalmanın inhibisyonu	
IFN- γ	CD8+ T lenfosit*, CD4+ T lenfosit*, doğal killer	T ve B lenfosit, mak-rofaj, doğal killer, endotel	Antiviral, antiparazitik, çoğalmanın inhibisyonu, MHC sınıf I ve II ifadesi-nin artışı	CD119
M-CSF	Lenfositler, makrofaj, granülosit, endotel, epi-tel ve diğ-erleri	Makrofaj	Makrofaj gelişimi ve fark-lılaşması	CD115
G-CSF	T lenfosit*, makrofaj, endotel	Granülosit	Granülosit gelişimi ve farklılaşması	
GM-CSF	T lenfosit, makrofaj, endotel ve mast hücresi	prekürsör granülosit, prekürsör myeloid	Granülosit ve myeloid hücrelerin gelişimi ve farklılaşması	CD116
MIF	Makrofaj	Makrofaj	Makrofajlar için antiapop-totik aktivite, makrofaj sağkalımının desteklen-mesi	

Doan T, Melvold R, Viselli S, Waltenbaugh C: Immunology, ed 2, Philadelphia, 2012, Lippincott, Williams & Wilkins

*Aktive hücre *Parantez belirli hücre tiplerinin yalnızca bir alt grubunun sitokin üretimi olduğunu gösterir..

TABLO 86-3 TOLL-BENZERİ RESEPTÖRLER

PATERN TANIMA RESEPTÖRÜ	PATOJEN İLİŞKİLİ MOLEKÜLER MOTİF	PATOJEN	İFADE OLDUĞU HÜCRE
TLR2	Peptidoglikan	Gram pozitif bakteriler	Olgun dendritik hücre
TLR3	Çift zincirli RNA	Virüsler	Olgun dendritik hücre
TLR4	Lipopolisakkarit	Gram negatif bakteriler	Olgun dendritik hücre
TLR7	Tek zincirli RNA	Virüsler	Prekürsör dendritik hücre
TLR9	Çift zincirli DNA	Virüsler	Prekürsör dendritik hücre

Kumar P, Clark M, editors: Kumar and Clark's clinical medicine, ed 8, London, 2012, Elsevier.

İnflamatuvar yanıt; eritem, hassasiyet, ısı ve şişlik dahil olmak üzere inflamasyonun klinik bulguları ile sonuçlanır. Mikroorganizmalar, doku hasarı ve edinsel bağışıklığın dis-fonksiyonu (örneğin; otoantikorlar) ile uyarılabilir. Burada inflamatuvar cevap önceden tanımlanmış inflamatuvar mole-külleri, dokuyu ve lökosit göçünü içerir. Nötrofiller, dokular-daki inflamasyonun klinik belirtileri için merkezi bir öneme sahiptir. Nötropenik hastalar enfeksiyon alanında genellikle inflamasyon belirtileri göstermezler.

Nötrofiller kemik iliği kökenli fagositlerdir. Üretimleri büyük ölçüde enfeksiyona cevap olarak makrofajlarca üretilen

TABLO 87-1 FDA ONAYLI DOĞRUDAN TEST YÖNTEMLERİ

TEST YÖNTEMLERİ*	TANI YÖNTEMİ	TESPİT EDİLEN ANALİT
Yayma boyama preparatları	Gram boyama Floresans	Bakteri, maya Doğrudan floresan antikor (DFA): <i>Pneumocystis jirovecii</i> , virüsler [†] Auramin: Mikobakteri Kalkoflor: Mantar Smear use determined by laboratory and based on primary stained specimen [§] Lökosit farklılaşması ve sayımı
Antijen - antikor	Lateks aglütinasyonu Lateral akış antikor/antijen IgG, IgM, Western blot için seroloji Biyobelirteç	<i>Legionella</i> veya <i>Streptococcus pneumoniae</i> üriner antijen Serumda ve BOS'ta kriptokokal antijen GAS, RSV, Influenza A veya B Çoklu analitler; bağışıklık durumunun ve akut hastalığın tespiti ve/veya teyidi Prokalsitonin [§] , C-reaktif protein
Moleküler [¶]	Hibridizasyon ve sinyal amplifikasyonu RNA veya DNA veya her ikisinin amplifikasyonu Nükleik asit kantifikasyonu ile amplifikasyon	HPV, bakteriyel vajinozis veya vajinit, GAS ≤ 5 hedefli küçük demet: cinsel yolla bulaşan patojenler (GC, CT, TV) ≥ 10 hedefli multipleksamplifikasyon: sepsis, respiratuar, gastrointestinal patojenler HIV, HCV, HBV

BOS: Beyin – Omurilik Sıvısı; CT: *Chlamydia trachomatis*; DFA: Doğrudan floresan antikor; DNA: Deoksiribonükleik asit; FDA: ABD Gıda ve İlaç İdaresi; GAS: Grup A streptokoklar; GC: *Neisseria gonorrhoeae*; HBV: Hepatit B virüsü; HCV: Hepatit C virüsü; HIV: İnsan İmmünyetmezlik Virüsü; HPV: İnsan Papilloma Virüsü; Ig: İmmünglobülin; RBA: Ribonükleik asit; RSV: Respiratuarinsityal virüs; TV: *Trichomonas vaginalis*

*Bir saatlik, aynı gün uygulanan testler.

[†]Doğrudan floresan antikor (DFA) organizmaya spesifik olduğundan (örneğin, *P. jirovecii*, varisellazoster, herpes simpleks 1 veya 2, sitomegalovirüs), bu smear uygulamaları birçok enfeksiyon nedeni için benzeri görüntüler veren histolojik boyalardan (örneğin, gümüş boyama) ve Tzanck preparatlarından (örneğin, çekirdekli dev hücreler) daha iyidir.

[‡]Tavsiye edilen test, serumdan veya beyin-omurilik sıvısından (BOS) kriptokokal antijen bakılmasıdır. Çini mürekkebi sıklıkla hatalı pozitif sonuçlar verir ve BOS'ta Gram boyamada maya şüphesinin teyit edilmesi için kullanılır.

[§]Örneğin, Gram boyamada gram pozitif, çomak şekilli bakterilerin dalandığı görülüyorsa veya Nocardia şüphesi varsa kısmen aside dirençli test, auraminle boyanan örnek pozitifse aside dirençli test uygulanır.

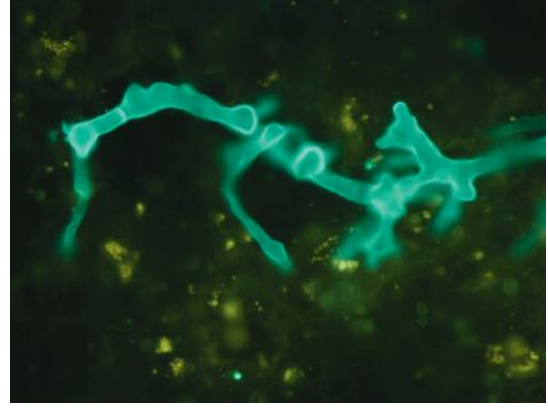
[¶]Bakteriyel sepsisin tespitinde prokalsitonin, C-reaktif proteinden daha iyi bir belirteçtir.

[§]Her grup için yaygın patojen örnekleri listelenmiştir ancak daha pek çok analiz mevcuttur.

Kalkoflor (Şekil 87-1) ve auramin ile floresan boyama, sırasıyla fungal etkenlerin ve aside dirençli basillerin (ARB) doğrudan tespiti açısından yüksek duyarlılığa sahiptir. Parazitler, virüsler veya *Pneumocystis jirovecii* için doğrudan floresan antikor boyama işlemi, günler sürebilen histolojik doku preparatlarının boyanması işlemine kıyasla özgüllüğü daha yüksek ve daha hızlı işlemlerdir. Bununla birlikte, yeterli miktarda örnek alınması zor olduğundan, direkt yayma ve kültür özgül olmayabilir ve belirli durumlarda moleküler ve ampirik tedavi gibi alternatif yöntemlerin kullanımı daha uygun olabilir.

HASTA BAŞI TESTLERİ YA DA HASTA YAKININDAKİ TESTLER

Hasta başı testler (HBT) veya hasta yakınındaki testler, bilhassa hastanın yoğun bakım ortamında bulunduğu dönemde



Şekil 87-1 Kalkoflor floresan boya, bir yara örneğinde mantar iplikçiklerini göstermektedir.

hızlı sonuçlar alınmasını sağlar ve hedefe yönelik tedaviye imkân tanır. Bununla birlikte, hekim muayenelerinde veya yerinde laboratuvarlarda testleri uygulanan yerlerde hızlı antijen testleri büyük bölümünü oluşturmaktadır. Bu testlerin prediktif değerleri, alınan örnek türüne (örneğin, influenza A veya B testi için nazofarengeal sürüntü, boğaz sürüntüsünden daha iyidir), test analitine (örneğin, grup A streptokokların performansı, influenza A veya B'ye kıyasla daha güvenilir) ve test esnasında hastalığın prevalansına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir.

Hızlı antijen testlerinde hatalı pozitif sonuçlar az değildir ve hasta pozitif sonuca göre tedavi edilebilir. Buna karşın, negatif bir test sonucu da hayli yanıltıcı olabilir. Örneğin, yeni H1N1 İnfluenza salgınında elde edilen veriler, moleküler testlere kıyasla hızlı antijen testlerinde çok daha düşük duyarlılık (yaklaşık %50) ortaya koymuştur. Viral etkenler için bir multipleks paneli kullanıldığında, hastaneye yatırılan hastaların % 50'sinden fazlasında influenza benzeri hastalıkların sebebi olarak diğer viral patojenler tespit edilmiştir (Şekil 87-2). Hızlı antijen testi sonucunun negatif çıkması durumunda influenza benzeri bir hastalıktan yatışı olan hastalarda influenzanın moleküler tespiti tavsiye edilmektedir. Hekim muayenelerindeki laboratuvarlarda ya da acil sağlık hizmetleri sunan merkezlerin laboratuvarlarında yapılabilecek hızlı İnfluenza tanı testleri için Klinik Laboratuvar Geliştirme Yönergeleri (CLIA) kapsamında "waived" statüsünü elde etmek isteyen pek çok üretici, İnfluenza için amplifiye edilmiş testler sunmuştur.

Moleküler Testler

Enfeksiyon hastalıklarının moleküler tespiti, son on yılda giderek artmıştır. Temel kategoriler, Tablo 87-1'de gösterilmiştir.

FDA onaylı direkt moleküler testler arasında hibridizasyon ve amplifikasyon yöntemleri bulunmaktadır. Bu yöntemler arasındaki başlıca fark, hibridizasyon yöntemlerinde nükleik asidin örnekte bulunana ötesinde çoğaltılmamasıdır. DNA'yı hedef alan testlerde duyarlılık sınırlıdır çünkü DNA tek bir kopya halinde mevcuttur. Proteinleri veya RNA'yı hedef alan testlerde ise tespit duyarlılığı biraz daha artmıştır çünkü bu bileşenler mikrobun içerisinde doğal olarak amplifiye olurlar. En yaygın kullanılan hibridizasyon testleri, doku içindeki hedefler için floresan in situ hibridizasyon (FISH) ile protein-nükleik asit (PNA) smear testlerdir (Şekil 87-3). Hibridizasyon test sistemleri, insan papilloma virüsü (Örn, Qiagen/Digene HPV testi) için sinyal amplifikasyonu





organ sistemlerinin sayısı rol oynar ve disfonksiyone organ sistemlerinin artan sayısı ile mortalite artar.

PATOLOJİ VE İMMÜNOPATOGENEZ

Ölümcul septik şokun patolojik bulguları makroskopik incelemede ve hatta histolojik incelemede oldukça ılımlıdır. En yaygın bulgu interstisyel boşluklarda artan doku ödemi ve aşırı akciğer ve plevra sıvısıdır. Hyalin membran oluşumu ve alveollerde fibrin birikim bulguları sıktır ve akut solunum sıkıntısı sendromunun (ARDS) fibroproliferatif evresine işaret eder. Bazen, doku ve mukoza yüzeylerinde dissemine intravasküler koagülasyona (DİK) işaret eden yaygın peteşiler gibi adrenal dokularda noktasal veya makroskopik bulgular saptanabilir.

Böbrekler genellikle normal görünür ve böbrek dokularının nekrozu sık değildir. Akut tübül nekroz terimi yanlış bir adlandırmadır ve glomerül veya tübül nekroz bulgularının eşlik etmediği septik şokta saptanan fonksiyonel ve genellikle geri dönüşlü böbrek fonksiyonu kaybını tanımlamak için akut böbrek hasarı (AKI) terimi daha uygundur.

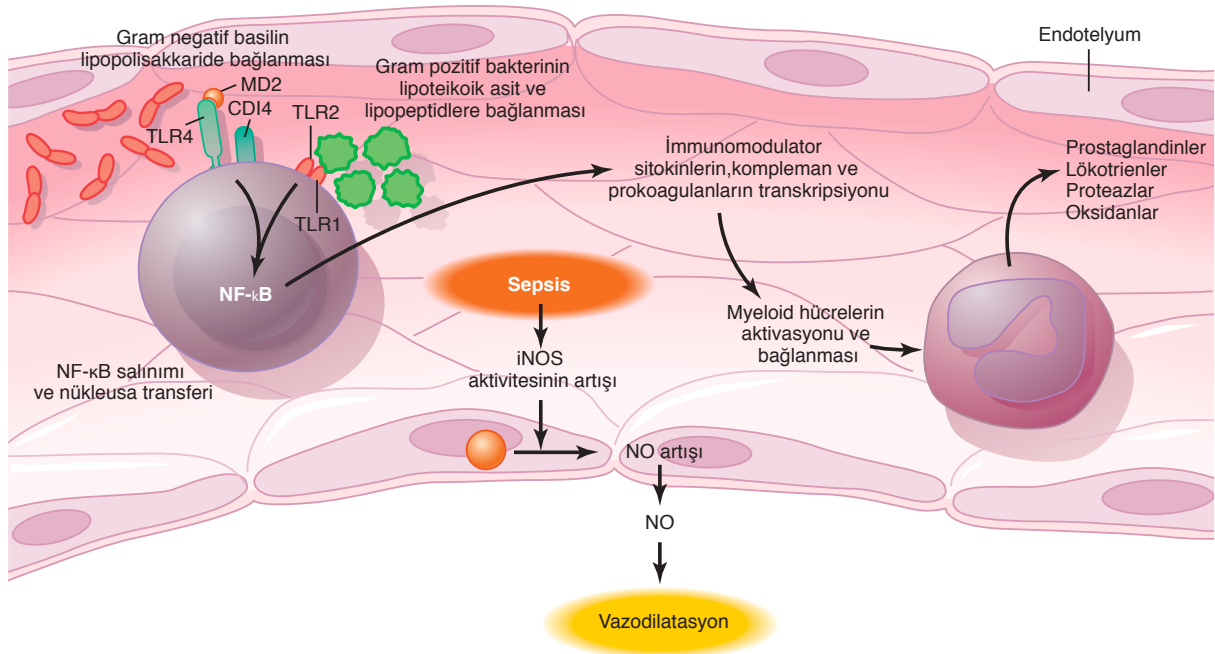
Otopside önemli bir bulgu septik şoka neden olan infeksiyöz odağın belirlenmesidir. Ölen olgularda patojene yönelik uygun antimikrobiyal ile günler veya haftalar süren tedaviye rağmen sepsise yol açan fokal infeksiyon odağı kolaylıkla saptanabilir. Hastanın sepsise yenik düşmesinin hemen ardından dikkatli histokimyasal çalışmalar yapılsa akciğer, dalak, lenf nodları ve hepatik dokularda immün efektör hücrelerin aşırı apoptozu (nekroz değil) saptanabilir. Sepsise bağlı ölüm

sonrası dokuların elektron mikroskopisi epitelyal ve endotelial yüzeyler boyunca sıkı-bileşkelerin (tight-junction) kaybını ortaya koyar. Elektron mikroskopi aynı zamanda yaygın mitokondriyal şişme ve yıkım ve hücre içi organellerin temizlenmesini gösterir (otofaji gibi).

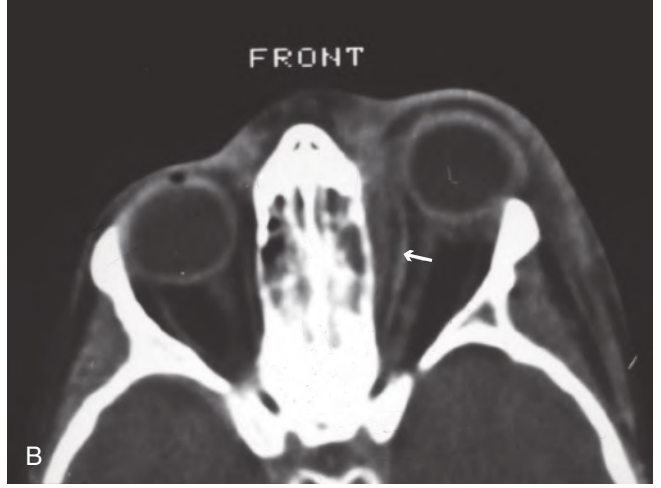
SEPTİK ŞOK PATOFİZYOLOJİSİ

Septik şokun temel patofizyolojisinin altında yatan moleküler mekanizmalar belirlenmiştir. Patojen veya patojenler kümesi doku alanındaki epitelyal bariyerlerde çatlak oluşturduğunda, sıvısal ve hücresele doğal bağışıklık tarafından ortadan kaldırılmaktan kurtulduğunda ve invazif bir infeksiyona yol açtığında sepsis tetiklenir. Konak dokularına girişte mikrobiyal patojenler ilk olarak hücre yüzeyinde ve endozomal kompartımanlardaki kalıp tanıma reseptörleri (örneğin toll-benzeri reseptörler [TLR]) ile doğal bağışıklık sisteminin myeloid hücreleri tarafından fark edilir. TLR'ler mikropların oldukça iyi korunmuş moleküler motiflerini saptar. Bunun örnekleri liposakkarit (LPS), gram-negatif bakteriler tarafından üretilen endotoksinler, gram-pozitif bakterilerin bakteriyel lipopeptidleri, mantarların hücre duvarı β -glukanları, viral RNA genom ve proteinleri, bakteriyel flajella ve histon proteinleri, mitokondriyal DNA ve high-mobility group box-1 gibi hücre içi yapılar dahil hasarlı hücrelerden salgılanan DAMP'ları içerir (Şekil 89-2).

TLR'ler ve inflazom elemanları, retinoic acid-inducible gene 1 (RIG1)-benzeri helikazlar ve sitoplazmik mikrobiyal TLR4 gibi ilişkili hücre içi kalıp tanıma reseptörleri konağı



Şekil 89-2 Sepsisin immunopatogenezi. Kandaki infeksiyonun erken tanınması kalıp tanıma reseptörlerince fark edilmesi ile başlar: gram negatif bakteriyel lipopolisakkarid için toll-like reseptör 4 (TLR4); küme belirleyici 14 (CD14); myeloid diferensiyasyon faktörü (MD2) ve gram pozitif bakteriden lipoteikoik asit ve diğer elementler için TLR2. TLR'lerin ligandları tarafından hedef alınması akut faz yanıt genlerinin aktif B hücrelerinin nükleer faktör- κ -hafif enhanceri (NF- κ B, bir monosit) ile transkripsiyonunu için sinyal oluşturur. Septik şok sitokin ile indüklenebilen NO sentaz (iNOS) tarafından üretilen nitrit oksit (NO) dahil olmak üzere bir dizi vazoaktif mediatörlerin sistemik salınımı ile başlatılır.



Şekil 91-1 A, Etmoid sinüzitin komplikasyonu olarak orbital apse gelişen bir çocuk. Belirgin ödem ve propitozis. B, Orbitanın bilgisayarlı tomografisinde, subperiosteal apse görülmekte (ok ile işaretli). From DeMuri GP, Wald ER: Sinusitis. In Bennett JE, Dolin R, Blaser M, editors: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, ed 8, Philadelphia, 2015, Saunders.)

Komplikasyon olarak adolesanlar ve genç erişkinlerde peritonsiller apse olabilir. Hastaların görünümü düşküncüdür, kısık veya “sıcak patates” sesi (ağızda sıcak patates varmış gibi konuşma) ve kötü kokulu nefesleri olabilir. Uvula yer değiştirebilir, trismus görülebilir ve ağızdan salya akabilir. Daha nadir komplikasyon olarak komşu bölgelerde derin boyun enfeksiyonu gelişebilir. *F. necrophorum*, ciddi boğaz ağrısı ve ateşle kendini gösteren, postanjinal sepitesemi veya Lemierre sendromu olarak adlandırılan nadir bir duruma yol açabilir. Lateral farengeal alanın enfekte olması internal juguler venin tromboflebitine neden olur. Mortalite oranı %50’ye kadar yükselebilir. Tedavisi intravenöz penisilin ve apselerin drene edilmesidir. Tablo 91-3, boğaz ağrısı olan hastadaki tehlike işaretlerini listelemektedir.

Tanı

GAS tanısını koymak önemlidir, çünkü verilen tedavi akut romatizmal ateş, kızıl ve peritonsillar apse gibi komplikasyonların gelişimini önler. GAS için hızlı antijen tarama testi özgülüğü yüksektir fakat duyarlılığı %66- %90 arasındadır. Tanıda standart yöntem tonsiller ve farenksten uygun şekilde alınan sürüntü kültürüdür. Eğer klinik ve epidemiyolojik veriler GAS’ı destekliyorsa, hızlı antijen tarama testi kullanılabilir. Pozitif bulunursa hasta tedavi edilmelidir. Çocuklar ve adolesanlarda negatif bulunursa, kültür yapılmalı ve kültür pozitifliğinde tedavi verilmelidir. Yetişkinlerde ise komplikasyon oranı ve romatizmal ateş insidansı düşük olduğu için kültür her zaman gerekli değildir.

Tedavi

Viral farenjitin tedavisi semptomatiktir. GAS farenjitinin tedavisi ise 10 gün süreyle oral penisilin veya amoksisilindir. Penisilin alerjisi olan hastalarda, birinci kuşak sefalosporinler

TABLO 91-3 BOĞAZ AĞRISI OLAN HASTADA 7 TEHLİKE İŞARETİ

1. Düzleme olmadan semptomların 1 haftadan uzun sürmesi
2. Solunum sıkıntısı, özellikle stridor
3. Sekresyonları çıkarmada zorluk
4. Yutmada zorluk
5. Eritem olmadan ciddi ağrı olması
6. Ele gelen kitle
7. Az miktarda olsa da farenks veya kulakta kan olması

(hayatı tehdit etmeyen alerjik reaksiyonlarda), klindamisin veya klaritromisin 10 gün veya azitromisin 5 gün, uygun seçeneklerdir.

Oral Kavite Enfeksiyonları

Stomatit

Çok farklı viruslar stomatite neden olabilir (bkz. Farenjit). Özellikle herpes simplex virusu veziküler ve ağrılı lezyonlarla karakterize stomatite yol açar. Primer tedavisi oral asiklovir veya valasiklovirdir. Enterovirusler gibi başka viruslar da stomatite neden olabilir.

Periodontal Enfeksiyonlar

Periodontal enfeksiyonlar; jinvit, periodontit (yetişkinlerde diş kaybının en sık nedeni) veya periodontal apseleri kapsamaktadır. Akut nekrotizan ülseratif jinvit veya Vincent anjini, dişetinde akut ağrı, psödomembran ve ağız kokusu ile karakterizedir. Debridman ve antibiyotik tedavisi gereklidir.

Derin Boyun Enfeksiyonları

Derin boyun enfeksiyonlarına genellikle diş çürükleri neden olmaktadır. Dental enfeksiyonlar, lateral farengeal bölge,





DiğerOrganizmalar

Aeromonas hydrophila, *Aeromonas veronii* ve *Aeromonas schubertii* tatlı ve tuzlu suda bulunan gram-negatif çomaklardır. Hasar sonrası hafiften ciddiye kadar yara enfeksiyonlarına neden olabilirler, sellülit, myonekroz ve rabdomyoliz oluşturabilirler. *A.veronii* ve *A.schubertii* enfeksiyonlarıyla nekrotizan fasiit bildirilmiştir. Sülüklerin tıbbi kullanımlarının bir sonucu olarak *Aeromonas* yara enfeksiyonları bildirilmiştir.

Arcanobacterium haemolyticum gram-pozitif, zayıf aside-dirençli basildir. Kronik ülserler, sellülit ve paronişi gibi yumuşak doku enfeksiyonlarından izole edilmiştir.

Bacillus anthracis gram-pozitif spor oluşturan bir basildir. Travma sonucu sporların transdermal inokülasyonu kutanöz şarbona neden olabilir. Başlangıçta küçük, kaşıntılı bir papül olarak başlar, ağrısız, pürülan olmayan ve kolay rüptüre olan veziküllerle çevrilir, ülser tabanında siyah eskar bırakır. Komplike olmayan hastalık 1 ila 3 hafta içinde skar bırakmaksızın iyileşir. Ağır kutanöz hastalıkta yaygın ödem, kötüleşen inflamasyon ve toksemi bulguları belirgindir (Şekil 94-4).

Bartonella henselae kedi tırmığı hastalığına neden olan gram-negatif bir basildir. Kedi ya da başka bir vektörün ısırması ya da tırmalamasından 3 ila 10 gün sonra, hassas, eritemli bir papül oluşur. Bir-üç hafta sonra inokülasyon bölgesiyle aynı tarafta lenfadenopati oluşur. Lenfadenopatinin iyileşmesi aylar sürebilir.

Capnocytophaga canimorsus ince, gittikçe incelen kenarları olan gram-negatif bir basildir. (Özellikle) köpek ve kedi ısırık ve tırmalamalarıyla ilişkilidir. Asplenik hastalar bu organizmaya bağlı sepsis için özel risk altındadır.

Clostridium perfringens anaerop, büyük, gram-pozitif bir basildir. Sellülitte veya deri, kas ve diğer yumuşak dokuların hayatı tehdit edici nekrotizan enfeksiyonlarına neden olabilir. Nekrotizan enfeksiyonlar hızla ilerleyen doku harabiyeti, dokularda gaz, şok ve ölümle karakterizedir. Travma veya yasadışı/bağımlılık yapan ilaç enjeksiyonu bu organizma için uygun olan anaerop doku koşulları oluşturur. Ayrıca barsak kanseri veya nötropenisi olan hastalarda da benzer durum

gelişebilir. Doku veya eksüdaların gram boyaması inflamatuvar hücreler olmaksızın büyük, gram-pozitif basilleri gösterir.

Edwardsiella tarda tatlı su ortamlarında bulunan gram-negatif bir basildir. Yara enfeksiyonları, apseler ve bakteremiyle ilişkilidir. Karaciğer hastalığı ve demir yüklenmesi olan hastalarda mortalite oranı yüksektir.

Eikenella corrodens insan normal oral florasının elemanı olan gram-negatif bir basildir. İnsan ısırığı yaralarında, yumruklama hasarlarında, kronik parmak ya da tırnak yiyenlerde görülen enfeksiyonlarda önemli bir patojendir. Septik artrit ve osteomyelite neden olan ağır yumuşak doku enfeksiyonu oluşabilir.

Erysipelothrix rhusiopathiae gram-pozitif bir basildir fakat hızlı dekolorizasyona bağlı olarak gram-negatif görülebilir. Majör rezervuarı evcil domuzlardır, enfeksiyon bir kesi ya da abrazyondan direkt kutanöz temaslara oluşur. Erizipeloid (veziküllü subakut sellülit), sistemik semptomlarla birlikte diffüz kutanöz erüpsiyon veya sıklıkla endokarditle birlikte olan bakteriyemi karakterize hastalığa neden olur.

Francisella tularensis tavşanlar, hamsterler ve kemiricilerde bulunan gram-negatif bir kokobasildir. Ülseroglandüler tularemi, bu tür hayvanlardan herhangi biriyle temas sırasında insanların kutanöz inokülasyonundan 3 ila 5 gün sonra olur. Başlangıçta bir papül oluşur, bölgesel lenf nodlarının büyümesiyle birlikte ülserasyona gelişir. Veziküller görülebilir. Tedavi edilmezse, iyileşmeden önce ülser haftalarca kalarak skar dokusu bırakabilir. Etkilenen lenf nodlarının süpürasyonu uygun tedaviye rağmen gelişen en sık komplikasyondur (Şekil 94-5). *B.anthraxis* ve *F.tularensis* biyoterörizm ajanı olarak kullanılmıştır.

Cryptococcus neoformans, *Candida albicans*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatidis*, *Coccidioides immitis* ve fırsatçı mantarlar deri bulgularına neden olabilir. *Aspergillus spp*, *Mucorales* sınıfındaki mantarlar ve *Fusarium spp* gibi fırsatçı mantarlar immünkompromize hastaların derisini enfekte edebilir. Fungal enfeksiyonların deri bulguları papüller, nodüller, yuvarlak eritemli lezyonlar, ülserler, verüköz lezyonlar ve eskarları içerir.



Şekil 94-4 *Bacillus anthracis* bakterisinin etken olduğu önkol cildinde kutanöz şarbon lezyonu. (Centers for Disease Control and Prevention: Public health image library. Available at <http://phil.cdc.gov/Phil/home.asp>. Accessed October 31, 2014'den alınmıştır.)



Şekil 94-5 *Francisella tularensis*'in perkutan inokülasyonu sonrası gelişen eskar formasyonlu tularemik ülser. (Beard CB, Dennis DT: Tularemia. In Cohen J, Powderly WG, Opal SM, editors: Infectious diseases, ed 3, London, 2010, Mosby.)

TABLO 96-2 ERIŞKİNDE BELİRLİ DİYARE PATOJENLERİNE YÖNELİK TANI VE ÖNERİLEN ANTİMOKROBİYAL TEDAVİ

ORGANİZMA	TANI	ÖNERİLER
<i>Campylobacter jejuni</i>	Rutin dışkı kültürü	Eritromisin 250 mg qid Azitromisin 7 günlük 500 mg/gün
<i>Vibrio cholerae</i> O1	Özel tuzlu besiyerinde kültür (TCBS), O1 serotip test izo-lasyonu	Doksisisiklin 300 mg tek doz Florokino-lon tek doz Tetrasiklin 3 gün 500 mg qid TMP-SMZ 3 gün 160/800 mg bid
<i>Clostridium difficile</i>	EIA ile <i>C. difficile</i> toksin A veya B saptanması B toksin için PCR	Kullanılmakta olan antibiyotiklerin 3 gün ile kesilmesi Hafif ve orta hastalıkta metronidazol 500 mg tid 10 günlük Şiddetli hastalık için vankomisin 125 mg qid 10-14 günlük
Enterotoksijenik <i>Escherichia coli</i>	<i>E. coli</i> için dışkı kültürü Entero-toksin araştırması	3 gün oral florokinolon (ör: siprofloksa-zin 500 mg bid, levofloksazin 500 mg/gün, norfloksazin 400 mg bid.) Duyarlı ise TMP-SMZ 160/800 mg bid 3 günlük
Nontifoidal <i>Salmonella</i>	Rutin dışkı kültürü	Antimikrobiyaller önerilmemektedir. Ekstraintestinal tutulum veya immun yetmezlik durumu varsa TMP-SMZ (du-yarlı ise) veya yukarıdaki gibi kinolonlar, bir veya iki dozda seftriakson 100 mg/kg/gün 7-14 günlük, endovasküler enfeksiyon veya nüks varsa daha uzun süreli
<i>Shigella</i>	Rutin dışkı kültürü	3 gün oral florokinolon (ör: siprofloksa-zin 500 mg bid, levofloksazin 500 mg/gün, norfloksazin 400 mg bid.) Du-yarlı ise TMP-SMZ 160/800 mg bid 3 günlük
Shiga toksin üreten <i>E. coli</i>	Sorbitol-MacConkey agar ile dışkı kültürü Ardından O157 ve H7 için serotiplendirme Shiga toksin için EIA	Antibiyotiklerden ve antimotilite (orga-nizma hareketini kısıtlayıcı) ilaçlardan kaçınılmalıdır
Nonkoleraik <i>Vibrio</i>	Özel tuzlu besiyerinde kültür (TCBS)	3-5 gün oral florokinolon (ör: siprofloksa-zin 500 mg bid, levofloksazin 500 mg/gün, norfloksazin 400 mg bid.)
<i>Yersinia enterocolitica</i>	25-28°C'de inkübe edilmiş MacConkey dışkı kültürü	Antibiyotikler genellikle gerekli değildir. Ciddi enfeksiyon veya bakteriyemide TMP-SMZ veya florokinolon veya dok-sisiklin ve aminoglikozid
<i>Cyclospora</i>	Parazitler için dışkıda trikrom veya asit boyama	TMP-SMZ 160-800 mg bid 7-10 günlük
<i>Cryptosporidium</i>	Parazitler için dışkıda trikrom veya asit boyama <i>Cryptosporidium</i> türleri için EIA	Bağıışıklığı tam kişilerde kendiliğinden sınırlanır. Şiddetli durumda veya immun baskılanmış hastalarda paromomisin 500 mg tid 7 günlük tedavi
<i>Isospora</i>	Parazitler için dışkıda trikrom veya asit boyama	TMP-SMZ 160-800 mg bid 7-10 günlük
<i>Entamoeba histolytica</i>	Yumurta ve parazitler için dışkı inceleme <i>E. histolytica</i> için EIA	Metronidazol 750 mg tid 5-10 günlük tedavi, artı iyodokuinol 650 mg tid 20 günlük tedavi veya paromomisin 500 mg tid 7 günlük tedavi
<i>Giardia</i>	Yumurta ve parazitler için dışkı inceleme <i>Giardia</i> türleri için EIA	Metronidazol 500-750 mg tid 5-10 gün-lük tedavi

bid, günde iki kez; EIA, enzim immunoassay; PCR, polimeraz zincir reaksiyonu; tid, günde üç kez; TCBS, tiosülfat-sitrat-safra tuzu-sükroz agar;TMP-SMZ, trimetoprim-sülfometoksazol.

organizmalar distal ileumu invaze eder ve ateş, bulantı veya kusmanın eşlik ettiği diyareye neden olur. Diyare genellikle 2-3 gün içinde düzelir. Komplikasyonlar bakteriyemi, aterosklerotik plaklar ve protezlere metastatik ekimi içerir. Antimikrobiyal tedavi diyarenin süresini kısaltmaz ve dışkıda taşıyıcılığı uzatabilir; bu yüzden, antibiyotikler sadece şiddetli hastalık olguları ve bağırsak dışı tutulumunda endike eder.

Campylobacter jejuni

Campylobacter jejuni neden olduğu hastalık genellikle iyi pişmemiş tavuk ürünlerinin alımı veya hayvanlar ile doğrudan temastan kaynaklanır. Enfektif doz 10^4 ila 10^6 organizma olup inkübasyon periyodu 1 ila 5 gündür. Akut sulu diyare en sık tablodur; daha nadiren, ateşi içeren sistemik semptomlar oluşabilir. Ateş, kas ağrısı, baş ağrısı ve kurgunluk gibi prodromal semptomlar diyareden önce oluşabilir. Komplikasyonlar özellikle HLA B27 ile ilişkili olmak üzere reaktif artrit ve diyarenin düzelmesinden 2-3 hafta sonra Guillain-Barre sendromu gelişebilir. Antibiyotik tedavisi taşıyıcılığı kısaltabilir.

Vibrio

V.cholerae lipopolisakkaritin O antijeni ile 150'den fazla suşu ayrılabilir. Toksik *V.cholerae* O1 ve O139 suşları kolera toksini üretebilir ve klinik hastalıkla ilişkilidir. İnfeksiyöz oral

inokulum yaklaşık 10^5 ila 10^8 organizma olup inkübasyon süresi 6 saat ile 5 gün arasında değişir. Klasik kolera kusma, karın ağrısı ve diyare ile başlar. Diyare berrak mukus parçaları nedeniyle pirinç suyu olarak tanımlanan bol, sulu dışkıya ilerler. Masif diyare dehidratasyona ve birkaç saat içinde şoka yol açabilir. Başlangıcından sonraki 3-4 saat içinde ölümün gerçekleştiği fulminan hastalık gelişebilir. Ateş ve bakteriyemi nadirdir. Endemik alanlarda, tanı genellikle klinik temelde konur.

Non-kolereik *Vibrio* türlerinin özellikleri Tablo 96-1 ve 96-2'de gösterilmiştir.

Diyareye Neden Olan Escherichia coli

Her biri diyareye yol açan farklı patojeneze sahip olan çeşitli diyarejenik *E.coli* tipi vardır. Bunlar ETEC ve STEC'e ek olarak enteropatojenik, enteroinvazif, enteroagregatif ve yaygın yapışma özelliklerine sahip *E.coli*yi içerir. ETEC turist diyaresinin en sık nedenidir. Karın krampları ve kusma ile birlikte enterotoksin aracılı sulu diyare ile sonuçlanır. Enteropatojenik *E.coli* yeni doğanlarda epidemik diyare ile ilişkilidir.

EHEC veya STEC kontamine besin ve suların yenmesi ile edinilir. Oral inokulum 10 ila 100 organizma olup inkübasyon süresi 3 ila 4 gündür. ABD'de en sık hastalığa bir enterohemorajik suş olan *E.coli* O157:H7 neden olur. Klasik olarak kanlı





Komplike olmamış İYE bulunan hastalarda en sık etiolojik ajan *Escherichia coli*'dir (olguların %90'ı); bunu *Staphylococcus saprophyticus* takip eder. Diğer ajanlar *Klebsiella* türleri, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Proteus* türleri, *Providencia stuartii* ve *Morganella morganii*'dir. Komplike İYE bulunan hastalarda *E.coli* yine sık üropatojendir ama oranı komplike olmamış İYE'den daha düşüktür. Diğer ajanlar *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter* türleri, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Enterococcus* türleri ve *Candida* türleridir.

Anaerobik ajanlar İYE'nun nadir sebepleridir; saptandıklarında sindirim kanalı ile idrar yolu arasında fistül varlığını yansıtır. *Staphylococcus aureus* kaynaklı İYE en sık böbrekler tarafından kandan bakterilerin temizlenmesinden kaynaklanan bakteriyemi ile birlikte bakteriyemi temsil eder. İYE bulunan bireylerin %1'inde oluşurken İYE bulunan gebe kadınların %20-40'ında piyelonefrit gelişir ve piyelonefrit bulunan hastaların %30'unda bakteriyemi vardır. Diyabetik ve nakil geçirmiş İYE hastalarında bakteriyemi görülme sıklığı daha yüksektir.

PATOGENEZ

Bakterinin mesane veya böbreğe girebildiği en az üç yol vardır: asendan yol, hematojen ve lenfatik. Lenfatik yayılım en seyrek yoldur. Hematojen yol *S.aureus* gibi gram-pozitif organizmalar ve *Candida* türleri için önemlidir ama gram-negatif basiller için önemsizdir. Asendan yol enterik bakteriler için en önemli

yoldur ve bu mekanizma üretranın kısa olduğu düşünüldüğünde kadınlarda ve Foley kateter bulunan bireylerde yüksek İYE sıklığı ile desteklenir.

Mesane veya böbreğe ulaşmadan önce mikroorganizma idrar yolunun dış kısmını kolonize etmelidir. İYE'nin oluşmasında muhtemel en önemli yön konak faktörleri (sekretuar fenotip, P1 kan grubu, uroplakin I ve II) ve bakteriyel virülans faktörleri (adhesinler, P fimbria ve tip fimbria [pili]) arasındaki etkileşimdir. Mesane normalde geçici olarak mesaneye giren bakterilerin bağlanmasını önleyen glikozaminoglikan bir yüzeyle kaplıdır. Fimbriyal üropatojenik *E.coli* üroepitelyal hücrelerde bulunan alfa 1-4 bağlı, galaktoz-galaktoz disakkarit yarımlarına bağlanır ve bu gal-gal glikolipidler P1 kan grubunda da eksprese edilir. Tekrarlayan İYE veya piyelonefrit bulunanlar arasında P1 kan grubuna sahip hastaların sayısı yüksek orandadır. Aynı zamanda, P1 kan grubu bulunmayan hastalar komplike İYE'una daha az yatkındır.

Çalışmalar P fimbriyal *E.coli*'nin İYE bulunan hastalardan elde edilen izolatların %60-100'ünde bulunduğunu gösterir. Asendan İYE enfeksiyonu deneysel olarak epitelyal hücre yüzey reseptör analogları ile inhibe edilebilir. Tip I fimbria glikoprotein uroplakin I ve II'ye bağlanır. Tip I fimbria eksprese eden *E.coli* çoğu sistit olgusundan sorumludur.

E.coli üroepitelyal hücrelere bir kez tutunduğunda hem mekanik hem de biyokimyasal faktörler tam bir İYE gelişimini kolaylaştırır. Cinsel birleşme sırasında lokal travma ve üretranın mekanik masajı bakterinin mesaneye geçmesine ve

TABLO 98-1 KOMPLİKE OLMAYAN İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARI İÇİN TEDAVİ

SİSTİT				PYELONEFRİT		
ANTİMİKROBİYAL AJAN	TERAPATİK OLARAK KULLANIMI	DOZ VE SÜRE	YORUMLAR	TERAPATİK OLARAK KULLANIMI	DOZ VE SÜRE	YORUMLAR
Nitrofurantoin mono-hidrat makrokristal	*Evet ilk basamak	100 mg günde iki kez, 5 gün	Ucuz, iyi tolere edilir YE; Bu, Ba Mikrobioma düşük etkili	Hayır	U	Azalmış böbrek doku penetrasyonu
Trimetoprim s ulfame-taksazol	*Evet ilk basamak	160/800 mg günde iki kez, 3 gün	Eğer direnç oranları %20'nin altında olduğu biliniyorsa YE: döküntü, ürtiker, Bu, K	Evet	1160/80 mg günde iki kez, 14 gün	*eğer organizmanın duyarlı olduğu biliniyorsa †eğer organizma duyarlı değilse, ilk olarak UE ajan verilir
Fosfomisin trometa-mol	*YEvet ilk basamak	3 g tek doz saşe	Daha az etkili olabilir YE: Bu, K, Ba	Hayır	U	MRSA, GSBL,VRE etkili ajanlar
Florokinolonlar (sip-rofloksasin levoflok-sasin)	†Evet ikinci basamak	3 günlük rejim 250 mg günde iki kez (siprofloksasin) 250 mg hergün (le-vofloksasin)	Yüksek kollateral hasar, YE: Bu, K, D, Ba, tendinit	*Evet, ilk basamak	Dozlar değişiklik gösterir, 7-14 gün	Eğer direnç oranları <%10 biliniyorsa
β-laktamlar	†Evet ikinci basamak	Doz ajana göre deği-şir; 5-7 gün	Daha az etkili, artmış yan etkiler YE: Bu, K, D, döküntü, ürtiker	*Evet Evet, dikkatli kullanılmalı, daha az verimli	Dozlar değişiklik gösterir, 10-14 günlük rejim	†Eğer organizma duyarlı değilse, ilk olarak IV, UE ajan verilir

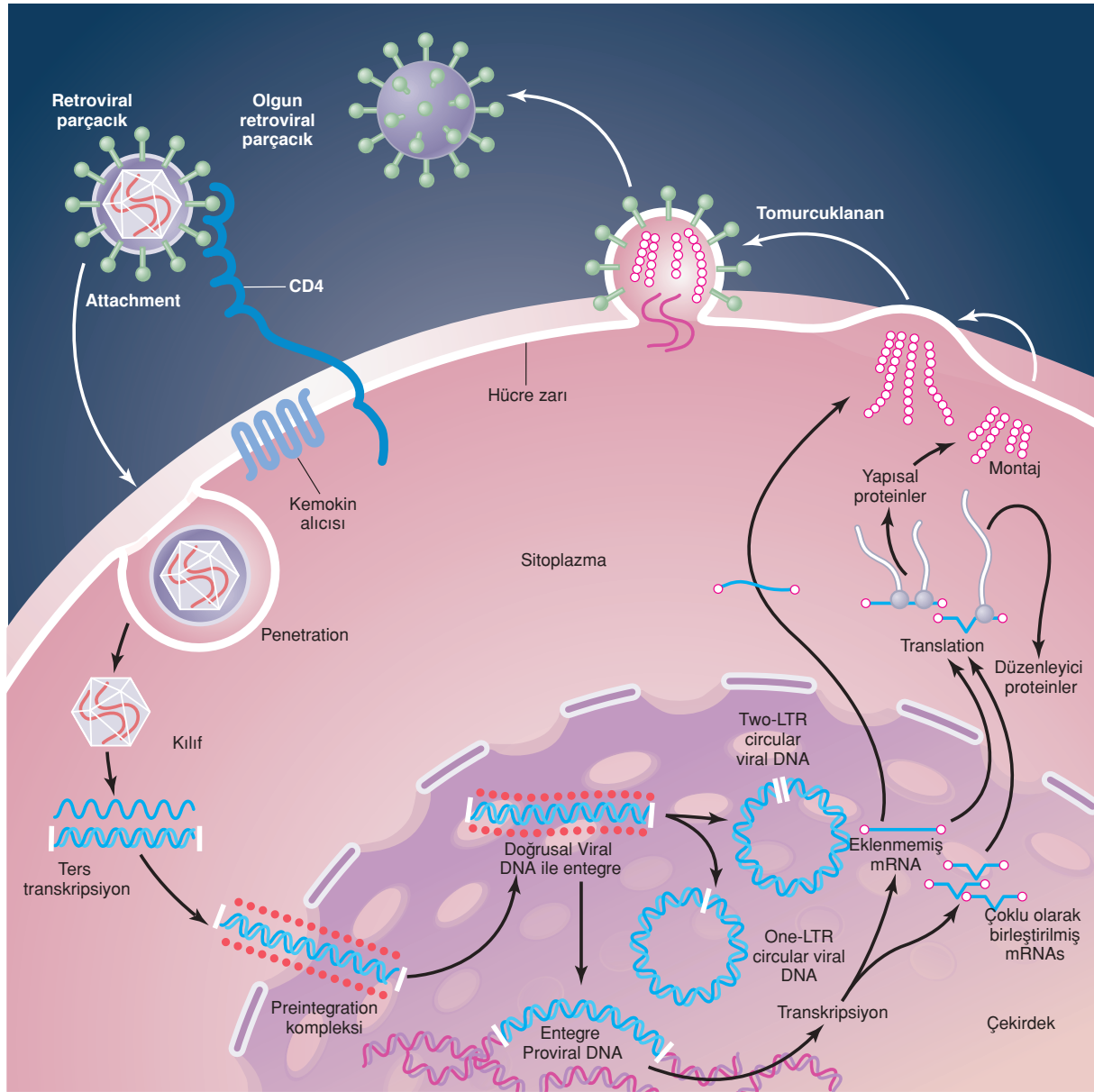
Gupta K, Hooton TM, Naber KG ve ark.dan elde edilen veriler: Kadınlarda akut komplike olmayan sistit ve pyelonefrit tedavisi için uluslararası klinik uygulama klavuzları: Infectious Diseases Society of America =IDSA (Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği) ve European Society for Microbiology and Infectious Diseases=ESCMID (Avrupa Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon hastalıkları derneği) 2010 güncellemesi- yönetici özeti, Clin Infect Dis 52: 561-564,2011.

D: diyare, GSBL: genişlemiş spektrumlu β-laktamaz, Ba: başağrısı, IV: intravenöz, UE: uzun etkili, Bu: bulantı, U: uygulanamaz, MRSA: metisiline rezistan S.aures, YE: yan etki, K: kusma, VRE: vankomisin rezistan enterokok

*Güncel klavuzlara göre AI kanıt düzeyi

†Güncel klavuzlara göre AIII kanıt düzeyi.

‡Güncel klavuzlara göre BI kanıt düzeyi.



Şekil 101-2 HIV viral replikasyonu. Antiretroviral tedavinin hedeflediği temel basamaklar: membrana bağlanma ve füzyon, revers transkripsiyon, proviral DNA ve protein sentezi. LTR, long terminal repeat; mRNA, Messenger RNA. (Furtado MR, Callaway DS, Phair JP, et al; persistence of HIV-1 transcription in patients receiving potent antiretroviral therapy, N Engl J Med 340:1614-1622, 1999' dan modifiye edilmiştir.)

CXCR4 kemokin reseptörleridir) bağlanmayı kolaylaştıran şekil değişikliği geçirir. Bu ikinci bağlanma olayı viral ve hücrel membranların yaklaşmasına neden olan majör bir şekil değişikliğine yol açar. Virüs ve konak membranının füzyonu, gp41 zarfın yeni füzyon bölgesinin kaynak hücre membranına yerleşmesiyle oluşur.

Bu işlemlerin sonucunda HIV nükleoprotein kompleksi sitoplazmaya girer. Takiben sitoplazmada revers transkriptaz enzimi, viral genomdan *revers transkripsiyonla* viral DNA'yı sentezler. Müteakiben çift iplikli viral DNA nükleusa göç eder. Viral pre-entegrasyon kompleksinin lokalizasyonu konak proteinler aracılığıyla düzenlenir ve proviral DNA'nın

entegrasyonunu retroviral integraz ile gerçekleştirilir. Latent enfekte bellek CD4 lenfositleri etkili ART ile bile hayat boyu persistan enfeksiyonun rezervuarları olarak işlev görür (bkz aşağıdaki tartışma). Fakat viral replikasyonun esas kısmı hem HIV enfeksiyonuna daha duyarlı olan hem de üretkif HIV replikasyonunu daha çok destekleyebilen aktive T hücrelerinde yer alır.

Bir CD4 lenfosit aktive edildiğinde HIV messenger RNA (mRNA) ifadenmesi artar. Kor proteinleri, viral enzimler ve zarf proteinleri sırasıyla gag, pol ve env genleri tarafından kodlanır. Son veriler viral proteinlere ek olarak 100'den fazla konak proteinin de viral replikasyona yardımcı olduğunu



Piperasilin-tazobaktam ve sefepim gibi geniş spektrumlu ajanlar kullanılabilir. Yakın zamanda hastane yatış, yakın zamanda geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı öyküsü olan ya da genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Enterobacteriaceae* enfeksiyonu geçirmiş hastalarda karbapenem kullanım endikasyonu doğabilir. Etken kültürde üretildikten ve antibiyogram çıktıktan sonra antimikrobiyal tedavi spektrumu daraltılabilir.

Nötropenik bir hastanın 3-5 gün boyunca hala ateşi devam ederken, odak ya da enfeksiyon etkeni belirlenemediyse, bu gibi durumlarda stafilkokoklar ve *Aspergillus* gibi mantarlar sık görüldüğü için ampirik glikopeptid tedavisi (örneğin özellikle kalıcı santral kateteri varsa *S.aureus*'u kapsamak için vankomisin) ve antifungal tedavi önerilir. (Çeviren notu: ampirik glikopeptid kullanımı son rehberlerde sınırlı sayıda durumda önerilmektedir.). Amfoterisin B, yıllardır tedavinin bel kemiği sayılsa da nötropenik bireylerde daha iyi etkinliğe sahip olması sebebiyle aspergillozdan şüphelenilen hastalarda vorikonazol tercih edilir.

Nötrofil eksikliği ya da nötrofil fonksiyon bozukluğu olan hastalarda immün fonksiyonların yeniden kazandırılması, enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisinde yardımcıdır. Solid tümörlerde kemoterapi ile birlikte granülosit-koloni stimüle edici faktör (G-CSF) (filgrastim, pegfilgrastim gibi) kullanımı mutlak nötropeniyi önler; tedavi eder ve böylece enfeksiyon riskini de azaltır. İlaç nedenli nötropenide de benzer faydalar elde edilebilir. G-CSF kullanımı myeloid neoplazisi olan ya da myelodisplazisi olan hastalarda displastik ya da neoplastik hücrelerin çoğalmasını stimüle edebileceğinden dolayı kontrendikedir.

Muhtemel patojenlerle maruziyetin önlenmesi ve antimikrobiyal profilaksi de dahil olmak üzere pek çok metot, nötropenik hastanın enfeksiyon riskini azaltmada yardımcı olabilir. Günde 4-6 kez steril distile su ya da serum fizyolojikle ağız çalkalayarak diş eti bakımı yapmak ve dişleri nazikçe fırçalamak diş eti enfeksiyonları ve streptokokal bakteriyemiyi engellemeye yardımcıdır. Günlük olarak klorheksidinle duş yapmak, hastaneye yatış sırasında gelişebilecek çoklu dirençli organizmalarla kolonizasyonu azaltabilir. Düşük mikrobiyal yük içeren gıdaların alımı (örneğin çiğ sebze-meyve tüketiminden kaçınmak), kuru ya da canlı çiçeklerden ve sakı bitkilerinden kaçınılması *Aspergillus* gibi mantarlarla maruziyeti azaltabilir.

Kök hücre transplantasyon ünitelerinde HEPA filtreli pozitif hava akımı ve yeterli havalandırma, havayoluyla bulaşan patojenlerle karşılaşmayı azaltır. Evdeki hastalar, invaziv fungal enfeksiyonlardan korunmak için nötropenik dönemde ev yenileme projeleri de dahil olmak üzere tüm tadilat alanlarından uzak durmalıdırlar. Muayenehane ya da hastane ziyaretlerinde koridorlardan geçerken ya da tetkik için bir yerden bir yere giderken dahi maske takmalıdırlar. Sıkı el yıkama ve el hijyeni, enfeksiyonu önlemede olağanüstü öneme sahiptir. Nötropenik dönemde enfeksiyonların önlenmesinde rektal termometre, lavman, fitil ve tampon kullanımından kaçınmak önerilmektedir. *Cryptosporidium* enfeksiyonu riskini azaltmak için iyi su kullanımı ile birlikte, kuyu suyu kullanacaklarda suyun filtre edilmesi önerilmektedir. Malignitesi olan hastalarda, yeni çıkan kemoterapi ajanlarının kullanımı ile mukozit riskinin en aza indirilmesi, enfeksiyon riskinin azaltılmasına yardımcıdır.

Yedi günden fazla süren uzamış nötropenili hastalarda ciddi enfeksiyonların profilaksisinde kinolonların kullanımı (örn. siprofloksasin, levofloksasin) sağlam verilerle desteklenmektedir. Mukozit yapma riski olan kemoterapi rejimleri uygulanan hastalarda, viridans streptokok enfeksiyonunu önlemede tedaviye genellikle penisilin eklenir. Vorikonazol ya da posakonazol ile antifungal profilaksi, kök hücre nakli (KİT) hastalarında ve indüksiyon kemoterapisi alan hematolojik malignensili hastalarda invaziv fungal enfeksiyon sıklığını azaltır. Akut lenfoblastik lösemisi olan; yüksek doz kortikosteroid, metotrexate, fludarabin, bleomisin, l-asparajinaz ya da sitarabin kullanmakta olan belli başlı bazı kanser hastaları, *P. jirovecii*'ye karşı mutlak profilaksi vermeyi gerektirecek ölçüde T hücre disfonksiyonuna sahiptir. Semptomatik HSV enfeksiyonu ya da seropozitiflik öyküsü olanlarda asiklovir profilaksisi endikasyonu vardır.

Humoral İmmünite Bozuklukları

Hipogamaglobulinemi ve CVID olan hastalar *S. pneumoniae* gibi kapsüllü organizmalarla enfeksiyon riski altındadır. Aylık 400-600 mg/kg dozda intravenöz immünglobulin (IVIG) replasmanı, bu hastalarda enfeksiyonu önlemede yardımcıdır. Zayıf serokonversiyon oranları nedeniyle aşılama; *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ya da *N. meningitidis*'e karşı koruyucu olmayabilir.

Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu (HSCT)

HSCT sonrası enfeksiyon riski; kök hücrelerin kaynağına, uygulanan nakil hazırlık kemoterapi rejiminin tipine, GVHD riski ve derecesine bağlıdır (Şekil 102-1). Myeloablatif rejimler (kemoterapi ve tüm vücut ışınlama dahil) genellikle ciddi mukozitle sonuçlanmakta, hastaları daha önce detaylı anlatılan enfeksiyon riskleriyle karşı karşıya bırakmaktadır. Bununla birlikte otolog transplantasyonlarda enfeksiyon riski daha erken

Engraftman öncesi dönem (0-30. Gün)

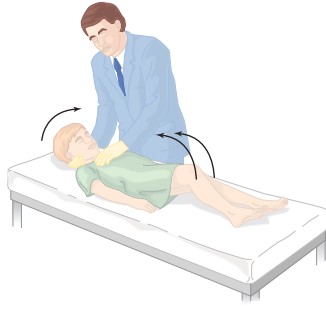
Nötropeni	Gram (-) basil (<i>Pseudomonas</i> dahil)
Deri ve mukoza bariyerlerinin bozulması (örn. damar içi kateterler, kemoterapi kaynaklı mukozit ve sistit)	Gram (+) kok (<i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Enterococcus</i>) Candida türleri Aspergillus ve diğer invaziv küf mantarları HSV BK virüs (hemorajik sistit) Respiratuar virüsler

Engraftman sonrası erken dönem (30-100. Gün)

Hücresele aracılı immün baskılanma (Akut GVHD profilaksisi ve tedavisi)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Pneumocystis jirovecii</i> , Aspergillus türleri ve diğer küf mantarları
Hipogamaglobulinemi	CMV HHV-6 Adenovirüs Respiratuar virüsler

Kronik GVHD: Engraftman sonrası dönemde uzamış enfeksiyon riski

Şekil 102-1 Hematopoetik kök hücre nakli sonrası enfeksiyonların ortaya çıkış zamanları. CMV, Cytomegalovirus; GVHD, graft-versus-host hastalığı; HHV, human herpesvirus; HSV, herpes simplex virüs; IV, intravenöz.



Şekil 105-2 Enfeksiyöz menenjit ve subaraknoid kanamada meningeal irritasyona bağlı ortaya çıkan Brudzinski işaretinin elde edilmesi (Aminoff MJ, Greenberg DA, Simon RP: Cilinical neurology, Stamford, Conn., 1996, Appleton ve Lange'dan alınmıştır).

pasif şekilde fleksiyona getirildiğinde, çenenin göğüs duvarına değmesine birkaç parmak mesafe kala, bir ya da iki dizin fleksiyona geldiği görülür. Bu işarete Brudzinski refleksi adı verilir. Genellikle asimmetrik ortaya çıkar. Diagnostik bir bulgu değildir ancak pasif boyun fleksiyonu sırasında saptanırsa beyin omurilik sıvısının (BOS) incelenmesini gerektirir. Bu durumda akla şöyle bir soru gelebilir: lomber ponksiyon (LP) yapılma- dan önce BT çekilmesi gerekli midir? Hemiparezi gibi kitlesel lezyon varlığını düşündürecek lateralizan bulgular yoksa LP derhal yapılmalıdır. Bakteriyel menenjitli çocuklarda LP sonrası herniasyon geliştiğini bildiren yayınlar olsa da tedavinin aciliyeti ve koma nedeninin tedavisi daha önemlidir. BT çekilmesi için geçen zaman ölüme yol açabilecek tedavi gecikmelerine yol açabilir. Diğer bir tedavi yaklaşımı da hastadan kan kültür- lerinin alınarak derhal antibiyotik tedavisinin başlanması ve bunu takip eden sürede LP'nin yapılmasıdır. Bu türde bir yak- laşım ile hasta kısa süreli antibiyotik alsa dahi, BOS'taki hücre sayımı, glukoz konsantrasyonu ve protein içeriğinde düşme saptanmazken gram boyama ve kültürlerde sıklıkla pozitif sonuç elde edilir. Buna ek olarak hem kanda hem de BOS'ta bakteriyel antijenler elde edilebilir.

Komanın Metabolik Nedenlerinin Yapısal Nedenlerden Ayırımı

Bu farklı tanıların ayırımındaki esas nokta nörolojik muayene- dir. Yapısal ve metabolik komanın değerlendirilmesi ve potan- siyel tedavi rejimleri birbirlerinden farklıdır ve her iki kategoride de hastalık süreçleri sıklıkla ilerleyicidir. Medikal ya da cerrahi tedavinin hızla başlatılması hayat kurtarıcı olma- ktadır. Yapısal ya da metabolik süreçlerin doğru tanımlanması, nörolojik muayenenin 3 ana özelliğine odaklanmayı gerektirir. Bunlar ağırlı uyarana motor yanıt, pupil fonksiyonu ve refleks göz hareketleridir.

Motor Yanıt

Motor sistemin asimmetrik ya da refleks yanıtları kitle lezyonu- nun en net bulgularındandır. Hastada motor aktivite olması, nasıl yanıt vereceğini değerlendirmek için ağırlı uyaran uygu- lanmasını gerektirir. Hastanın kolları semifleksiyon postü- ründe her iki yanda olmalı, ağırlı uyaran baş kısmından ya da gövdeden uygulanmalıdır. Supraorbital çentiğe güçlü şekilde bastırılması, göğüs ön duvarının ya da kolun iç kısmının

derisinin kısıtılması en sık uygulanan ağırlı uyaran yöntemle- ridir. Tırnak köküne baskı uygulanması da kullanılabilir ancak üst ekstremitenin hareketini yorumlamada zorluklara yol açabilir.

Şekil 105-1'de genişleyen hemisferik kitle lezyonu olan hastanın nörolojik muayenesi gösterilmiştir. Hemisferik kitle- lerin erken diensefalik fazında hasta ağırlı uyaranı lokalize eder. Gücsüz olan kontralateral kol hemiparezi varlığına işaret eder. Komadaki hastada ortaya çıkan bu lateralizan motor yanıt hemisferik kitle lezyonunun varlığını ortaya koymaktadır. Kitle lezyonu talamusa doğru genişlemeye devam ederse bu sefer üst ekstremitelerde refleks fleksiyon yanıt, alt ekstremitelerde ise ekstensiyon ve internal rotasyon hareketi ortaya çıkar (dekortike postür) ve aynı zamanda üst ekstremitelerdeki asi- metrik yanıt ta gözlenebilir.

Ortabeyin düzeyindeki basının devam etmesi durumunda ise hem kollarla hem de bacaklarda ekstensör yanıt ortaya çıkar (deserebre postür). Bu seviyede ise dekortike postür sıra- sında gözlenen asimmetrik yanıt kaybolur. Bu noktada pupiller middilate hale gelir. İlk olarak unilateral daha sonra da bilateral olmak üzere ışıık yanıtı kaybolur. Progresyonun ponsa doğru devam etmesi durumunda ise spinal uyarmı ile ortaya çıkan bacak fleksiyonu görülebilse de genellikle hastanın ağırlı uyarana olan yanıtı kaybolur.

Şekil 105-1'de sıklıkla asimmetrik ve kuvvetle kitle lezyonu- nun varlığını düşündüren klasik postürler resmedilmiştir. Gö- sterilen tüm bu motor yanıtlara rağmen, özellikle de komanın erken dönemlerinde yapılan değerlendirmelerde, kolların asi- metrik fleksiyon ya da ekstensiyon postürleri daha ön planda olmaktadır (Şekil 105-1'de belirtilen dekortike ve deserebre postürler).

Metabolik durumlar, hemisferik kitleler gibi beyni progre- sif ve basamaklı şekilde etkilemezler. Çok nadiren kitle lezyon- ları gibi asimmetrik bulgulara yol açarlar. Refleks yanıtlara yol açabilirler ancak kitle lezyonlarından farklı olarak dekortikas- yon postürü sırasında asimmetrik tutulum ve deserebre postür sırasında da pupiller aktivitede kayıp izlenmez.

Pupiller Aktivite

Metabolik komalarda pupiller aktivitenin korunması önemli bulgulardan birisidir. Metabolik komalı bir hastada pupiller aktivite, hem motor yanıtın alındığı erken dönemde hem de motor yanıtın saptanmadığı geç dönemde elde edilebilir. Metabolik koma, sadece hastanın ventilatöre bağlanmasını ve kan basıncının kontrolü için desteğe ihtiyaç duyacağı kadar derinleşirse pupiller aktivite kaybolur.

Refleks Göz Hareketleri

Uyarılabilir refleks göz hareketleri pons ve orta beynin bütün- lüğünü gerektirir. Bu refleks göz hareketleri ya kafaya pasif rotasyon hareketleri yaparak semisirküler kanallardan vestibü- ler sisteme giden inputları arttırmak (taş bebek manevrası) ya da timpanik membrana buzlu su enjekte ederek semisirküler kanalın fonksiyonunu inhibe etmek suretiyle elde edilirler (kalorik test).

Metabolik komalarda refleks göz hareketleri kaybolabile- ceği gibi sağlam da kalabilir. Pupiller yanıtın korunduğu ancak taş bebek manevrasının kaybolduğu klinik durum büyük ihti- malle ilaç intoksikasyonu ile ilişkilidir. Organ yetmezlikleri,



TABLO 107-2 BELLİ BAŞLI AFAZİ TİPLERİ

TİP	LEZYON YERİ	AKICILIK	ANLAMA	TEKRAR	İSİMLENDİRME	DİĞER BULGULAR
Broca (ekspresif)	İnferior frontal lob	↓	İyi	↓	↓	Kontralateral güçsüzlük
Wernicke (reseptif)	Posterior superior temporal lob	İyi	↓	↓	↓	Homonim hemianopi
Transkortikal motor	İnferior frontalgirus	↓	İyi	İyi	Normal olabilir	Kontralateral güçsüzlük olabilir
Transkortikal duysal	Orta temporalgirus, talamus	İyi	↓	İyi	Genellikle normal	Normal olabilir
İletim	Supramarjinal girus	İyi	İyi	↓	↓	yok
Global	Frontal lob (geniş)	↓	↓	↓	↓	hemipleji

↓, Reduced.

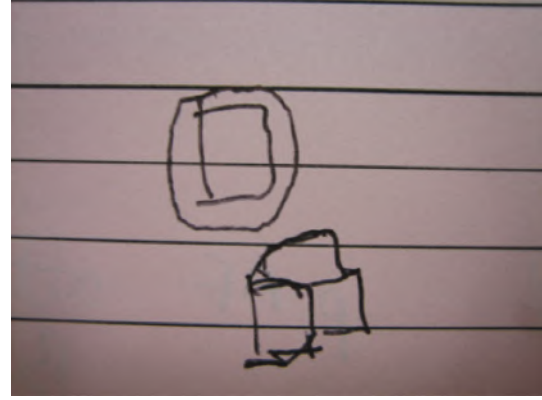


Camera
pen
muna
pencil
bag
scott

Şekil 107-3 Afazik bir hastanın yazı örneğinde (cellphone, keys, camera, watch, pen, bag ve boots) görülen neolojizm.

Broca afazisi, konuşmanın akıcılığının ileri derecede bozulması, yazarak ve konuşarak ifade edebilme yetisinin şiddetli yitimi ile karakterizedir. Anlama ılımlı derecede etkilenebilir. Motor homunkulusun, Broka'nın konuşma alanına yakınlığından dolayı, konuşma bozukluğuna neredeyse değişmez olarak kontrlateral yüz ve kol güçsüzlüğü eşlik eder.

Wernicke afazisi konuşulanı ve yazılanı anlama yetisinin kaybı ile karakterizedir. Hastalar akıcı konuşabilir, ancak konuşma içeriği anlamsızdır; hastalar söylemeleri gereken kelimelere anlamsal olarak yakın sözcükler kullanabilir (semantik parafazi) veya telaffuzu çok benzer olan kelimeler kullanabilir (literal parafazi). Eşlik eden parezi olmadığı için hastalar yanlışlıkla psikiyatrik bozukluk tanısı alabilirler.



Şekil 107-4 Nörodejeneratif hastalığı ve konstrüksiyonel apraksisi olan bir hastanın küp çizimi.

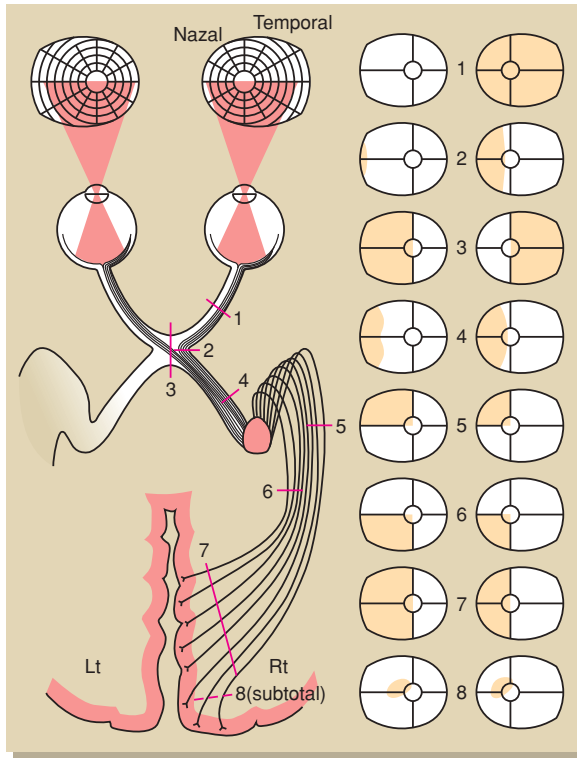
Kondüksiyon afazisi anlamının ve akıcı konuşmanın korunup, tekrarlamının bozulması ile karakterizedir. Broca ve Wernicke alanlarını bağlayan arkuat fasikülün lezyonlarında görülür. Global afazi, frontal lobun geniş lezyonlarında görülür. Dil fonksiyonlarının tamamı bozulur. Konuşma alanlarının nondominant hemisferdeki analog lezyonlarında dispropodi meydana gelir. Örneğin, nondominant hemisferdeki Broca alanının analogu olan inferior frontal lob lezyonunda, konuşmanın doğal ritmi bozulur ve monoton sesle konuşma meydana gelir.

Dizartride ise dil fonksiyonu korunur (hastanın cümle yazabilmesi ile doğrulanabilir), ancak artikülasyon bozulur. Serebral korteksten bulber kaslara kadar herhangi bir lezyonda dizartri gelişebilir.

Agnozi ve Apraksi

Agnozi, sensöriyel fonksiyonlarda bozukluk olmamasına rağmen spesifik bir duysal uyarıyı tanıyamama ile karakterizedir. Örneğin, vizüel agnozide görme keskinliği normal olmasına rağmen hastalar görsel uyarıyı tanıyamaz. Diğer agnozi sendromları arasında, sesleri tanıyamama (işitsel agnozi), renkleri tanıyamama (renk agnozi) veya bildik yüzleri tanıyamama (prosopagnozi) bulunur. Agnozi genellikle oksipito-temporal bölge lezyonlarında ortaya çıkar.

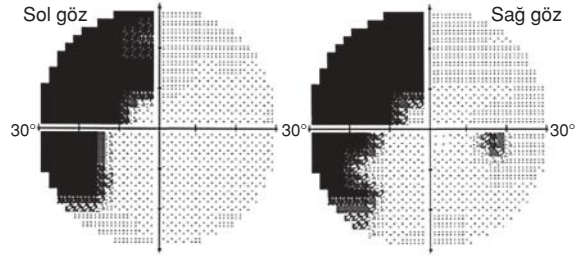
Apraksi, bir motor planlama bozukluğudur ve hareketi gerçekleştirmek için gereken sensörimotor fonksiyonların korunmuş olmasına rağmen öğrenilmiş motor görevlerin yapılamaması ile karakterizedir (Şekil 107-4). Dominant inferior parietal lob lezyonlarında meydana gelir. Apraksiyi değerlendirmek için kullanılan en basit test yöntemi, hastanın



Şekil 112-2 Görme yollarında hasara bağlı gelişen görme alanı defektleri. 1, Optik sinir: unilateral amarozis. 2, Lateral optik kiazma: kabaca birbiriyle aynı olmayan, inkomplet (kontralateral) homonim hemianopsi. 3, Santral optik kiazma: bitemporal hemianopsi. 4, Optik traktus: birbiriyle aynı olmayan, inkomplet homonim hemianopsi. 5, Optik radyasyonun temporal (Meyer) lifleri: birbiriyle eş olan kısmı ya da tam (kontralateral) homonim superior kuadranopsi. 6, Optik radyasyonun pariyetal (superior) lifleri: birbiriyle eş olan kısmı ya da tam (kontralateral) homonim inferior kuadranopsi. 7, Pariyeto-okspital optik radyasyonun tam tutuluşu: Foveanın psikofiziksel kayması ile birlikte santral görmeyi korunduğu (maküler korunma), tam ve birbiriyle eş homonim hemianopsi. 8, Görme korteksinin kısmi hasarı: Akut dönemde santral görmeyi de genellikle etkileyen, birbiriyle eş, homonim Skotomlar. (Baloh RW: Neuro-ophthalmology. Editörler: Goldman L, Bennett JC. Cecil Textbook of medicine, 21 ed, Philadelphia, 1998, WB Saunders, s. 2236'den alınmıştır).

daralması okülomotor (üçüncü kraniyal) sinirin parasempatik lifleri, genişlemesi ise sempatik lifleri sayesinde olur. Bu iki sistem arasındaki dengenin bozulması anizokoriye (pupilla boyutlarının farklı olması) neden olur. Pupillalar hem yarı karanlıkta, hem de aydınlıkta muayene edilmelidir. Eğer anizokori karanlıktan aydınlığa geçildiğinde artıyorsa lezyonun parasempatik sistem ile ilişkili olması daha muhtemeldir. *Fizyolojik anizokori* pupillaların ortamdaki ışık miktarından bağımsız olarak değişmeyen asimetrisidir ki, bu toplumda yaklaşık %20 oranında görülmektedir.

Bir göze ışık tutulduğunda her iki pupillanın daralması gereklidir ve her iki gözde direkt ve indirekt ışık cevapları not edilmelidir. Bu, en iyi sallanan fener (swinging light) testi ile değerlendirilebilir. Bu test, ışığın bir gözden diğerine hızla hareket ettirilmesiyle bakılır. Işık bir göze geldiğinde iki gözde de eş zamanlı daralma olmalıdır. Eğer ışık bir göze karşı



Şekil 112-3 Birbiriyle eş olmayan homonim hemianopsiyi gösteren Humphrey görme alanı.

tarafından kaydırıldığında pupillada genişleme oluyorsa, aynı gözün optik sinirinde bir hasardan şüphelenilmelidir. Bu duruma afferent pupilla defekti adı verilir. Akomodasyon cevabı hastadan önce uzağa bakması istenip ardından hekimin 30 cm mesafedeki parmağına bakması istenerek değerlendirilir. Pupillalar simetrik ve hızlı şekilde daralmalıdır. *Argyll-Robertson pupillası* akomodasyon cevabı korunmuş ancak ışık yanıtı olmayan, küçük, irregüler pupilladır. Nörosifiliz, diyabetes mellitus ve diğer hastalıklarla ilişkilidir. Bu ışık-yakın *disosiyasyonu*, vertikal bakış bozukluğu, göz kapağı retraksiyonu ve konverjans retraksiyon nistagmusu (Parinaud Sendromu) ile ilişkili rostral dorsal mezensefalon lezyonlarında da ortaya çıkabilir. Bu klinik bulguların nadir birlikteliğine sıklıkla pineal bez lezyonu olan hastalarda rastlanmaktadır.

Pitoz varlığı not edilmelidir. Pitoz ile birlikte geniş, reaktif olmayan pupilla, parasempatik innervasyonu bozan okülomotor sinir lezyonuna (üçüncü kraniyal sinir felci) işaret eder. Eşlik eden medial rektus, inferior rektus ve inferior oblik kasların paretisi gözün aşağı ve dışa (inferolateral) kaymasına ve hastada sübjektif bir diplopi yakınmasına neden olur. Üçüncü kraniyal sinir felcinin sık görülen nedenleri arasında posterior kommunikan arter anevrizması, transtentoriyel herniasyon, veya genellikle diyabet ya da vaskülit zemininde gelişen iskemi yer alır. İskemi nedeniyle gelişen üçüncü kraniyal sinir felcinde okülomotor ve göz kapağı levator kaslarının tam felci olmasına rağmen genellikle pupilla korunmuştur. Akut, ağırlı üçüncü sinir felci aciliyet ile değerlendirilmeli ve intrakraniyal anevrizma açısından tetkik edilmelidir.

Küçük, zayıf reaktif pupilla ile birlikte olan pitoz *Horner sendromu* olarak bilinir ve pupillaya giden sempatik liflerin hipotalamustan başlayıp, beyin sapı, süperior sempatik ganglion, assenden sempatik zinciri içeren ve orbitaya kadar olan seyri boyunca herhangi bir yerde hasarlanması neticesinde oluşur. Sempatik liflerin hasarına bağlı olarak tek taraflı terleme kaybı tabloya eşlik edebilir. Horner sendromu apikal akciğer tümörünün (Pancoast) ilk bulgusu olabilir ya da karotid arteri etkileyen hastalıklarda da ortaya çıkabilir.

Tonik (Adie) pupillerin ışık yanıtı yavaş ve inkomplettir. Bu genellikle muayene sırasında saptanan tesadüfi bir bulgudur, ancak arefeksi ile de ilişkili olabilir (Holmes-Adie sendromu). Akomodasyon cevabı korunmuştur. Bu bozukluğun parasempatik denervasyonun bir neticesi olduğu ileri sürülmüştür. *Hippus*, pupilla boyutunun senkron osilasyonu ile ilişkili pupiller huzursuzluktur ve normal bir durum olarak kabul edilir.



iletimi hava iletiminden daha uzun sürerse iletim tipi işitme kaybından söz edilir. Weber testi hastanın iki kulağındaki kemik iletimini karşılaştırmaya yarar. Diyapozon başın ön kesiminde orta hatta konulur ve hastaya sesi hangi tarafta duyduğu sorulur. Normal bireyler sesi orta hatta duyarken, tek taraflı iletim tipi işitme kaybı olan hastalar sesi etkilenmiş tarafta, ve tek taraflı sensorinöral tipte işitme kaybı olan hastalar ise sesi etkilenmiş kulağın karşı tarafında duyarlar. Otoskopik muayene iletim tipi işitme kaybının bir nedeni olabilen sıkışmış serumenin saptanmasını sağlar.

İşitme Kaybı Nedenleri

İlerleyen yaşla ilişkili bilateral işitme kaybı *presbiakuzi* olarak adlandırılır. Presbiakuzi başlı başına bir hastalık olmayıp yaşlanmanın işitme sistemi üzerine olan etkileri neticesinde ortaya çıkmaktadır. Her ne kadar yaşlanmanın etkileri duysal sinirler ve kohlear nöronlar üzerinde daha belirgin olsa da, presbiakuzi iletim ve santral bozukluklar ile de ilişkili olabilir. Neticede yüksek frekanslı seslerde erken dönemde kayıp gelişir.

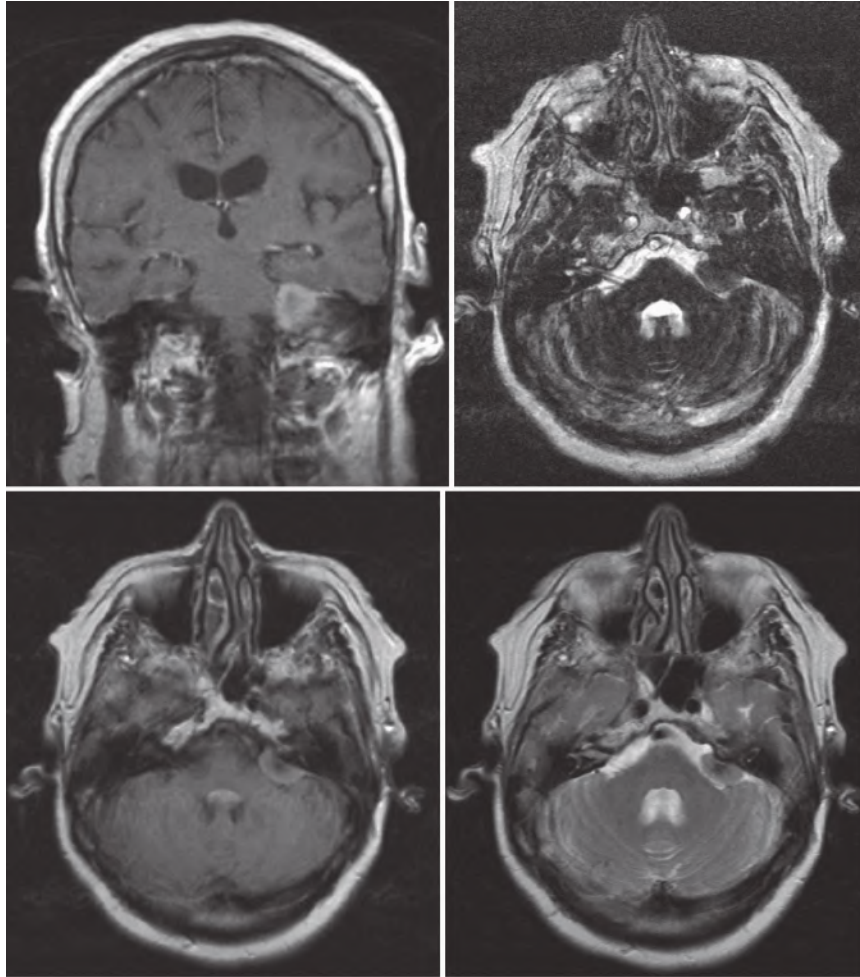
Otoskleroz, kemiksi labirentin bir hastalığı olup, stapez kasının hareket kaybı ve iletim tipi işitme kaybı ile sonuçlanır.

Klinik olarak otosklerozu olan hastaların %70'i 11 ile 30 yaşları arasında işitme kaybından yakınır. Hastaların yaklaşık %50'sinde aile hikayesi vardır. Stapedektomi, stapezin protez ile değiştirilmesi işlemidir ve iletim tipi işitme kaybının düzeltilmesinde etkilidir.

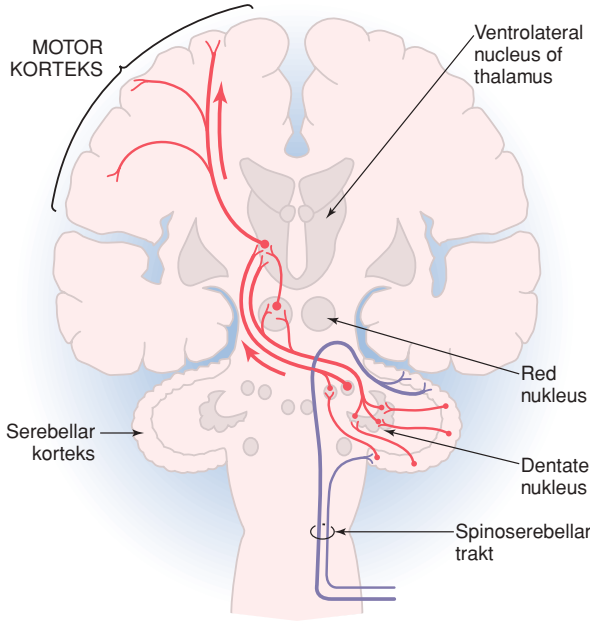
Vestibüler schwannoma gibi bir serebellopontin köşe lezyonu genellikle yavaş ilerleyen tek taraflı işitme kaybına yol açar (Tablo 112-2). Belirtiler sinirin kanalın darlıklarında sıkışması neticesinde gelişir (Şekil 112-9). Vestibüler schwannomalar ile ilişkili en sık görülen belirtiler yavaş ilerleyen işitme kaybı ve kohlear sinirin basıya uğramasının neden

TABLO 112-2 AKUT TEK TARAFLI SENSORİNÖRAL İŞİTME KAYBININ NEDENLERİ

KOHLEAR	RETROKOHLEAR
İdiyopatik (%85)	Demyelinizasyon
Travma	Vestibüler schwannoma (genellikle tedricen başlar)
Meniere hastalığı	İnme
Lyme hastalığı	
Sifiliz	
Otoimmün hastalıklar	



Şekil 112-9 Schwannoma ile uyumlu olan sol serebellopontin açığı tümörünü gösteren beyin manyetik rezonans görüntülemesinin koronal ve aksiyal görüntüleri.



Şekil 114-3 Kortikoserebellar döngü. Ana serebellar girdi spinoserebellar traktustandır. Çıktı mezensefalon ve talamus üzerinden motor kortekse.

korteks aktivitesini düzenleyen efferent projeksiyonlar aracılığıyla motor kontrolün ince ayarını yapmak üzere planlı hareketleri entegre eder. Serebellar bulgulara sebep olan bozukluklar serebellar fonksiyonun direkt olarak bozulmasından veya serebellumun afferent ve efferent yollarındaki bozukluktan kaynaklanabilir. Serebellar bozukluklar, motor hareketlerin monitorize edilmesinde ve düzenlenmesindeki zorluğu yansıtan bulgularla sonuçlanır. Göz hareket anormallikleri oküler fiksasyonda kare dalga jerkleri, jerk şeklinde yavaş takip hareketlerini, hipometrik ve hipermetrik noktadan-noktaya sakkadları ve nistagmusu içerir. Karakteristik bir konuşma paterni olan tarayıcı dizartri, konuşma hacminin ve hızının anormal bir düzenlenmesini yansıtır. Konuşma vurgusu da etkilenir. İstemli hareketler düzensiz ve koordinasyonsuz olup amplitüd, hız ve ritimlerinde düzensizlikler vardır. Sürekli postürle bir tremor gelişebilir ve uzun süreli tutmayla (veya kuvvet artışıyla) amplitüde artış meydana gelebilir. Yönlendirilmiş hareketlerde, ekstremitenin parmak-burun veya diz-topuk testi gibi istemli hareketlerde düzensiz bir şekilde yerleştirilmesi (yani dismetri) vardır. İntensiyonel tremor (hedefe yaklaşırken amplitüdü artan tremor) serebellar disfonksiyon için karakteristiktir. Hastalarda, muayene eden kişi bir ekstremiteye doğru bastırıp hastadan ekstremitesini sabit tutmasını istediği zaman bastırıp rebound ile kas kontraksiyonlarını düzenlemede zorluklar olabilir.

PERİFERİK MOTOR SİSTEM DİSFONKSİYONU BULGULARI

Periferik motor sistemini etkileyen bozukluklar motor ünit hastalığını yansıtır: ön boynuz hücresi, periferik sinir, nöromusküler bileşke ve kaslar. Bunların her birinde güçsüzlük, kas atrofisi, hipotoni, hiporefleksi, fasikülasyonlar ve fibrilasyonlar görülebilir. Ön boynuz hücresi hastalıkları, şiddetli atrofi ve belirgin fasikülasyonlarla birlikte saf motor bozukluğa sebep olur. Paradoks olarak, ön boynuz hücresi hastalığının en sık rastlanan sebebi olan amiotrofik lateral skleroz hem üst hem de alt motor nöron sendromu ile birlikte: hastalarda güçsüzlük, spastisite

ile birlikte kas erimesi ve artmış kas germe refleksleri vardır. Motor nöron spinal korddan bir sinir kökü aracılığıyla çıkar, ekstremitelerde birden çok kök kombine olarak bir pleksus oluşturur ve daha sonra bireysel periferik sinirler spesifik kasları innerve eder. Sinir köklerinin, pleksusların ve periferik sinirlerin lezyonları çoğunlukla spesifik köklerle, pleksuslarla veya sinirlerle innerve edilen bölgelerde güçsüzlük ve sensoriyel semptomlarla ilişkilidir. Kas germe refleksleri azalmış veya kaybolmuştur. Güçsüzlüğün, sensoriyel ve refleks bulguların dağılımı doğru lokalizasyonun belirlenmesine yardımcı olur. Periferik sinir bozuklukları karpal tünel sendromunda median sinirin etkilenmesi gibi tekli sinirleri veya diyabetik polinöropati olduğu gibi birden çok siniri etkileyebilir. İlk durumda kombine motor ve sensoriyel bulgular kural iken ikinci durumda bazen pür motor nöropatiler meydana gelir. Polinöropati genellikle distalde hakim olan motor ve sensoriyel bulguların altta yatan etiyolojiye bağlı olarak değişen şekilde yavaş veya hızlı bir şekilde artış göstermesi ile ilişkilidir.

Nöromusküler bileşke bozuklukları, dalgalı bir seyir gösteren güçsüzlük ve yorulma ile karakterizedir. Kas germe reflekslerinin azalmış veya kaybolmuş olduğu Lambert-Eaton sendromu istisna olmak üzere tonus ve refleksler genellikle etkilenmemiştir. Kas kitlesi ve duyarlar korunmuştur. Muayenede, kas gücünün istirahatten sonra geri dönmesiyle karakterize yorulabilir bir güçsüzlük sergilenebilir. Nazal bir konuşma paterni, çeşitli göz hareket anormallikleri, ptozis ve boyun güçsüzlüğü ile bulbar semptom ve bulgular belirgin olabilir.

Kas hastalıkları klasik olarak, ekstremitelerde proksimalde daha belirgin güçsüzlüğe neden olur. Ancak bunun distal güçsüzlüğün baskın olduğu inklüzyon cisimciği myoziti ve myotonik distrofi gibi istisnaları vardır. Kas hastalıkları, özellikle de toksik veya inflamatuvar durumlar myalji ve kas palpasyonunda hassasiyet ile ilişkili olabilir. Kas germe refleksleri normal veya hafif zayıflamıştır. Duyu korunmuştur.

PİRAMİDAL TRAKTÜS BOZUKLUKLARININ AYIRICI TANISI

Sinir sistemini etkileyen her türlü hastalık piramidal traktüs disfonksiyonuna sebep olabilir. İnme, tümör, infeksiyon, travma, inflamatuvar ve demyelinizan hastalıklara bağlı yapısal lezyonlar altta yatan hastalık prosesine ve motor-olmayan sistemlerin değişken tutulumuna bağlı olarak farklı seyirlerde piramidal traktüs disfonksiyonuna sebep olabilir. Bu bozukluklar başka bir yerde tartışılacaktır.

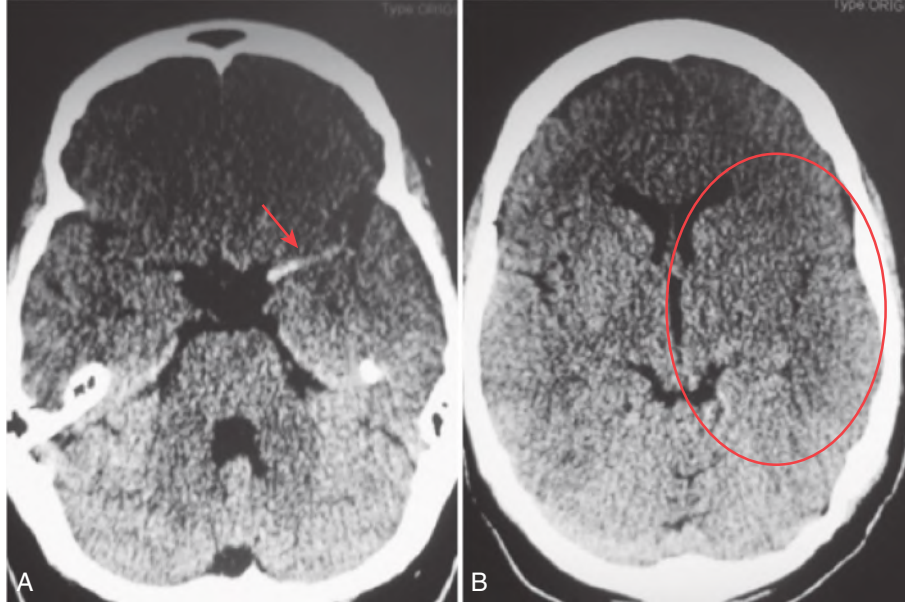
Hereditör spastik paraparezi (HSP), klinik olarak spastik paraparezi ile belirti veren ilerleyici piramidal traktüs disfonksiyonuna sebep olan nadir ve heterojen kas kalıtsal bozukluklar grubudur.

PERİFERİK MOTOR SİSTEM BOZUKLUKLARININ AYIRICI TANISI

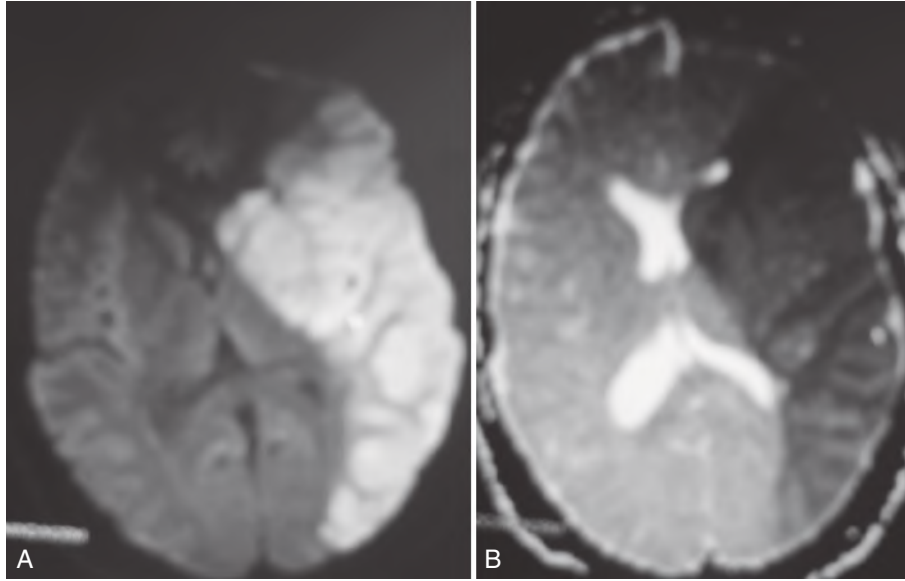
Piramidal traktüs disfonksiyonuna benzer şekilde direkt tümör tutulumundan, infeksiyondan, travmadan ve inflamatuvar ve demyelinizasyon proseslerden kaynaklanan lezyonların hepsi periferik motor sistemi etkileyebilir. Ayrıca, spesifik kalıtsal ve kazanılmış dejeneratif bozukluklar da periferik motor sistemi etkileyebilir (Bölüm 121, 122 ve 123).

HAREKET BOZUKLUKLARI

Hareket bozuklukları bazal ganglion disfonksiyonu ile ilişkili heterojen bir hastalık grubudur. Hareket bozuklukları, hareket



Şekil 116-4 Bilgisayarlı tomografide, erken dönem serebral infarkt bulguları. **A**, Hiperdens orta serebral arter bulgusu, ve **B**, sol kaudat ve lentiform nükleusda dansite azalması, insüler şeritlenme kaybı ve sulkal silinme.



Şekil 116-5 Şekil 116-4 teki hastanın beyin manyetik rezonans görüntülemesi. **A**, Diffüzyon ağırlıklı görüntülemelerde sol orta serebral arter sulama alanında parlak sinyal. **B**, Apparent Diffusion Coefficient (ADC) sekansında, akut evre infarktı destekleyecek, aynı alanda karanlık-siyah sinyal.

dır. Akut evrede trombolitik tedavi uygulama kararı verirken hangi hastada infarkt gelişmeden semptomların gerileyeceği (GİA geçiren hastalar) ve yine kimlerde tamamlanmış inme izleneceği bilinemez. Geçici iskemik atak veya inme geçiren hastalarda sekonder koruma stratejileri çok hızlıca geliştirilmelidir. Tedavinin seçiminde iskemiyin süresinden serebral iskemiyin kaynağının tespit edilmesi çok önemlidir. Serebral iskemiden başka bazı hastalıklar da yanlışlıkla inme veya geçici iskemik atak olarak da isimlendirilebilmektedir. Acil servise başvuran inme tanısı alan hastaların yaklaşık %20 sinde inmeyi taklit edebilecek durumlar olan; epileptik nöbet, migren, sistemik enfeksiyon, beyin tümörü, toksik metabolik ensefalopati

tespit edilmiştir. Diğer tanı karmaşasına neden olan durumlar Tablo 116-4 de listelenmiştir.

Geçirilmiş serebral enfarkt veya hemoraji öyküsü olan hastalarda yeni gelişen metabolik bozukluklar, enfeksiyonlar mevcut nörolojik bulguların kötüleşmesine neden olabilir. Hipoglisemi, hiponatremi, üriner sistem enfeksiyonu, pnömöni, psikotropik ilaç kullanımını sırasında bu kötüleşmeler gözlenebilir. Altta yatan nedenin tedavisi ile hasta saatler veya günler içinde eski durumuna döner. Nörolojik kötüleşmeye neden olabilecek metabolik veya enfeksiyöz nedenler geçirilmiş beyin hasarlanması olan hastalarda yeni inme tanısı konmadan önce dışlanmalıdır. Ayrıca geçirilmiş inme öyküsü

Kafatasının rijit yapısı nedeniyle hem histolojik olarak benign hem de malign tümörler, küçük olsalar bile semptomlara neden olabilir.

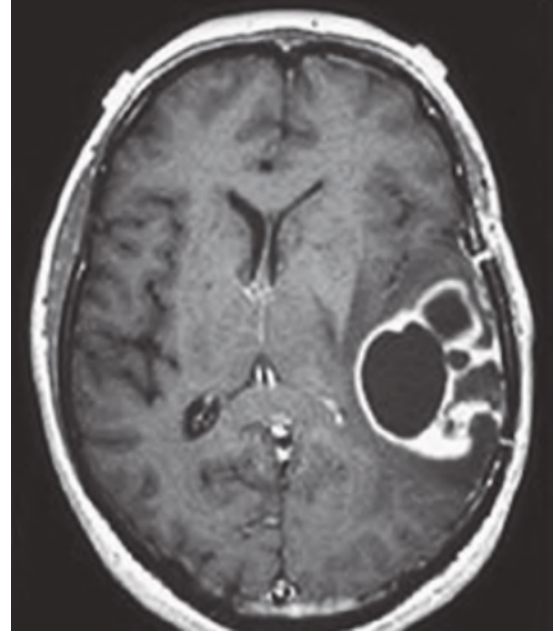
Düşük evre primer beyin tümörlerinin neden olduğu semptomlar yavaşça ilerleme eğilimindeyken, orta evre ve yüksek evre histolojide olanlar akut veya subakuttur (haftalar ve aylar içinde). Bunun istisnası, düşük evreli epileptik nöbetli gliomanın klinik görünümüdür. Metastatik tümörler genellikle subakut olarak görünür ancak tümör içinde hemoraji olduğunda akut olarak da görünebilir. Metastatik beyin tümörleri içine hemoraji en sık renal hücre, melanom, akciğer ve koryo-karsinomlarda görülür.

Klinik semptom ve bulgular tümörün konumuna bağlıdır. Beyin tümörü olan pediatrik hastaların çoğunda tümör, posterior fossada ortaya çıkar ve diplopi, ataksi, disfaji veya bulantı/kusma ile sonuçlanabilir. Yetişkinlerde görülen beyin tümörlerinin çoğu serebral hemisferlerde ortaya çıkar, etkilenen veya tutulan supratentoriyal yapılara göre semptom ve bulgular sergiler: tek taraflı ekstremita kas gücü kaybı, afazi ve hafıza kaybı yaygındır. İki konumdaki tümörlerde de artan intrakraniyal basınç veya beyin zarı irritasyonu nedeniyle genel semptomlar görülebilir. Hastaların üçte ikisinde belirti olarak baş ağrısı görülür. Bu baş ağrısına özgü herhangi bir karakteristik özellik yoktur ancak yeni veya farklı denebilecek bir baş ağrısı paterni yararlı klinik ipuçları arasında yer almaktadır: Bu ipucu da söz konusu baş ağrısının gittikçe kötüleşen ve gece veya yeni uyanıldığında meydana gelen bir baş ağrısı olmasıdır. Supratentoriyal tümörü olan hastalarda ağrı, tümörün yan kısmında lokalleşirken, infratentoriyal tümörü olan hastalar ağrıyla genellikle retroorbital, retroauriküler veya oksipital bölgede tarif etmektedir. Diğer genel belirtiler ruh halinde ya da kişilikte değişiklikler, iştahta azalma ve bulantı olarak sayılabilir. Posterior fossa tümörleri bulunan çocuklarda projektıl kusma yaygındır, erişkinlerde ise nadir görülür. Menenjiomlar genellikle yavaş büyür; ayrıca ilgisiz nörolojik semptomların değerlendirilmesi sırasında tesadüfen bulunabilirler. Nöbetler, düşük evre gliomaların sık görülen belirtilerindendir. Diğer glioma hastalarının büyük kısmında, genellikle tümör ilerlemesiyle ilişkili olarak hastalık sırasında nöbetler oluşabilir.

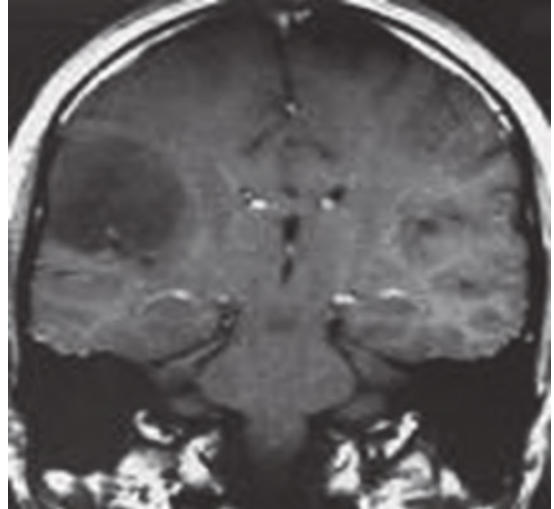
TEŞHİS/AYIRICI

Beyin tümörü olduğundan şüphelenilen tüm hastalara kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) beyin taraması yapılmalıdır. MRG yoksa veya kalp pili ya da başka bir durum nedeniyle kontrendike ise, bilgisayarlı beyin tomografisi (BT) uygulanmalıdır. Beyin MRG, temporal ve posterior fossa görüntülemesinde daha faydalı olduğundan ve her tür tümörün parankimal yaygınlığını belirlemekte daha hassas olduğundan tercih edilir. Buna ek olarak, diffüzyon, perfüzyon ve spektroskopik gibi gelişmiş sekanslar, görüntüleme işleminin tanısal doğruluğuna katkıda bulunur. Hasar görmüş kan-beyin bariyerinden damar içi sıvının sızmasından kaynaklanan vazojenik ödem her tür beyin tümörüne eşlik edebilir ve MRG ile kolayca görülebilir.

Yüksek evre gliomalar genellikle ödemle çevrili, düzensiz şekilli kontrast tutan kitleler olarak görünür. Merkezi nekroz, bir glioblastom karakteristiğidir (Şek. 119-1). Anaplastik gliomalar, daha az görülen tümör nekrozları hariç benzer şekilde görünür. İstisnalar olmakla birlikte, düşük evre gliomaların çoğu intravenöz kontrast enjeksiyonundan sonra kontrast



Şekil 119-1 Kontrastlı T1 ağırlıklı MRG, sol temporal lobda merkezi nekroz ile düzensiz kontrast tutulumu göstermektedir. Orta hat yapılarına yakın vazojenik ödem ve kitle etkisi vardır.



Şekil 119-2 Düşük evreli astrositomda kontrast enjeksiyonundan sonra yapılan koronal T-ağırlıklı MRG de düşük atenuasyon izlenmekte ve kontrast tutulumu görülmemektedir. Bu da düşük evreli gliomanın tipik bir özelliğidir.

tutulumu göstermez (Şek. 119-2). Menenjiomlar genellikle ekstra-aksiyal boşluktan kaynaklanan düzgün sınırlı ve homojen bir gelişim gösterir ve komşu beyin dokusunu da sıkıştırabilir. PMSSL'lar genellikle beyaz cevher içinde birden çok kontrast tutan lezyonlar olarak görülür ama bazı ender durumlarda kontrast tutulumu izlenmez.

Beyin metastazları genellikle beynin gri-beyaz cevher birleşme yerinde bulunur ve homojen kontrastlanma veya nekrotik merkezi çevreleyen periferik kontrastlanma gösterir. Tek başınayken, bir beyin metastazı diğer neoplazm veya neoplastik olmayan lezyonlardan kesin şekilde ayırt edilemez. Medulloblastomlar, tespit edildikleri anda genellikle büyük olurlar ve dördüncü ventrikülün içinde ya da üstünde homojen

TABLO 121-2 NÖROMUSKÜLER HASTALIKLARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

KLİNİK ÖZELLİK	ÖN BOYNUZ HÜCRESİ	PERİFERİK SİNİR	NÖROMUSKÜLER KAVŞAK	KAS
GÜÇSÜZLÜĞÜN DAĞILIMI	Asimetrik ekstremitte veya bulbar	Simetrik genellikle dista	Ekstraoküler bulbar, proksimal ekstremitte	Simetrik, proksimal ekstremitte
ATROFİ	Belirgin ve erken	İlımlı, distal	Yok (veya çok geç)	Erken dönem hafif; geç dönem belirgin
DUYUSAL TUTULUM	Yok	Dizestesi, duyu kaybı	Yok	Yok
REFLEKSLER	Değişken (üst motor nöron tutulum derecesine bağlı olarak)	Güçsüzlükle orantısız azalmış	Miyastenia Gravis'te norma Lambert-Eaton'da baskılanmış	Güçsüzlükle orantılı azalmış
KARAKTERİSTİK ÖZELLİK	Fasikülasyonlar, kramplar	Kombine duysal ve motor anormallikler	Yorulma	Genellikle ağrısız

MOTOR NÖRON HASTALIKLARI (ÖN BOYNUZ HÜCRESİ)**Amiyotrofik Lateral Skleroz****Tanım ve Epidemiyoloji**

En yaygın *edinilmiş* motor nöron hastalığı olan amiyotrofik lateral skleroz (ALS) ilerleyici, ölümcül bir hastalıktır. İnsidansı yaklaşık 2/100.000'dir ve hafif bir erkek üstünlüğü vardır. Hastalık yetişkinlik döneminde herhangi bir zamanda ortaya çıkabilmesine rağmen pik başlangıç yaşı altıncı dekattadır. Epidemiyolojik çalışmalar ALS için risk faktörleri olarak, insektisitlere maruz kalmak, sigara içiciliği, üniversite spor takımında olma ve Körfez Savaşında askerlik hizmetine katılmayı suçlamıştır. Vakaların %95'i "sporadik" ve %5'i otozomal dominant hastalıkla (ailesel ALS [FALS]) ilişkili olmakla beraber ALS'un nedeni büyük ölçüde bilinmemektedir. FALS, sporadik ALS'dan klinik ve patolojik olarak ayırt edilemeyen yetişkin başlangıçlı bir hastalıktır. FALS, C9orf72, SOD1, TARDBP, FUS, ANG, ALS2, SETX ve VAPB genleri dâhil olmak üzere birçok gendeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. C9orf72'deki mutasyonlar da ALS'ye neden olabilmektedir.

Patoloji

ALS, motor korteksin beşinci tabakasından köken alan ve piramidal sistem yoluyla aşağıya inen kortikal motor nöronların dejenerasyonundan (üst motor nöron belirti ve bulgularına neden olan) ve spinal korddaki ön boynuz hücrelerinin ve onların bulbar kasları innerve eden beyin sapı homologlarının dejenerasyonundan (alt motor nöron belirti ve bulgularına neden olan) kaynaklanmaktadır (Tablo 121-3).

Klinik Prezantasyon

Üst motor nöron dejenerasyonu ile ilişkili klinik semptomlar, el becerisi kaybı, yavaşlamış hareketler, kas güçsüzlüğü, stiffness ve emosyonel labilitedir. Nörolojik muayenede üst motor nöron lezyonunu doğrulayan belirtiler, patolojik refleks artışı, spastisite ve ektansör plantar yanıtıdır (Babinski bulgusu). Ön boynuz dejenerasyonunun neden olduğu alt motor nöron belirtileri, güçsüzlük, kas atrofisi, fasikülasyon ve kramplardır. İlişkili kas atrofisi veya kas güçsüzlüğü yokluğunda, fasikülasyonlar genellikle iyi huyludur ve uyku yoksunluğu, stres ve aşırı kafein alımı ile artış gösterebilmektedir. ALS hastalarında kas güçsüzlüğü genellikle distalden asimetrik olarak başlamaktadır ve monoparezi, hemiparezi, paraparezi veya quadriparezi

TABLO 121-3 AMİYOTROFİK LATERAL SKLERÖZ İLE İLİŞKİLİ SEMPTOM VE BELİRTİLER

SEMPTOMLAR	BELİRTİLER
ÜST MOTOR NÖRON DEJENERASYONU	
El becerisi kaybı	Patolojik refleks artışı
Yavaşlamış hareketler	Babinski bulgusu
Güçsüzlük	Hoffman's bulgusu
Sertlik	Çene refleksi
Pseudobulber etki	Spastisite
LALT MOTOR NÖRON DEJENERASYONU	
Güçsüzlük	Kas atrofisi
Fasikülasyonlar	Elektromiyografide fibrilasyon potansiyelleri
Kramplar	Kas biyopsisinde nörojenik atrofi

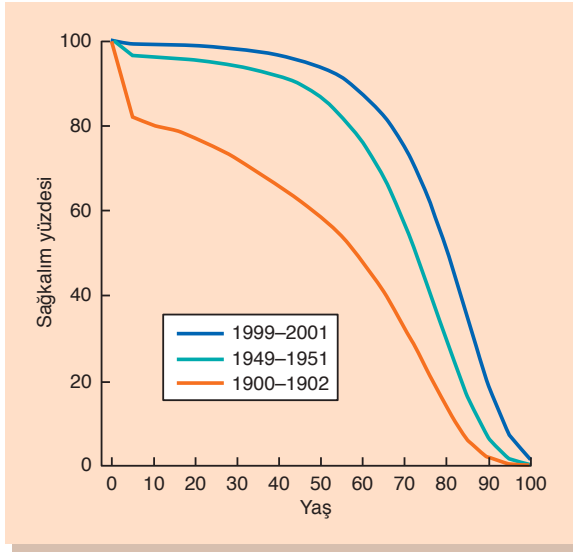
olarak ortaya çıkabilmektedir. Yutmada, konuşmada, yüz ve dil hareketlerinde bozulmaya neden olarak başlangıçta bulbar bölgeyle de sınırlı olabilmektedir. Belirsiz nedenlerden dolayı, hastalığın çok geç evrelerine kadar oküler motilite korunmaktadır. Hastalığın gidişatı boyunca bağırsak ve mesane fonksiyonları ve duyu korunmuştur. Beyinsapını innerve eden kortikobulbar projeksiyonların dejenerasyonu, gülme ve/veya ağlamayı kontrol etme zorluğuna neden olan pseudobulber etkiye yol açabilmektedir. ALS hastalarının %50 kadarı, yürütücü işlev bozukluğu, zayıf içgörü, kişilik değişiklikleri (disinhibisyon, dürtüsellik ve apati), anormal yeme alışkanlıkları, kötü hijyen ve lisan bozukluğu ile karakterize frontotemporal demansın bileşenlerine de sahip olabilmektedir.

Tanı ve Ayırıcı Tanı

ALS tanısı, olası diğer nedenlerin çeşitli nöro görüntüleme, laboratuvar ve elektrodagnostik incelemelerle ekarte edilmesi ile konan "dışlama tanılardan" biridir. Örneğin, tümörler veya servikal spondiloz nedeniyle servikal spinal kordun veya servikomedüller bileşkenin kompresyonu, ALS'a çok benzer şekilde üst ekstremitelerde güçsüzlük, atrofi ve fasikülasyon ve alt ekstremitelerde spastisite oluşturabilmektedir.

Tedavi

Sağlık hizmetlerini en iyi hale getirmek (Seviye B) ve sağ kalımı uzatmak (Seviye B) için ALS hastalarında uzmanlaşmış multidisipliner klinik yaklaşım dikkate alınmalıdır. Hâlihazırda ALS için ABD Gıda ve İlaç Dairesinin (FDA) onayladığı tek tedavi, klinik çalışmalarda sağkalımı 2 ila 3 ay uzatan günde iki kere 50 mg riluzole'dür (Seviye A). Bu ilacın olası etkinliği



Şekil 124-2 Yaşa göre sağkalım yüzdeleri. Ölümler 1900-1902 arası eyalet kayıtlarından, 1949-1951 ve 1999-2001 araları ise ulusal kayıtlardan elde edildi. Arias E, Curtin LR, Wei R, et al: U.S. decennial life tables for 1999-2001, United States life tables, Natl Vital Stat Rep 57:1-10, 2008'den alınmıştır

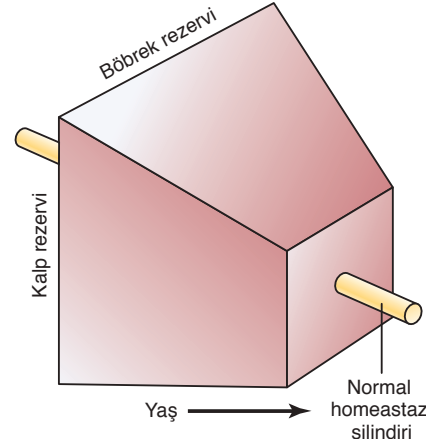
göstermektedir. Şöyle ki, 1900 yılında grafik neredeyse lineer iken 1990'larda dikdörtgen şeklini almış ve mortalitenin büyük bir kısmı ileri yaşlara sıkışmıştır (Şekil 124-2). Bu dönem içindeki doğum sonrası yaşam beklentisi 47 yıldan 77 yıla çıkmış olsa da yaklaşık tüm doğum takiplerinin %10'u kadarının 95 yaşına kadar eriştiğini ve en uzun süre yaşayan insanların yaşı olarak tarif edilen maksimum yaşam süresi belirgin olarak sabit kalmıştır.

YAŞLANMANIN BİYOLOJİSİ

Maksimum yaşam süresinin görece statik doğası insan bedeninin hücre, doku ve organ seviyesinde yaşlanma stresi ile baş etmedeki sınırlarına işaret etmektedir. Tüm hücre tiplerinde ve organ sistemlerinin fonksiyonunda yaşlanmayla ilişkili belli değişiklikler olur. Doku ve organ fonksiyonlarındaki değişkenlik azalır, kalp hızında veya hormon salınımındaki değişkenlik azalması gibi. Ayrıca organ sistemleri zamanla fonksiyonlarında tahmin edilebilir azalma gösterirler. Bu değişiklikler özellikle stres zamanlarında daha belirgindir ve son olarak bu sistemlerin reaksiyonu ve toparlanması daha yavaştır. Ortaya çıkan sonuç ise, normalin dışındaki dar bir aralığın ötesindeki ihtiyaçları karşılamada yetersiz kalan bir durumdur. Homeostazi sürdürme kapasitesindeki bu ilerleyici kısıtlılık, zaman geçtikçe ortaya çıkan, tüm sistemlerdeki bulunan rezervlerin sabit ve sürekli biçimde azalması olarak tasvir edilir (Şekil 124-3). Bu durumda, bireyler her hangi bir kriz olmadığı sürece normal aralıktaki fonksiyon gösterebilir ancak akut hastalık gibi stres durumu fonksiyonunu geri kazanmak ve iyileşmek için kapasitesini aşar. Bu durumda en iyi sonuç kişinin sağlık ve yeterliliğinde azalma, en kötüsü de ölümdür.

YAŞLANMA TEORİLERİ

Bilimsel araştırmalar, iki gruba ayrılabilir, yaşlanma ile ilgili teoriler sunmuştur. *Hata veya hasar teorileri*, yaşlanmanın zararlı ajanlara sürekli maruz kalma ve kişinin bu hasarı tamir



Şekil 124-3 Azalmış homeostatik rezervin klasik şematik gösterimi. (Fries J., Crapo LM: Vitality and aging: implications of regular curve. San Francisco, 1981, WH Freeman'dan alınmıştır)

etmedeki sürekli azalan kabiliyetinden kaynaklandığını öne sürer. *Program teorileri* ise organizmanın maksimal yaşının ve biyolojik yaşam süresinin belirgin olarak büyük oranda gelişimsel ve genetik faktörler tarafından belirlendiğini öne sürmektedir. Gerçekte ise biyolojik yaşlanma çok sayıda değişik olayın kompleks kombinasyonunu yansıtır.

Yaşlanma süreciyle ilgili serbest radikal teorisine göre oksidatif metabolizma, *serbest oksijen radikalleri* olarak adlandırılan protein, DNA ve lipidlerde hasar oluşturan, oldukça reaktif ara ürünleri oluşturur. Moleküler hasar sonuç olarak hücre disfonksiyonuna ve en son noktada da doku ve organ harabiyetine yol açar. İkinci bir teori ise, proteinlerde glukoz ilişkili moleküllerin birikmesinin, bunların disfonksiyonuna ve yıkımına yol açtığını belirtir. Bu, "glikozillenmiş" moleküller zamanla daha çok bollaşır ve doku ve organ seviyesinde bozulmuş fonksiyona sebep olur. Bu teorisinin savunucuları, bu fenomenin önemli kanıtı olarak diabetes mellitus hastalarında rutin olarak artan birçok kronik probleme işaret eder.

Farklı düşünce çizgileri, insan yaşamı ve yaşlanmanın genetik yapıya bağlı zamanlama mekanizmalarından kaynaklandığını ileri sürerler. Diğer teoriler, evrimsel baskıların erken erişkinlikte sağlığı ve üremeyi teşvik eden özelliklerin ileri yaşlarda sağlık ve fonksiyonun azalması rağmen geliştirmesi olarak öne sürer. Bunun yanı sıra, ileri yaşlarda ortaya çıkan negatif özelliklere karşı bazı selektif baskıların mevcut olduğu ve bunların insanları yaşlanmanın olumsuz etkilerine hassas kıldığı öne sürülmektedir. Genetikçiler, bazı meyve sinekleri ve nematod türlerinde, organizmanın yaşam süresinde anlamlı uzama yapan özel genler tespit etmişlerdir. Memelilerde benzer genetik dizilerin saptanması için çalışmalar devam etmektedir.

Telomeraz enzimi ile ilgili çalışmalar da yaşlanma teorileri arasında ilgi uyandırmıştır. Apoptoz olarak adlandırılan süreçte, hücreler daha genç hücrelerin yerlerine geçmesi için programlanmış ölüme giderler. Bu bölünme ve replasmanlar, spesifik hücre zincirine ait jenerasyon sayısı ile sınırlıdır (Hayflick fenomeni). Kromozomun sonuna lokalize olmuş tolemerler tükendikçe, hücre yaşlanır ve sonuçta hücre ölür. Telomeraz enzimi telomer kısalmasını önler ve hücrenin belirlenmiş bölünme sayısını ve dolayısıyla organizmanın ömrünü uzatır.



FASD'nin saptanması önemli olsa da, önlenmesi aslıdır. Gebelikte güvenli bir alkol tüketim seviyesi tanımlı olmadığından, öneriler gebelerin hiç alkol tüketmemesi yönündedir. Ek olarak, gebelik düşünen veya halı hazırda gebe olan kadınlar alkolün fetüs üzerindeki etkisi ile ilgili danışmanlık almalıdırlar.

Alkol Çekilmesi ve Delirium Tremens'in Medikal Tedavisi

Muhtemel alkol çekilmesi olan bir hasta için, beraberinde olabilen veya çekilme belirtilerini taklit eden durumlar (ör. enfeksiyon, travma, hepatik ensefalopati, ilaç zehirlenmesi, gastrointestinal kanama, ve metabolik bozukluklar) dışlanmalıdır. Bu yapıldıktan sonra, hasta sessiz ve korunaklı bir ortama yerleştirilmeli ve Wernicke ensefalopatisi veya Korsakoff amnestik sendromu riskini azaltmak için parenteral tiamin ve multivitamin tedavisi almalıdır.

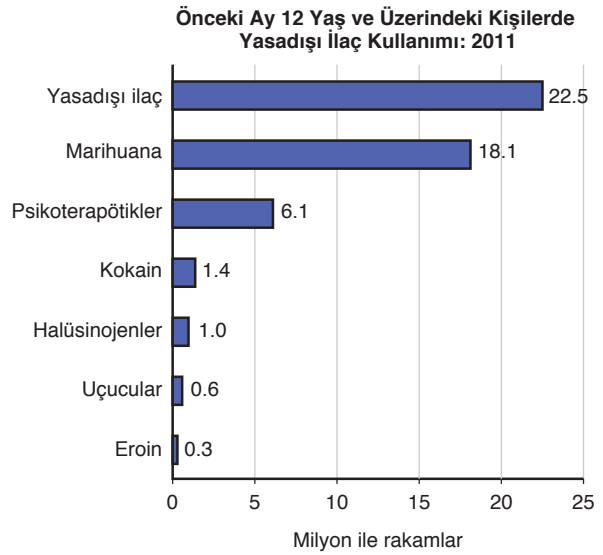
Bir çekilme ciddiyeti ölçümü olan Alkol Yoksunluğu Değerlendirme (The Revised Clinical Institute for Withdrawal Assessment for Alcohol - CIWA-Ar) ölçeği (https://umem.org/files/uploads/1104212257_CIWA-Ar.pdf adresinde ulaşılabilir), medikal olarak stabil hastalarda (ör. yoğun bakımda veya post-op olmayan) septom tetikleyen tedaviyi yönlendirmede faydalıdır. Benzodiazepinler alkol çekilmesi olan hastalarda belirtileri gerilettiği, nöbet ve DT riskini azalttığı kanıtlanmış yegâne ilaçlardır. Tipik olarak diazepam (5 ila 20 mg), klordiazepoksit (50 ila 100 mg) veya lorazepam (1 ila 2 mg) belirtiler geçene kadar her 5 ila 10 dakikada bir damar içine uygulanırlar ki bu ilaçlardan sonuncusu karaciğerde çok az metabolize olduğundan ileri siroz hastalarında tercih edilir. Bütün benzodiazepinler alkol çekilmesinin tedavisinde benzer etkinlikte gözükmüşler, fakat uzun etkili ilaçlar çekilme nöbetlerini engellemede daha etkili olabilirler ve daha nadir rebound etkisi ile ilişkilidirler. Aksine, kısa etkili ilaçlar ise daha düşük aşırı sedasyon riskine sahiptirler. Benzodiazepinlere dirençli olan hasta için intravenöz fenobarbital (belirtiler kontrol altına alınana kadar her 15 dakikada bir damar içerisine 130 ila 260 mg) verilebilir.

REÇETELİ İLAÇ SUİSTİMALİ

Ulusal İlaç Kullanımı ve Sağlık Araştırması'na göre, 12 yaş veya üzeri tahmini 6.1 milyon Amerikalı, bir önceki ay tedavi amacı dışında reçeteli psikotropik ilaç kullanmış (Şekil 126-3). Bu tahmin 12 yaş ve üzeri popülasyonun %2.4'ünü temsil etmektedir. 2011 senesinde en büyük yeni başlangıç sayısına sahip yasa dışı ilaç hint keneviri (2.6 milyon), ağrı kesicilerin tedavi dışı kullanımı (1.9 milyon) ve sakinleştiricilerin tedavi dışı kullanımı (1.2 milyon) tarafından takip edilmiş. Günümüzde Birleşik Devletlerde araç kazası yaralanmasından daha fazla insan reçeteli ilaç aşırı dozundan (ör. reçeteli ağrı kesiciler, yatıştırıcı, uyarıcılar ve sakinleştiricilerin tedavi dışı kullanımı) ölmektedir.

Sedatif ve Hipnotikler

Benzodiazepinler ve barbituratlar, tablo 126-4'de listelenmiş en sık suistimal edilen ilaçlar içerisinde başlıca sedatif-hipnotik



Şekil 126-3 İlaç Kullanımı ve Sağlık hakkındaki Ulusal Anket'e (2011) Göre Önceki Ay 12 Yaş ve Üzerindeki Kişilerde Yasadışı İlaç Kullanımı. (Madde Suistimali ve Zihinsel Sağlık Hizmetleri İdaresi: 2011 İlaç Kullanımı ve Sağlık Hakkında Ulusal Anket sonuçlarından: Ulusal Bulguların Özeti, NSDUH Serileri H-44, HHS Yayın No. (SMA) 12-4713, Rockville, Md., 2012, Madde Bağımlılığı ve Zihinsel Sağlık Hizmetleri İdaresi.)

ilaçlardır. Sedatif-hipnotik zehirlenmesi olan hasta, peltek konuşma, koordinasyon eksikliği, dengersiz yürüme, bozulmuş dikkat veya hafıza, baygınlık ve koma gibi belirtilere sahip olabilir. Zehirlenmenin psikiyatrik belirtileri uygunsuz davranış, değişken duygu durumu ve bozuk yargılama ve sosyal faaliyeti içerir. Fizik muayenede, kişide solunumsal depresyon hatta arrest, nistagmus ve artmış refleks saptanabilir. Benzodiazepinler nadiren barbituratların yaptığı kadar solunumu baskırlarsa da (ve, sonuç olarak, daha geniş güvenlik marjına sahiptirler), bu ilaçların etkileri etanol gibi diğer MSS baskılayıcılarına katkı sağlar. Kronik kullanımı fizyolojik ve psikolojik bağımlılık ile tehlike potansiyeli olan çekilme sendromuna neden olabilir.

Benzodiazepinler GABA etkisini artırarak nörotransmisyonu inhibe ederler. Kısa etkili ilaçlar (tamezepam, triazolam), orta etkili ilaçlar (alprozolam, klordiazepoksit, estazolam, lorazepam, oksazepam) ve uzun etkili ilaçlar (klorazepat, klonazepam, diazepam, flurazepam, halazepam, prazepam ve kuazepam) kullanılmaktadır. Flunitrazepam Birleşik Devletlerde kanunen olmayan ve diğer ülkelerden getirilen sık suistimal edilen bir benzodiazepindir. Tecavüz vakalarında bildirilmiştir ve kulüplerde, partilerde adölesanlar ve genç yetişkinler tarafından kullanıldığından kulüp ilacı olarak bilinmektedir.

Akut benzodiazepin aşırı dozu yaşayan kişilerde ana tehlike solunum depresyonudur. Benzodiazepinlerin yarışmalı antagonisti olan flumazenil akut aşırı dozda damardan verilebilir. Benzodiazepinlerin sedatif etkisini tersine çevirse de, flumazenil solunumsal depresyonu tamamen çeviremeyebilir

Andreoli and Carpenter's **TÜRKÇE**
CECIL ESSENTIALS OF
MEDICINE

DOKUZUNCU BASKI

Ivor J. Benjamin, MD, FACC, FAHA

**Robert C. Griggs, MD, FACP, FAAN; Edward J. Wing, MD,
FACP, FIDSA; and J. Gregory Fitz, MD**

Öğrenciler, uzmanlık öğrencileri ve eğitmenler *Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine* adlı kitaba güvenebilirler çünkü bu kitap yeterli miktardaki bilgiyi en doğru biçimde sunar. Bu güncellenmiş baskı, iç hastalıklarını gözden geçirmenin en kolay ve en güncel yolunu sağlamak için gözden geçirilmiştir. Kapsayıcı ancak yeterli, alana yeni girmiş olanlar veya deneyimli olanlar için önemli, oldukça verimli, temel bilgiye odaklanmıştır.

- **Odaklanmış revizyon**, daha önceki baskılara göre sayfa sayısını azaltmış ve yüksek önemde öz bilgiye ulaşılabilir hale getirilmiştir.
- **Açık, doğru yazım şekli** kavramayı kolaylaştırırken yeni şekiller, tablolar ve bölüm sonundaki önerilen kaynaklar okunabilirliği ve sürekliliği kolaylaştırır.
- **Yinelenen format** açıklığı sağlar. Her bir kısım önce temel fizyoloji ve biyokimyayı tanımlar, takip eden bölümlerde ilgili kısımda anlatılan organ sistemi veya alan ile ilgili hastalıklarla ilgili detaylı bilgileri verir.
- **Tromboz; Baş ve Boyun Enfeksiyonları** ile ilgili oldukça yeni kısımlar her bir okuyucunun ihtiyaçlarına cevap verecek en güncel bölümleri içerir.

Orjinali "Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine Ninth Edition" olarak yayınlanan bu kitabın Türkçe çevirisi Elsevier sözleşmesi altında yayınlanmaktadır

ELSEVIER

