

26.
BASKI

TÜRKÇE

GOLDMAN-CECIL MEDICINE

CİLT 1

LEE GOLDMAN
ANDREW I. SCHAFER

CROW | DAVIDSON | DRAZEN | GRIGGS | LANDRY
LEVINSON | RUSTGI | SCHELD | SPIEGEL

ÇEVİRİ EDITÖRÜ
SERHAT ÜNAL

Cecil



GÜNEŞ TIP
KİTABEVLERİ



GOLDMAN-CECIL MEDICINE



GOLDMAN-CECIL MEDICINE

26. BASKI

EDİTÖRLER

LEE GOLDMAN, MD

Harold and Margaret Hatch Professor

Chief Executive, Columbia University Irving Medical Center

Dean of the Faculties of Health Sciences and Medicine

Columbia University

New York, New York

ANDREW I. SCHAFER, MD

Professor of Medicine

Director, Richard T. Silver Center for Myeloproliferative Neoplasms

Weill Cornell Medical College

New York, New York

ÇEVİRİ EDİTÖRÜ

PROF. DR. SERHAT ÜNAL

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ÇEVİRİ EDİTÖRÜ YARDIMCISI

UZM. DR. EMRE BİLGİN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Romatoloji Bilim Dalı



ELSEVIER



GÜNEŞ TIP
KİTABEVLERİ

© 2023 Elsevier Limited

Goldman-Cecil Medicine, 26. Baskı

Cilt 1 ISBN: 978-975-277-926-6

Cilt 2 ISBN: 978-975-277-927-3

Takım Numarası: 978-975-277-925-9

Türkçe 1. Baskı

Lee Goldman, MD ve Andrew I. Schafer, MD tarafından hazırlanan "Goldman-Cecil Medicine 26th Edition" kitabının bu Türkçe yayını, Elsevier Limited tarafından üstlenilmiş ve Elsevier Inc. 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.

GOLDMAN-CECIL MEDICINE 26th EDITION

Copyright © 2020 by Elsevier, Inc. All rights reserved.

ISBN: 978-0-323-53266-2

Copyright © 2016, 2012, 2008, 2004, 2000, 1996, 1991, 1988, 1982, 1979, 1975, 1971, 1963, 1959, 1955, 1951, 1947, 1943, 1940, 1937, 1933, 1930, 1927 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

Copyright renewed 1991 by Paul Beeson.

Copyright renewed 1979 by Russell L. Cecil and Robert F. Loeb.

Copyright renewed 1987, 1975, 1971, 1965, 1961, 1958, 1955 by Elsevier Inc.

This translated edition of the Goldman-Cecil Medicine 26th Edition by Lee Goldman, MD and Andrew I. Schafer, MD is undertaken by Elsevier Limited and is published by arrangement with Elsevier Inc.



Çeviri Güneş Tıp Kitabevi'nin tek sorumluluğunda yapılmaktadır. Uygulayıcılar ve araştırmacıların, burada açıklanan her türlü bilgi, yöntem, bileşik veya deneyin değerlendirilmesinde ve kullanımında her zaman kendi deneyim ve bilgilerine dayanmaları gerekmektedir. Tıp bilimindeki hızlı gelişmeler nedeniyle, özellikle teşhis ve ilaç dozajlarının bağımsız olarak doğrulanması yapılmalıdır. Yasalar ölçüsünde Elsevier, yazarlar, editörler veya katkıda bulunanlar, tercümeden veya burada yer alan herhangi bir yöntem, ürün, talimat veya fikirlerin kullanımı veya işletilmesinden veya ürünlerin yükümlülüğü, ihmali veya başka bir sebeple kişilerde veya mülkte oluşabilecek herhangi bir yaralanma ve/veya zarardan ötürü sorumluluk kabul etmez.

Genel Yayın Yönetmeni: Murat Yılmaz

Genel Yayın Yönetmeni Yardımcısı: Polat Yılmaz

Yayın Danışmanı ve Tıbbi Koordinatör: Dr. Ufuk Akçıl

Yayına Hazırlama: Güneş Dizgi-Grafik Tasarım Birimi

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

Saray Mahallesi 126. Cadde No: 20 Kahramankazan / Ankara

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

Sertifika No: 49599

GENEL DAĞITIM 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

KADIKÖY

Rasimpaşa Mah. İskele Sokak

No: 4 / A Kadıköy / İstanbul

Tel: (0216) 546 03 47

www.guneskitabevi.com

www.mea.elsevierhealth.com

YARDIMCI EDITÖRLER

Mary K. Crow, MD

Joseph P. Routh Professor of Rheumatic Diseases in Medicine
Weill Cornell Medical College
Physician-in-Chief and Benjamin M. Rosen Chair in Immunology and
Inflammation Research
Hospital for Special Surgery
New York, New York

Nancy E. Davidson, MD

Professor of Medicine and Raisbeck Endowed Chair
President
Seattle Cancer Care Alliance
Senior Vice President and Director, Clinical Research Division
Fred Hutchinson Cancer Research Center
Chief
Division of Medical Oncology
University of Washington School of Medicine
Seattle, Washington

Jeffrey M. Drazen, MD

Distinguished Parker B. Francis Professor of Medicine
Harvard Medical School
Senior Physician
Department of Medicine
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Robert C. Griggs, MD

Professor of Neurology, Medicine, Pediatrics, Pathology & Laboratory
Medicine
University of Rochester School of Medicine & Dentistry
Rochester, New York

Donald W. Landry, MD, PhD

Samuel Bard Professor and Chair
Department of Medicine
Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons
Physician-in-Chief
Columbia University Irving Medical Center
New York, New York

Wendy Levinson, MD

Professor of Medicine
Chair Emeritus
Department of Medicine
University of Toronto
Toronto, Ontario, Canada

Anil K. Rustgi, MD

Irving Professor of Medicine
Director
Herbert Irving Comprehensive Cancer Center
Chief
NewYork-Presbyterian Hospital/Columbia University Irving Medical
Center Cancer Service
Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons
New York, New York

W. Michael Scheld, MD

Bayer-Gerald L. Mandell Professor of Infectious Diseases
Professor of Medicine
Clinical Professor of Neurosurgery
David A. Harrison Distinguished Educator
University of Virginia Health System
Charlottesville, Virginia

Allen M. Spiegel, MD

Dean Emeritus
Professor of Medicine
Albert Einstein College of Medicine
Bronx, New York

ÖNSÖZ

Cecil Textbook of Medicine Kitabı'nın ilk baskısının yayınlanmasından bu yana 90 yıldan fazla bir süre içinde, iç hastalıkları hakkında bildiğimiz neredeyse her şey değişti. Tıp bilimindeki ilerleme şimdi daha da artan bir ivmeyle gerçekleşmektedir ve bunu klinik uygulamadaki dönüşümsel değişiklikler ve bireysel, sosyal ve küresel düzeylerde sağlık hizmeti sunumu çerçevesinde yapmaktadır. Bu ders kitabı ve ilgili elektronik ürünleri, hızla değişen bu bilgilere nasıl erişmeyi tercih ederlerse etsinler, öğrencilere ve deneyimli uygulayıcılara hitap etmesi gereken çeşitli formatlarda en son tıbbi bilgileri içermektedir.

Cecil'in spesifik bilgileri değişse bile, nedenini (hastalığın altında yatan genetik, genomik ve patobiyoloji) ve nasıldığını (randomize kontrollü çalışmalara ve meta-analizlere, - kanıta dayalı olması-) dikkatlice açıklayan kapsamlı bir tıp kitabı geleneğine sadık kaldık. Fizyoloji ve patofizyolojinin tanımları, bakımın gerçekten mümkün olduğunca kesin ve kişisel olabilmesi için uzman olmayanlara faydalı olmaya çalışan pratik bir formatta en son genetik gelişmeleri içerir.

Tıp, hastalığın kesinliği ve bir hastayı değerlendirmek için mevcut sınırlı zamanın, hekimlerin entelektüel meraklarını tatmin etme yeteneklerini azalttığı bir döneme girmiştir. Sonuç olarak, bu çağda oldukça kolay elde edilen bilgi edinme, çoğu zaman tecrübe ile karıştırılmaktadır. Bu ikilemi yalnızca bilgilendirmekle kalmayıp aynı zamanda yeni soruları teşvik eden ve yeni bilgiye giden gelecekteki yol hakkında bir fikir veren bir ders kitabıyla ele almaya çalıştık. Kanıt derecesi A olan durumlar, metinde özellikle vurgulanmıştır ve her bölümün sonunda atıfta bulunulmuştur. Ders kitabında verilen bilgilere ek olarak, *Cecil* web sitesi genişletilmiş içerik ve işlevsellik sağlar. Çoğu durumda, her bölümde atıfta bulunulan makalelerin tamamına *Cecil* web sitesinden erişilebilir. Web sitesi ayrıca diğer Kanıt düzeyi A bilgileri, diğer kanıtları ve yeni keşifleri içerecek şekilde sürekli olarak güncellenmektedir.

Her organ sistemine ilişkin bölümler, o organ sisteminin işlev bozukluğuyla ilişkili temel semptom, bulgu veya laboratuvar anormallikleri olan hastalara yaklaşımı özetleyen bir bölümle başlar. E-Tablo 1-1'de özetlendiği gibi, metin, bir doktorun 100'den fazla yaygın semptom, belirti ve laboratuvar anormallğine nasıl yaklaşması gerektiğine ilişkin, genellikle kolay başvuru için bir akış şeması, bir tablo veya her ikisi ile birlikte açık ve özlü bilgiler sağlar. Bu şekilde *Cecil*, yalnızca şüphelenilen veya bilinen hastalıkları olan hastalar için değil, aynı zamanda ilk değerlendirmeyi gerektiren teşhis edilmemiş semptom veya bulguları olan hastalar için de tanı ve tedaviye rehberlik eden kapsamlı bir metin olmaya devam etmektedir.

Her baskı yeni yazarlar getirdiği gibi, geçmiş editörlere ve yazarlara olan minnettarlığımızı da hatırlatır. *Cecil*'in önceki editörleri arasında Amerikan tıbbının kısa ama dikkate değer bir şekilde seçkin liderlerinden oluşan bir grup vardır: Russell Cecil, Paul Beeson, Walsh McDermott, James Wyngaarden, Lloyd H. Smith, Jr., Fred Plum, J. Claude Bennett ve Dennis Ausiello. Yeni bir yardımcı editör olan Nancy Davidson'u memnuniyetle karşılar, James Doroshow'a ve temellerini üzerine kurduğumuz önceki baskılardan diğer yardımcı editörlere de minnettarlığımızı ifade ediyoruz. Geri dönen yardımcı editörlerimiz—Mary K. Crow, Jeffrey M. Drazen, Robert C. Griggs, Donald W. Landry, Wendy Levinson, Anil Rustgi, W. Michael Scheld ve Allen M. Spiegel—yazarların seçimi, tüm yazıların gözden geçirilmesi ve onaylanması gibi kritik katkılarda bulunmaya devam ediyor. Ancak editörler, kitaptan ve bölümler arasındaki entegrasyondan tamamen sorumludur.

Cecil'in geleneği, tüm bölümlerin her alanda seçkin uzmanlar tarafından yazılmasıdır. Bu yazarlardan ikisi, "Aort Hastalıkları" bölümünün yazarı Frank A. Lederle ve "Arteriyel Hipertansiyon" bölümünün yazarı Ronald Victor, bölümlerini gönderdikten sonra vefat ettiler ve vefatlarının yasını tutuyoruz.

Ayrıca Timothy Gahr, Maribel Lim, Eva Allen ve Magdalena Fuentes'in New York'taki editöryal yardımları için minnettarız. Büroları-

mızdaki bu kişiler ve diğerleri, bitmeyen yazışmalar, şekiller ve izinler akışını yönetmek için yazarlar ve editörlerle çalışırken olağanüstü bir özveri ve soğukkanlılık gösterdiler.

Goldman-Cecil Medicine'in bu sayısını birçok yeni yazar içermektedir. Ayrıca, bu baskıya dahil edilen veya bu baskı için değiştirilen tabloların yanı sıra bu baskıya dahil edilen şekilleri de sağlayan eski yazarlara da teşekkür etmek isteriz. Ayrıca, *Goldman-Cecil Medicine*'in özelliği olan şablonlu format ve kapsamlı düzenleme nedeniyle, bazı yeni bölümler, genellikle yayınlanmadan önce kapsamlı bir şekilde revize edilen bu önceki bölümlerdeki ilkeleri, kavramları ve organizasyonel yönleri içermektedir. Bölümlerinin alfabetik sırasına göre teşekkür edeceğimiz önceki yazarlar arasında Victoria M. Taylor, Steven A. Schroeder, Thomas B. Newman, Charles E. McCulloch, Thomas H. Lee, F. Daniel Duffy, Lawrence S. Neinstein, Steven E. Hyman, Grant W. Cannon, Cem Gabay, Carlo Patrono, Jack Hirsh, Adam Perlman, Sandesh C.S. Nagamani, Pawel Stankiewicz, James R. Lupski, Sekar Kathiresan, David Altshuler, Göran K. Hansson, Anders Hamsten, L. David Hillis, Bruce W. Lytle, William C. Little, Donna Mancini, Yoshifumi Naka, Dennis E. Niewoehner, Frank J. Accurso, Emanuel P. Rivers, Marsha D. Ford, Geoffrey K. Isbister, Itzhak Slotki, Mark L. Zeidel, David H. Kim, Perry J. Pickhardt, Martin J. Blaser, Stephen Crane Hauser, H. Franklin Bunn, Gordon D. Ginder, Martin H. Steinberg, Aşok C. Antony, Ayalew Tefferi, Michael Glogauer, Marc E. Rothenberg, William L. Nichols, Lawrence T. Goodnough, Adrian R. Black, Kenneth H. Cowan, Susan O'Brien, Elias Jabbour, Marshall R. Posner, Charles D. Blanke, Douglas O. Faigel, David Spriggs, John D. Hainsworth, F. Anthony Greco, Clay F. Semenkovich, Stephen G. Kaler, Bruce R. Bacon, Bruce R. Bistrian, Stephen A. McClave, Mark E. Molitch, Matthew Kim, Paul W. Ladenson, Kenneth R. Hande, Robert W. Rebar, Deborah Grady, Elizabeth Barrett-Connor, Samuel A. Wells, Jr., Stephen I. Wasserman, Larry Borish, Suneel A. Apte, Joel A. Block, Carla Scanzello, Robert M. Bennett, Ilseung Cho, S. Ragnar Norrby, Lionel A. Mandell, Donald E. Low, Kenneth L. Gage, Atis Muehlenbachs, Stuart Levin, Kamaljit Singh, Richard L. Guerrant, Dirk M. Elston, Larry J. Anderson, Martin Weisse, Mark Papania, Letha M. Healey, Tamsin A. Knox, Christine Wanke, Kristina Crothers, Alison Morris, Toby A. Maurer, Thomas S. Uldrick, Robert Yarchoan, Robert Colebunders, Ralph F. Józefowicz, Michael Aminoff, Elco F.M. Wijdicks, Myron Yanoff, Douglas Cameron, David H. Chu, James C. Shaw, Neil J. Korman ve Ronald J. Elin yer almaktadır. "Safralı kesesi ve safralı yolları hastalıkları" bölümüne katkıda bulunan Michael G. House'a ve "Jinekolojik Kanseler" bölümüne katkıda bulunan Anna Louise Beavis'e de teşekkür ederiz. Kamu çalışanları tarafından yazılan bölümler, yazarların tavsiyelerini ve sonuçlarını yansıtır ve çalıştıkları kurumun resmi konumunu yansıtmayabilir.

Elsevier'de en çok Dolores Meloni ve Laura Schmidt'e borçlu hissediyoruz ve şükranlarımızı sunarız. Ayrıca planlama ve prodüksiyon için kritik rol oynayan Lucia Gunzel, Dan Fitzgerald ve Maggie Reid'e teşekkür ediyoruz.

Hayatımızı boyunca fark yaratan, dikkate değer doktorlarla çalıştık ve bu paradigmayı örnekleyen birkaç kişinin—Eugene Braunwald, Lloyd H. Smith, Jr., Frank Gardner ve William Castle—akıl hocalığını ve desteğini hissetmekten oldukça mutluyuz. Son olarak, Goldman ailesine—Jill, Jeff, Abigail, Mira, Samuel, Daniel, Morgan, Robyn, Tobin, Dashed ve Alden—ve Schafer ailesine—Pauline, Eric, Melissa, Nathaniel, Caroline, Pam, John, Evan, Samantha, Kate, Sean, Patrick ve Meghan—gelenekimizi sürdürmeye ve günümüz doktorlarının ihtiyaçlarını karşılamaya çalışan bir kitabı düzenlemek için gereken zamanı ve odaklanmayı anladıkları için teşekkür etmek istiyoruz.

LEE GOLDMAN, MD
ANDREW I. SCHAFER, MD

ÇEVİRİ EDITÖRÜ ÖNSÖZÜ

Cecil Textbook of Medicine 26. baskı ile, 100 yıla yakın bir süredir sürekli güncellenerek, erişkin hastaların dahili hastalıkları ile uğraşan tüm hekimlerin ihtiyaçlarına cevap verebilecek kapasitede, geniş kapsamlı olarak düzenlenmiş, sürekli değişen ve gelişen tıp literatürüne paralel şekilde güncellenerek son tıbbi gelişmeleri okuyucularına sunan ana kaynak kitaplardan biridir.

Kitabın 26. baskısında; 3000 üzerindeki sayfa, tamamına yakını güncellenmiş ve yenilenmiş bilgi sunmaktadır. Her ne kadar bu bilgiler yenilense ve değişse de, kitabın bir gelenek haline gelen hastalıkların ve tedavilerin nedenini ve nasıldığını kapsamlı bir şekilde açıklayan yapısına sadık kalındığı görülebilir. İç hastalıkları alanında tüm içerik en son bilgiyi verecek şekilde güncellenmiştir. Her bölüm, önce hastalığın ve durumun temel özellikleriyle başlayıp yaygın semptom, belirti ve laboratuvar anormalliklerine nasıl yaklaşması gerektiğine ilişkin, okuyucu dostu akış şeması, bir tablo veya her ikisi ile birlikte açık ve özlü bilgiler sağlar. Kanıt düzeyi A seviyesinde kanıta dayalı klinik bilgi sunan içeriğiyle tüm bilgiler, güçlü bir şekilde bilimsel olarak desteklenmiştir. Referansların büyük bir kısmı güncellenmiştir.

İç Hastalıklarının en bilindik ve en kapsamlı kaynaklardan biri olan ve yukarıda belirttiğim şekilde tamamen yenilenerek gözden geçirilmiş

olan Cecil Textbook of Medicine 26. baskının dilimize kazandırılması son derece azimli olan ve üstün gayret gösteren 29 kısım editörü ve çeviri ekibinde yer alan 307 arkadaşımız sayesinde olmuştur. Bu içerikte ve kapsamda bir kitabın dilimize kazandırılmasında hız kısıtlayıcı olan “zaman” değişkenini, 13 ay gibi kısa bir sürede aşmamızı sağlayan tüm ekip arkadaşlarımıza, kısım editörlerine, Güneş Tıp Kitabevleri sahibi Sayın Murat Yılmaz’a ve kitabın dizgi, mizanpaj çalışmalarını yapan Sayın İhsan Ağın’a teşekkürlerimi sunarım.

Giderek daha da profesyonelleşen bu çeviri sürecinin şüphesiz olarak en çok beslendiği kaynak okuyucuların geri bildirimleridir. Ne kadar dikkat edilse de gözden kaçmış hatalarımız olabilir. Bu hataların, kitabın ana akışını bozacak, önemli bir yanlışlığa sebep olacak mahiyette olmadığını umuyor, affınıza sığınıyor ve tespit ettiğiniz hataları bizlere bildirmenizi rica ediyoruz.

Tüm okuyucularımıza ve Türk tıbbına faydalı olması dileğimizle.

PROF. DR. SERHAT ÜNAL

KATKIDA BULUNANLAR

Charles S. Abrams, MD

Francis C. Wood Professor of Medicine, University of Pennsylvania
Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
Thrombocytopenia

Ronald S. Adler, MD, PhD

Professor of Radiology, New York University School of Medicine;
NYU Langone Health, New York, New York
Imaging Studies in the Rheumatic Diseases

Cem Akin, MD, PhD

Professor of Medicine, Internal Medicine, University of Michigan
Medical School, Ann Arbor, Michigan
Mastocytosis

Allen J. Aksamit, Jr., MD

Professor of Neurology, Mayo Clinic College of Medicine and Science,
Rochester, Minnesota
Acute Viral Encephalitis

Qais Al-Awqati, MB ChB

Robert F. Loeb Professor, Medicine, and Physiology & Cellular
Biophysics, Columbia University Vagelos College of Physicians &
Surgeons, New York, New York
Structure and Function of the Kidneys; Disorders of Sodium and Water

Ban Mishu Allos, MD

Associate Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases,
Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee
Campylobacter Infections

Jeffrey L. Anderson, MD

Professor of Medicine, Division of Cardiovascular Medicine, University
of Utah School of Medicine; Distinguished Clinical and Research
Physician, Intermountain Medical Center Heart Institute, Salt Lake
City, Utah
*ST Elevation Acute Myocardial Infarction and Complications of
Myocardial Infarction*

Derek C. Angus, MD, MPH

Professor and Mitchell P. Fink Endowed Chair, Department of Critical
Care Medicine, University of Pittsburgh School of Medicine,
Pittsburgh, Pennsylvania
Approach to the Patient with Shock

Gerald B. Appel, MD

Professor of Medicine and Director, Glomerular Center, Columbia
University Irving Medical Center, New York, New York
Glomerular Disorders and Nephrotic Syndromes

Frederick R. Appelbaum, MD

Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine;
Executive Senior VP and Deputy Director, Clinical Research
Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle,
Washington
The Acute Leukemias

James O. Armitage, MD

Professor of Internal Medicine, University of Nebraska Medical Center
College of Medicine, Omaha, Nebraska
Non-Hodgkin Lymphomas

Deborah K. Armstrong, MD

Professor of Gynecology and Obstetrics, Johns Hopkins University
School of Medicine, Baltimore, Maryland
Gynecologic Cancers

M. Amin Arnaout, MD

Professor of Medicine, Chief Emeritus, Division of Nephrology,
Department of Medicine, Massachusetts General
Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Cystic Kidney Diseases

Robert M. Arnold, MD

Distinguished Service Professor, Chief, Section of Palliative Care and
Medical Ethics, University of Pittsburgh School of Medicine; Chief
Medical Officer, UPMC Palliative and Supportive Institute, UPMC
Health Plan, Pittsburgh, Pennsylvania
Palliative Care

David Atkins, MD, MPH

Director, Health Services Research and Development, Office of
Research and Development, Dept. of Veterans Affairs (10P9H),
Washington, D.C.
The Periodic Health Examination

John P. Atkinson, MD

Professor of Medicine, Division of Rheumatology, Washington
University School of Medicine in St. Louis, St. Louis, Missouri
Complement System in Disease

John Z. Ayanian, MD, MPP

Alice Hamilton Professor of Medicine; Director, Institute for
Healthcare Policy and Innovation, University of Michigan Medical
School, Ann Arbor, Michigan
Disparities in Health and Health Care

Larry M. Baddour, MD

Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine and Science,
Rochester, Minnesota
Infective Endocarditis

Grover C. Bagby, MD

Professor of Medicine, Molecular and Medical Genetics, Oregon
Health & Science University, Portland, Oregon
Aplastic Anemia and Related Bone Marrow Failure States

Barbara J. Bain, MBBS

Professor in Diagnostic Haematology, Haematology, St Mary's Hospital
Campus of Imperial College London, London, United Kingdom
The Peripheral Blood Smear

Dean F. Bajorin, MD

Attending Physician and Member, Memorial Sloan Kettering Cancer
Center; Professor of Medicine, Weill Cornell Medical College, New
York, New York
Tumors of the Kidney, Bladder, Ureters, and Renal Pelvis

Robert W. Baloh, MD

Professor of Neurology, David Geffen School of Medicine at UCLA,
Los Angeles, California
Neuro-Ophthalmology; Smell and Taste; Hearing and Equilibrium

Charles R.M. Bangham, BM BCh

Professor of Medicine, Faculty of Medicine, Imperial College London
School of Medicine, London, United Kingdom
Retroviruses Other Than Human Immunodeficiency Virus

Jonathan Barasch, MD, PhD

Samuel W Lambert Professor of Medicine, Professor of Pathology and
Cell Biology, Columbia University Vagelos College of Physicians &
Surgeons, New York, New York
Structure and Function of the Kidneys

Richard L. Barbano, MD, PhD

Professor of Neurology and Chief of the Movement Disorders
Division, University of Rochester School of Medicine & Dentistry,
Rochester, New York
Mechanical and Other Lesions of the Spine, Nerve Roots, and Spinal Cord

Bruce Barrett, MD, PhD

Professor, Department of Family Medicine and Community Health,
University of Wisconsin School of Medicine and Public Health,
Madison, Wisconsin
The Common Cold

John R. Bartholomew, MD

Professor of Medicine and Section Head Vascular Medicine, Cleveland
Clinic Lerner College of Medicine, Cleveland, Ohio
Other Peripheral Arterial Diseases

J.D. Bartleson, MD

Professor of Neurology, Mayo Clinic College of Medicine and Science,
Rochester, Minnesota
Mechanical and Other Lesions of the Spine, Nerve Roots, and Spinal Cord

Mary Barton, MD, MPP

Vice President, Performance Measurement, National Committee for
Quality Assurance, Washington, D.C.
The Periodic Health Examination

Robert C. Basner, MD

Professor of Medicine, Columbia University Vagelos College of
Physicians and Surgeons, New York, New York
Sleep Disorders

Anne R. Bass, MD

Professor of Clinical Medicine, Weill Cornell Medical College;
Attending Physician, Hospital for Special Surgery, New York, New
York
Immunomodulatory Drugs

Stephen G. Baum, MD

Professor of Medicine and of Microbiology and Immunology, Albert
Einstein College of Medicine, Bronx, New York
Mycoplasma Infections

Julie E. Bauman, MD, MPH

Professor of Medicine, University of Arizona Cancer Center, Tucson,
Arizona
Head and Neck Cancer

Daniel G. Bausch, MD, MPH&TM

Director, United Kingdom Public Health Rapid Support Team, Public
Health England/London School of Hygiene and Tropical Medicine,
London, United Kingdom
Viral Hemorrhagic Fevers

Arnold S. Bayer, MD

Distinguished Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine
at UCLA; Senior Investigator-LA Biomedical Research Institute At
Harbor-UCLA, Los Angeles, California
Infective Endocarditis

Hasan Bazari, MD

Associate Professor of Medicine, Massachusetts General Hospital and
Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Approach to the Patient with Renal Disease

Jeffrey J. Bazarian, MD, MPH

Professor of Emergency Medicine, University of Rochester School of
Medicine & Dentistry, Rochester, New York
Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury

John H. Beigel, MD

Associate Director for Clinical Research, Division of Microbiology and
Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious
Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Antiviral Therapy (Non-HIV)

Elisabeth H. Bel, MD, PhD

Professor and Head of the Department of Respiratory Medicine,
Amsterdam University Medical Center, University of Amsterdam,
The Netherlands
Asthma

George A. Beller, MD

Emeritus Professor of Cardiology, Department of Medicine, University
of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia
Noninvasive Cardiac Imaging

Joseph R. Berger, MD

Professor of Neurology, University of Pennsylvania Perelman School of
Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
*Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus, and Slow Virus Infections of the
Central Nervous System; Brain Abscess and Parameningeal Infections*

Paul D. Berk, MD

Professor of Medicine, Columbia University Vagelos College of
Physicians & Surgeons, New York, New York
Approach to the Patient with Jaundice or Abnormal Liver Tests

Nancy Berliner, MD

H. Franklin Bunn Professor of Medicine; Chief, Division of
Hematology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical
School, Boston, Massachusetts
Leukocytosis and Leukopenia; Histiocytoses

James L. Bernat, MD

Professor of Neurology and Medicine, Geisel School of Medicine at
Dartmouth, Hanover, New Hampshire and Dartmouth-Hitchcock
Medical Center, Lebanon, New Hampshire
Coma, Vegetative State, and Brain Death

Philip J. Bierman, MD

Professor of Internal Medicine, University of Nebraska Medical Center
College of Medicine, Omaha, Nebraska
Non-Hodgkin Lymphomas

Leslie G. Biesecker, MD

Chief, Medical Genomics and Metabolic Genetics Branch, National
Human Genome Research Institute, National Institutes of Health,
Bethesda, Maryland
Clinical Genomics—Genome Structure and Variation

Michael R. Bishop, MD

Professor of Medicine and Director of the Cellular Therapy Program,
Section of Hematology and Oncology, University of Chicago
Pritzker School of Medicine, Chicago, Illinois
Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Joseph J. Biundo, MD

Clinical Professor of Medicine, Tulane Medical Center, New Orleans, Louisiana
Bursitis, Tendinitis, and Other Periarticular Disorders and Sports Medicine

Joel N. Blankson, MD, PhD

Professor of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Immunopathogenesis of Human Immunodeficiency Virus Infection

William A. Blattner, MD

Chief Executive Officer, Salt Run Global Health and Research, Saint Augustine, Florida
Retroviruses Other Than Human Immunodeficiency Virus

Thomas P. Bleck, MD

Professor of Neurology, Northwestern University Feinberg School of Medicine; Professor Emeritus of Neurological Sciences, Neurosurgery, Medicine, and Anesthesiology, Rush Medical College, Chicago, Illinois
Arboviruses Affecting the Central Nervous System

Karen C. Bloch, MD, MPH

Associate Professor of Medicine (Infectious Diseases) and Health Policy, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee
Tularemia and Other Francisella Infections

Henk J. Blom, PhD

Professor of Biochemistry of Inherited Metabolic Disease, Department of Clinical Genetics, Center for Lysosomal and Metabolic Diseases, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands
Homocystinuria and Hyperhomocysteinemia

Olaf A. Bodamer, MD, PhD

Park Gerald Chair of Genetics and Genomics, Department of Medicine, Boston Children's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Approach to Inborn Errors of Metabolism

William E. Boden, MD

Professor of Medicine, Boston University School of Medicine; Lecturer in Medicine, Harvard Medical School; Scientific Director, Clinical Trials Network, Department of Medicine, VA Boston Healthcare System, Boston, Massachusetts
Angina Pectoris and Stable Ischemic Heart Disease

Guy Boivin, MD

Professor of Microbiology, Immunology and Infectiology, CHU de Québec-Laval University, Quebec City, Quebec, Canada
Cytomegalovirus

Jean Bolognia, MD

Professor of Dermatology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut
Infections, Hyperpigmentation and Hypopigmentation, Regional Dermatology, and Distinctive Lesions in Black Skin

William Bonnez, MD

Professor Emeritus of Medicine, University of Rochester School of Medicine & Dentistry, Rochester, New York
Papillomavirus

Robert A. Bonomo, MD

Professor of Medicine, Case Western Reserve University School of Medicine; Chief of Medicine, Cleveland VA Hospital, Cleveland, Ohio
Diseases Caused by Acinetobacter and Stenotrophomonas Species

Sarah L. Booth, PhD

Professor of Nutrition, Tufts University; Director, USDA Human Nutrition Research Center on Aging; Director, Vitamin K Laboratory, USDA Human Nutrition Research Center on Aging, Boston, Massachusetts
Vitamins, Trace Minerals, and Other Micronutrients

Patrick J. Bosque, MD

Associate Professor of Neurology, University of Colorado School of Medicine; Chief, Neurology Division, Department of Medicine, Denver Health Medical Center, Denver, Colorado
Prion Diseases

Lucy Breakwell, PhD, MSc

Epidemiologist, Global Immunization Division, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Diphtheria and Other Corynebacterium Infections

David J. Brenner, PhD, DSc

Higgins Professor of Radiation Biophysics, Center for Radiological Research, Columbia University Irving Medical Center, New York, New York
Radiation Injury

Laurent Brochard, MD

Keenan Chair in Critical Care and Respiratory Medicine and Professor of Medicine and Interdepartmental Division Director for Critical Care, University of Toronto Faculty of Medicine; Division of Critical Care, Saint Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Canada
Mechanical Ventilation

Itzhak Brook, MD

Professor of Pediatrics, Georgetown University School of Medicine, Washington, D.C.
Diseases Caused by Non-Spore-Forming Anaerobic Bacteria; Actinomycosis

Enrico Brunetti, MD

Associate Professor, Department of Clinical, Surgical, Diagnostic and Pediatric Sciences and Staff Physician, Department of Infectious and Tropical Diseases, San Matteo Hospital Foundation, University of Pavia, Pavia, Italy
Cestodes

Amy E. Bryant, PhD

Associate Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington and Research Career Scientist, Infectious Diseases Section, VA Medical Center, Boise, Idaho
Nonpneumococcal Streptococcal Infections and Rheumatic Fever

David M. Buchner, MD, MPH

Professor Emeritus, Department of Kinesiology & Community Health, University of Illinois Urbana Champaign, Champaign, Illinois
Physical Activity

Pierre A. Buffet, MD, PhD

Professor of Cell Biology, Faculty of Medicine, Paris University and Consultant Physician, Institut Pasteur Medical Center, Paris, France
Leishmaniasis

David A. Bushinsky, MD

John J. Kuiper Distinguished Professor of Medicine and of Pharmacology and Physiology, University of Rochester School of Medicine & Dentistry, Rochester, New York
Nephrolithiasis

Vivian P. Bykerk, MD

Associate Professor of Medicine, Weill Cornell Medical College; Associate Attending Physician, Hospital for Special Surgery, New York, New York
Approach to the Patient with Rheumatic Disease

John C. Byrd, MD

Distinguished University Professor, Ohio State University, Columbus, Ohio
Chronic Lymphocytic Leukemia

Peter A. Calabresi, MD

Professor of Neurology and Neuroscience, Director of the Richard T Johnson Division of Neuroimmunology and Neuroinfectious Diseases; Director of the Multiple Sclerosis Center, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Multiple Sclerosis and Demyelinating Conditions of the Central Nervous System

David P. Calfee, MD, MS

Professor of Medicine and of Health Policy & Research, Weill Cornell Medical College; Chief Hospital Epidemiologist, NewYork-Presbyterian Hospital/Weill Cornell, New York, New York
Prevention and Control of Health Care-Associated Infections

Clara Camaschella, MD

Professor of Medicine, Division of Genetics and Cell Biology, San Raffaele Scientific Institute, Milano, Italy
Microcytic and Hypochromic Anemias

Michael Camilleri, MD

Atherton and Winifred W. Bean Professor of Medicine, Pharmacology, and Physiology, Mayo Clinic College of Medicine and Science; Consultant, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Disorders of Gastrointestinal Motility

Maria Domenica Cappellini, MD

Professor of Internal Medicine, Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan; and Ca' Granda Foundation-Policlinico Hospital, Milan, Italy
The Thalassemias

Blase A. Carabello, MD

Professor of Cardiovascular Sciences and Chief, Division of Cardiology, East Carolina University Brody School of Medicine, Greenville, North Carolina
Valvular Heart Disease

Edgar M. Carvalho, MD, PhD

Professor of Medicine, Federal University of Bahia, Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz), Instituto de Pesquisa Gonçalo Moniz (IGM), Salvador-Bahia, Brazil
Trematode Infections

William H. Catherino, MD, PhD

Professor and Chair-Research Division, Department of Obstetrics and Gynecology, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland
Ovaries and Pubertal Development; Reproductive Endocrinology and Infertility

Jane A. Cauley, DrPH

Distinguished Professor of Epidemiology, Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania
Epidemiology of Aging: Implications of an Aging Society

Naga P. Chalasani, MD

David W. Crabb Professor and Director, Division of Gastroenterology and Hepatology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana
Alcoholic and Nonalcoholic Steatohepatitis

Henry F. Chambers, MD

Professor of Medicine and Director, Clinical Research Services, Clinical Translational Science Institute, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California
Staphylococcal Infections

Larry W. Chang, MD, MPH

Associate Professor of Medicine, Epidemiology, and International Health, Johns Hopkins University School of Medicine and Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland
Epidemiology and Diagnosis of Human Immunodeficiency Virus Infection and Acquired Immunodeficiency Syndrome

Lin H. Chen, MD

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts and Director of the Travel Medicine Center, Division of Infectious Diseases and Travel Medicine, Mount Auburn Hospital, Cambridge, Massachusetts
Approach to the Patient before and after Travel

Sharon C-A Chen, MB, PhD

Professor of Medicine, University of Sydney and Centre for Infectious Diseases and Microbiology, ICPMR and Westmead Hospital, New South Wales, Australia
Cryptococcosis

William P. Cheshire, Jr., MD

Professor of Neurology, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Jacksonville, Florida
Autonomic Disorders and Their Management

Arun Chockalingam, PhD

Professor of Epidemiology, Medicine and Global Health, Dalla Lana School of Public Health, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada
Global Health

David C. Christiani, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician, Pulmonary and Critical Care, Massachusetts General Hospital; Elkan Blout Professor of Environmental Genetics, Environmental Health, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts
Physical and Chemical Injuries of the Lung

Edward Chu, MD, MMS

Professor and Chief, Division of Hematology-Oncology, Deputy Director, UPMC Hillman Cancer Center, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania
Neoplasms of the Small and Large Intestine

Theodore J. Cieslak, MD, MPH

Associate Professor of Epidemiology, Co-Medical Director, Nebraska Biocontainment Unit, College of Public Health, University of Nebraska, Omaha, Nebraska
Bioterrorism

George A. Cioffi, MD

Edward S. Harkness Professor and Chair, Jean and Richard Deems Professor of Ophthalmology, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York, New York
Diseases of the Visual System

Carolyn M. Clancy, MD

Clinical Associate Professor of Internal Medicine, George Washington University School of Medicine; Assistant Deputy Undersecretary for Health, Quality, Safety and Value, Veterans Administration, Washington, D.C.
Measuring Health and Health Care

Heather E. Clauss, MD

Associate Professor of Medicine, Section of Infectious Diseases, Lewis Katz School of Medicine at Temple University, Philadelphia, Pennsylvania
Listeriosis

Daniel J. Clauw, MD

Professor of Anesthesiology, Medicine (Rheumatology) and Psychiatry, Director, Chronic Pain and Fatigue Research Center, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan
Fibromyalgia, Chronic Fatigue Syndrome, and Myofascial Pain

David R. Clemmons, MD

Kenan Professor of Medicine, University of North Carolina School of Medicine; Attending Physician, Medicine, UNC Hospitals, Chapel Hill, North Carolina
Approach to the Patient with Endocrine Disease

David Cohen, MD

Professor of Medicine, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York, New York
Treatment of Irreversible Renal Failure

Jeffrey Cohen, MD

Chief, Laboratory of Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Varicella-Zoster Virus (Chickenpox, Shingles)

Myron S. Cohen, MD

Yeagan-Bates Eminent Professor of Medicine, Microbiology and Epidemiology, Associate Vice Chancellor for Global Health; Director, Institute of Global Health and Infectious Diseases, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina
Approach to the Patient with a Sexually Transmitted Infection; Prevention of Human Immunodeficiency Virus Infection

Steven P. Cohen, MD

Professor of Anesthesiology & Critical Care Medicine, Neurology and Physical Medicine & Rehabilitation and Chief, Pain Medicine Division, Johns Hopkins School of Medicine; Director of Pain Research and Professor of Anesthesiology and Physical Medicine & Rehabilitation, Walter Reed National Military Medical Center, Uniformed Services University of the Health Sciences, Baltimore, Maryland
Pain

Steven L. Cohn, MD

Professor Emeritus, Department of Medicine, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida; Clinical Professor of Medicine Emeritus, SUNY Downstate, Brooklyn, New York
Preoperative Evaluation

Joseph M. Connors, MD

Emeritus Professor, BC Cancer Centre for Lymphoid Cancer and the University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada
Hodgkin Lymphoma

Deborah J. Cook, MD, MSc

Professor of Medicine, Clinical Epidemiology & Biostatistics, McMaster University Michael G. DeGroote School of Medicine, Hamilton, Ontario, Canada
Approach to the Patient in a Critical Care Setting

David S. Cooper, MD

Professor of Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Thyroid

Joseph Craft, MD

Paul B. Beeson Professor of Medicine and Professor of Immunobiology, Departments of Internal Medicine and Immunobiology, Yale University, New Haven, Connecticut
The Adaptive Immune System

Jill P. Crandall, MD

Professor of Medicine and Chief, Division of Endocrinology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York
Diabetes Mellitus

Simon L. Croft, PhD

Professor of Parasitology, Faculty of Infectious and Tropical Diseases, London School of Hygiene & Tropical Medicine, London, United Kingdom
Leishmaniasis

Mary K. Crow, MD

Joseph P. Routh Professor of Rheumatic Diseases in Medicine, Weill Cornell Medical College; Physician-in-Chief and Benjamin M. Rosen Chair in Immunology and Inflammation Research, Hospital for Special Surgery, New York, New York
The Innate Immune System; Approach to the Patient with Rheumatic Disease; Systemic Lupus Erythematosus

John A. Crump, MB ChB, MD, DTM&H

McKinlay Professor of Global Health, Centre for International Health, University of Otago, Dunedin, Otago; Adjunct Professor of Medicine, Pathology, and Global Health, Division of Infectious Diseases and International Health, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina
Salmonella Infections (Including Enteric Fever)

Merit E. Cudkovic, MD

Professor of Neurology, Harvard Medical School and Chair of Neurology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Diseases

Mark R. Cullen, MD

Professor of Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, California
Principles of Occupational and Environmental Medicine

Charlotte Cunningham-Rundles, MD, PhD

David S. Gottesman Professor of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York
Primary Immunodeficiency Diseases

Inger K. Damon, MD, PhD

Director, Division of High Consequence Pathogens and Pathology, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Smallpox, Monkeypox, and Other Poxvirus Infections

Troy E. Daniels, DDS, MS

Professor Emeritus of Oral Pathology & Pathology, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California
Diseases of the Mouth and Salivary Glands

Richard Dart, MD, PhD

Professor of Emergency Medicine, University of Colorado School of Medicine and Director, Rocky Mountain Poison and Drug Center, Denver Health and Hospital Authority, Denver, Colorado
Envenomation, Bites, and Stings

Nancy E. Davidson, MD

Professor of Medicine and Raisbeck Endowed Chair; President, Seattle Cancer Care Alliance; Senior Vice President and Director, Clinical Research Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center; Chief, Division of Medical Oncology, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington
Breast Cancer and Benign Breast Disorders

Lisa M. DeAngelis, MD

Lillian Rojzman Chair in Honor of Jerome B Posner, Acting Physician-in-Chief, Memorial Hospital, Chair, Department of Neurology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York

Tumors of the Central Nervous System

Malcolm M. DeCamp, MD

Professor of Surgery and Chair, Division of Cardiothoracic Surgery, K. Craig Kent Chair in Strategic Leadership, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, Wisconsin

Interventional and Surgical Approaches to Lung Disease

Carlos Del Rio, MD

Hubert Professor and Chair, Hubert Department of Global Health, Rollins School of Public Health of Emory University; Professor, Department of Medicine, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia

Prevention of Human Immunodeficiency Virus Infection

Gabriele C. DeLuca, MD, DPhil

Associate Professor, Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford, Oxford, Oxfordshire, United Kingdom

Approach to the Patient with Neurologic Disease

David W. Denning, MBBS

Professor of Infectious Diseases in Global Health and Director of the National Aspergillosis Centre, University of Manchester and Wythenshawe Hospital, Manchester, United Kingdom

Systemic Antifungal Agents

Patricia A. Deuster, PhD, MPH

Professor and Director, Department of Military and Emergency Medicine, Director, Consortium for Health and Military Performance, Uniformed Services University, Bethesda, Maryland

Rhabdomyolysis

Robert B. Diasio, MD

William J and Charles H Mayo Professor of Molecular Pharmacology and Experimental Therapeutics, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota

Principles of Drug Therapy

David J. Diemert, MD

Associate Professor, Departments of Medicine and Microbiology, Immunology and Tropical Medicine, George Washington University School of Medicine and Health Sciences, Washington, D.C.

Nematode Infections

Kathleen B. Digre, MD

Professor of Neurology and Ophthalmology, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, Utah

Headaches and Other Head Pain

James. H. Doroshow, MD

Deputy Director for Clinical and Translational Research, Director, Division of Cancer Treatment and Diagnosis, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Approach to the Patient with Cancer

John M. Douglas, Jr., MD

Executive Director, Tri-County Health Department, Greenwood Village, Colorado

Papillomavirus

Jeffrey M. Drazen, MD

Distinguished Parker B. Francis Professor of Medicine, Harvard Medical School and Senior Physician, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

Asthma

Dimitri Drekonja, MD, MS

Associate Professor of Medicine, University of Minnesota and Chief, Infectious Diseases Section, Minneapolis VA Health Care System, Minneapolis, Minnesota

Approach to the Patient with Urinary Tract Infection

Stephen C. Dreskin, MD, PhD

Professor of Medicine and Immunology, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado

Urticaria and Angioedema

W. Lawrence Drew, MD, PhD

Professor Emeritus of Laboratory Medicine and Medicine, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California

Cytomegalovirus

George L. Drusano, MD

Professor of Medicine and Director, Institute for Therapeutic Innovation, University of Florida College of Medicine, Orlando, Florida

Antibacterial Chemotherapy

Thomas D. DuBose, Jr., MD

Professor Emeritus of Medicine, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina; Visiting Professor of Medicine, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia

Vascular Disorders of the Kidney

J. Stephen Dumler, MD

Professor and Chairperson, Joint Departments of Pathology, Uniformed Services University, Walter Reed National Military Medical Center, and Joint Pathology Center, Bethesda, Maryland

Zoonoses

Herbert L. DuPont, MD

Professor of Infectious Diseases, University of Texas School of Public Health, Mary W. Kelsey Chair, University of Texas McGovern Medical School, Houston, Texas

Approach to the Patient with Suspected Enteric Infection

Madeleine Duvic, MD

Professor and Deputy Chairman, Department of Dermatology, University Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas

Urticaria, Drug Hypersensitivity Rashes, Nodules and Tumors, and Atrophic Diseases

Kathryn M. Edwards, MD

Sarah H. Sell and Cornelius Vanderbilt Chair in Pediatrics, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee

Parainfluenza Viral Disease

N. Lawrence Edwards, MD

Professor and Vice Chairman, Department of Medicine, University of Florida College of Medicine; Chief, Section of Rheumatology Medicine, Malcolm Randall Veterans Administration Medical Center, Gainesville, Florida

Crystal Deposition Diseases

Lawrence H. Einhorn, MD

Distinguished Professor of Medicine, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana

Testicular Cancer

George M. Eliopoulos, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts

Principles of Anti-Infective Therapy

Perry M. Elliott, MBBS, MD

Professor of Cardiovascular Medicine, Institute of Cardiovascular Science, University College London & St. Bartholomew's Hospital, London, United Kingdom
Diseases of the Myocardium and Endocardium

Jerrold J. Ellner, MD

Professor of Medicine, Rutgers-New Jersey Medical School; Director of Research Innovations, Center for Emerging Pathogens, Newark, New Jersey
Tuberculosis

Ezekiel J. Emanuel, MD, PhD

Vice Provost for Global Initiatives, Office of the Provost; Chair, Department of Medical Ethics and Health Policy, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania
Bioethics in the Practice of Medicine

Joel D. Ernst, MD

Professor and Chief, Division of Experimental Medicine, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California
Leprosy (Hansen Disease)

Gregory T. Everson, MD

Professor of Medicine, University of Colorado Denver; Director of Hepatology, Hepatology and Transplant Center, University of Colorado Hospital, Aurora, Colorado
Hepatic Failure and Liver Transplantation

Amelia Evoli, MD

Associate Professor of Neurology, Institute of Neurology, Catholic University, Roma, Italy
Disorders of Neuromuscular Transmission

Matthew E. Falagas, MD, MSc, DSc

Director, Alfa Institute of Biomedical Sciences and Chief, Department of Medicine, Henry Dunant Hospital Center, Athens, Greece; Adjunct Associate Professor of Medicine, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts
Pseudomonas and Related Gram-Negative Bacillary Infections

Gary W. Falk, MD, MS

Professor of Medicine, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
Diseases of the Esophagus

James C. Fang, MD

Professor of Medicine, University of Utah School of Medicine; Executive Director, Cardiovascular Service Line, University of Utah Health Sciences, Salt Lake City, Utah
ST Elevation Acute Myocardial Infarction and Complications of Myocardial Infarction

Gene Feder, MBBS, MD

Professor, Centre for Academic Primary Care, Population Health Sciences, Bristol Medical School, University of Bristol; General Practitioner, Helios Medical Centre, Bristol, United Kingdom
Intimate Partner Violence

David J. Feller-Kopman, MD

Professor of Medicine, Anesthesiology, Otolaryngology-Head & Neck Surgery and Director, Bronchoscopy & Interventional Pulmonology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Interventional and Surgical Approaches to Lung Disease

Thomas McDonald File, Jr., MD, MSc

Professor and Chair, Infectious Disease Section, Northeast Ohio Medical University, Rootstown, Ohio; Chair, Infectious Disease Division, Summa Health, Akron, Ohio
Streptococcus Pneumoniae Infections

Gary S. Firestein, MD

Professor of Medicine, Dean, and Associate Vice Chancellor of Clinical and Translational Research, University of California, San Diego, School of Medicine, La Jolla, California
Mechanisms of Inflammation and Tissue Repair

Glenn I. Fishman, MD

William Goldring Professor of Medicine and Director, Leon H. Charney Division of Cardiology, New York University School of Medicine, New York, New York
Principles of Electrophysiology

Lee A. Fleisher, MD

Robert D. Dripps Professor and Chair, Anesthesiology and Critical Care; Professor of Medicine, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
Overview of Anesthesia

Paul W. Flint, MD

Professor and Chair of Otolaryngology-Head & Neck Surgery, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon
Throat Disorders

Evan L. Fogel, MD, MSc

Professor of Medicine, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana
Diseases of the Gallbladder and Bile Ducts

Chris E. Forsmark, MD

Professor of Medicine, University of Florida College of Medicine, Gainesville, Florida
Pancreatitis

Pierre-Edouard Fournier, MD, PhD

Professor of Medical Bacteriology-Virology and Hygiene, Faculté de Médecine, Aix-Marseille Université and Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée-Infection, Marseille, France
Rickettsial Infections

Vance G. Fowler, Jr., MD, MHS

Professor of Medicine and of Molecular Genetics and Microbiology, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina
Infective Endocarditis

Manuel A. Franco, MD, PhD

Professor, Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia
Rotaviruses, Noroviruses, and Other Gastrointestinal Viruses

David O. Freedman, MD

Professor Emeritus of Infectious Diseases, University of Alabama at Birmingham School of Medicine; Medical Director, Shoreland Travax, Birmingham, Alabama
Approach to the Patient before and after Travel

Martyn A. French, MB ChB, MD

Emeritus Professor in Clinical Immunology, University of Western Australia Medical School and School of Biomedical Sciences, Faculty of Health and Medical Sciences, Perth, Australia
Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV/AIDS

Karen M. Freund, MD, MPH

Professor of Medicine and Vice Chair for Faculty Affairs and Quality Improvement, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts
Approach to Women's Health

John N. Galgiani, MD

Professor of Medicine and Director, Valley Fever Center for Excellence, University of Arizona College of Medicine; Chief Medical Officer, Valley Fever Solutions, Tucson, Arizona
Endemic Mycoses

Patrick G. Gallagher, MD

Professor of Pediatrics, Pathology and Genetics, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut
Hemolytic Anemias: Red Blood Cell Membrane and Metabolic Defects

Leonard Ganz, MD

Director of Cardiac Electrophysiology, Heart and Vascular Center, Heritage Valley Health System, Beaver, Pennsylvania
Electrocardiography

Hasan Garan, MD, MS

Dickinson W. Richards, Jr. Professor of Medicine, Director, Cardiac Electrophysiology, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York, New York
Ventricular Arrhythmias

Guadalupe Garcia-Tsao, MD

Professor of Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut; Chief of Digestive Diseases, School of Medicine, VA-CT Healthcare System, West Haven, Connecticut
Cirrhosis and Its Sequelae

William M. Geisler, MD, MPH

Professor of Medicine, University of Alabama at Birmingham School of Medicine, Birmingham, Alabama
Diseases Caused by Chlamydiae

Tony P. George, MD

Professor of Psychiatry and Director, Division of Brain and Therapeutics, University of Toronto; Chief, Addictions Division, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Ontario, Canada
Nicotine and Tobacco

Lior Gepstein, MD, PhD

Sohnis Family Professor in Medicine, Technion - Israel Institute of Technology; Director, Cardiology Department, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel
Regenerative Medicine, Cell, and Gene Therapies

Susan I. Gerber, MD

Chief, Respiratory Viruses Branch, Division of Viral Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Coronaviruses

Dale N. Gerding, MD

Professor (retired) of Medicine, Loyola University Chicago Stritch School of Medicine, Maywood, Illinois; Research Physician, Medicine, Edward Hines Jr. VA Hospital, Hines, Illinois
Clostridial Infections

Morie A. Gertz, MD

Roland Seidler Jr. Professor of the Art of Medicine and Chair Emeritus, Internal Medicine, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota
Amyloidosis

Khalil G. Ghanem, MD, PhD

Associate Professor of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Granuloma Inguinale (Donovanosis); Syphilis; Nonsyphilitic Treponematoses

Christopher J. Gill, MD, MS

Associate Professor of Global Health, Boston University School of Public Health, Boston, Massachusetts
Whooping Cough and Other Bordetella Infections

Jeffrey S. Ginsberg, MD

Professor of Medicine, McMaster University Michael G. DeGroote School of Medicine, Hamilton, Ontario, Canada
Venous Thrombosis and Embolism

Geoffrey S. Ginsburg, MD, PhD

Professor of Medicine and Pathology and Director, Duke Center for Applied Genomics & Precision Medicine, Duke University, Durham, North Carolina
Applications of Molecular Technologies to Clinical Medicine

Marshall J. Glesby, MD, PhD

Professor of Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, New York
Systemic Manifestations of HIV/AIDS

John W. Gnann, Jr., MD

Professor of Medicine, Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina
Mumps; Herpes Simplex Virus Infections

Matthew R. Golden, MD, MPH

Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine; Director, HIV/STD Program, Public Health - Seattle & King County, Seattle, Washington
Neisseria Gonorrhoeae Infections

David L. Goldman, MD

Associate Professor of Pediatrics, Microbiology and Immunology, Children's Hospital at Montefiore/Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York
Mycoplasma Infections

Lee Goldman, MD

Harold and Margaret Hatch Professor, Chief Executive, Columbia University Irving Medical Center, Dean of the Faculties of Health Sciences and Medicine, Columbia University, New York, New York
Approach to Medicine, the Patient, and the Medical Profession: Medicine as a Learned and Humane Profession; Approach to the Patient with Possible Cardiovascular Disease

Larry B. Goldstein, MD

Ruth L. Works Professor and Chairman, Department of Neurology, University of Kentucky College of Medicine; Co-Director, Kentucky Neuroscience Institute, Lexington, Kentucky
Approach to Cerebrovascular Diseases; Ischemic Cerebrovascular Disease

Richard M. Gore, MD

Professor of Radiology, University of Chicago Pritzker School of Medicine; Chief, Section of Gastrointestinal Radiology, NorthShore University HealthSystem, Evanston, Illinois
Diagnostic Imaging Procedures in Gastroenterology

Jason Gotlib, MD, MS

Professor of Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford Cancer Institute, Stanford, California
Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia, and Primary Myelofibrosis

Eduardo Gotuzzo, MD

Professor Emeritus, Alexander von Humboldt Tropical Medicine Institute, Universidad Peruana Cayetano Heredia; Principal Professor of Medicine and Tropical Diseases, National Hospital Cayetano Heredia, Lima, Peru

Cholera and Other Vibrio Infections; Trematode Infections

Leslie C. Grammer, MD

Professor of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois

Drug Allergy

Hartmut Grasemann, MD, PhD

Professor of Pediatrics, The Hospital for Sick Children and University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

Cystic Fibrosis

M. Lindsay Grayson, MBBS, MD, MS

Professor of Medicine, University of Melbourne, Director, Infectious Diseases & Microbiology, Austin Health, Melbourne, Victoria, Australia

Principles of Anti-Infective Therapy

Harry B. Greenberg, MD

Professor of Medicine and of Microbiology and Immunology, Stanford University School of Medicine, Stanford, California

Rotaviruses, Noroviruses, and Other Gastrointestinal Viruses

Steven A. Greenberg, MD

Professor of Neurology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Inflammatory Myopathies

David M. Greer, MD, MA

Professor and Chair of Neurology, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts

Coma, Vegetative State, and Brain Death

Robert C. Griggs, MD

Professor of Neurology, Medicine, Pediatrics, Pathology & Laboratory Medicine, University of Rochester School of Medicine & Dentistry, Rochester, New York

Approach to the Patient with Neurologic Disease

Lev M. Grinberg, MD, PhD

Professor and Chair, Department of Pathology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

Anthrax

Daniel Grossman, MD

Professor of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California

Contraception

Lisa M. Guay-Woodford, MD

Richard L. Hudson Professor of Pediatrics, George Washington University School of Medicine and Health Science and Director, Center for Translational Research, Children's National Medical Center, Washington D.C.

Hereditary Nephropathies and Developmental Abnormalities of the Urinary Tract

Roy M. Gulick, MD, MPH

Professor of Medicine, Weill Cornell Medical School; Attending Physician, NewYork-Presbyterian Hospital, New York, New York
Antiretroviral Therapy for Human Immunodeficiency Virus and Acquired Immunodeficiency Syndrome

Rajesh Gupta, MD, MEd

Associate Professor of Medicine, University of Toronto; General Internist, Medicine, St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Canada
Medical Consultation in Psychiatry

Colleen Hadigan, MD, MPH

Staff Clinician, National Institutes of Health, Laboratory of Immunoregulation, NIAID, Bethesda, Maryland

Microbial Complications in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus

Melissa M. Hagman, MD

Associate Professor of Medicine, Program Director, Internal Medicine Residency-Boise, University of Washington, Boise, Idaho

Nonpneumococcal Streptococcal Infections and Rheumatic Fever

Klaus D. Hagspiel, MD

Professor of Radiology, Medicine (Cardiology) and Pediatrics; Chief, Division of Noninvasive Cardiovascular Imaging, Department of Radiology and Medical Imaging, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia

Noninvasive Cardiac Imaging

H. Hunter Handsfield, MD

Professor of Medicine Emeritus, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington

Neisseria Gonorrhoeae Infections

Raymond C. Harris, MD

Anne and Roscoe R. Robinson Chair and Professor of Medicine and Associate Chair, Division of Nephrology, Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee

Diabetes and the Kidney

Frederick G. Hayden, MD

Stuart S. Richardson Professor Emeritus of Clinical Virology and Professor Emeritus of Medicine, Department of Medicine, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia

Influenza

Frederick M. Hecht, MD

Professor of Medicine, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California

Complementary, Alternative, and Integrative Medicine

Douglas C. Heimburger, MD, MS

Professor of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine; Associate Director for Education & Training, Vanderbilt Institute for Global Health, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee

Nutrition's Interface with Health and Disease

Donald D. Hensrud, MD, MPH

Associate Professor of Preventive Medicine and Nutrition, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota

Nutrition's Interface with Health and Disease

Erik L. Hewlett, MD

Professor of Medicine, Microbiology, Immunology and Cancer Biology, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia

Whooping Cough and Other Bordetella Infections

Richard J. Hift, MMed(Med), PhD

Professor of Medicine, University of KwaZulu-Natal, Durban, KwaZulu-Natal, South Africa

The Porphyrias

David R. Hill, MD, DTM&H

Professor of Medical Sciences, Director, Global Public Health,
Quinnipiac University Frank H Netter MD School of Medicine,
Hamden, Connecticut
Giardiasis

Nicholas S. Hill, MD

Professor of Medicine, Tufts University School of Medicine; Chief,
Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, Tufts
Medical Center, Boston, Massachusetts
Respiratory Monitoring in Critical Care

Christopher D. Hillyer, MD

President and Chief Executive Officer, New York Blood Center;
Professor of Medicine, Weill Cornell Medical College, New York,
New York
Transfusion Medicine

Brian D. Hoit, MD

Professor of Medicine, Physiology and Biophysics, Case Western
Reserve University School of Medicine; Director of
Echocardiography, Harrington Heart & Vascular Center, University
Hospital Cleveland Medical Center, Cleveland, Ohio
Pericardial Diseases

Steven M. Holland, MD

Director, Division of Intramural Research, Chief, Immunopathogenesis
Section, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH,
Bethesda, Maryland
The Nontuberculous Mycobacteria

Steven M. Hollenberg, MD

Professor of Medicine, Cooper Medical School of Rowan University;
Director, Coronary Care Unit, Cooper University Hospital, Camden,
New Jersey
Cardiogenic Shock

Edward W. Hook, III, MD

Professor of Medicine and Director, Division of Infectious Diseases,
University of Alabama at Birmingham School of Medicine,
Birmingham, Alabama
*Granuloma Inguinale (Donovanosis); Syphilis; Nonsyphilitic
Treponematoses*

Jo Howard, MB BChir

Consultant Haematologist and Lead Clinician, Haematology, Guy's
and St Thomas' National Health Service Foundation Trust;
Honorary Reader, King's College London, London, United
Kingdom
Sickle Cell Disease and Other Hemoglobinopathies

David J. Hunter, MBBS, MPH, ScD

Richard Doll Professor of Epidemiology and Medicine, Nuffield
Department of Population Health, University of Oxford, Oxford,
United Kingdom
Epidemiology of Cancer

Khalid Hussain, MB ChB, MD, MSc

Professor of Pediatrics, Weill Cornell Medicine-Qatar; Division
Chief-Endocrinology, Vice Chair for Research, Program
Director-Research, Sidra Medicine, OPC, Doha, Qatar
Hypoglycemia and Pancreatic Islet Cell Disorders

Michael C. Iannuzzi, MD, MBA

Professor and Chairman, Department of Internal Medicine,
Northwell-Staten Island University Hospital and Donald and
Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, New York
Sarcoidosis

Robert D. Inman, MD

Professor of Medicine and Immunology, University of Toronto and
Kremil Research Institute, University Health Network, Toronto,
Ontario, Canada
The Spondyloarthropathies

Sharon K. Inouye, MD, MPH

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Aging Brain
Center, Marcus Institute for Aging Research-Hebrew SeniorLife,
Boston, Massachusetts
Neuropsychiatric Aspects of Aging; Delirium in the Older Patient

Michael G. Ison, MD, MS

Professor of Medicine (Infectious Diseases) and Surgery (Organ
Transplantation), Northwestern University Feinberg School of
Medicine, Chicago, Illinois
Influenza; Adenovirus Diseases

Karen R. Jacobson, MD, MPH

Assistant Professor of Medicine, Medical Director, Boston Tuberculosis
Clinic, Boston University School of Medicine, Boston,
Massachusetts
Tuberculosis

Michael R. Jaff, DO

Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston,
Massachusetts; President, Newton-Wellesley Hospital, Newton,
Massachusetts
Other Peripheral Arterial Diseases

Joanna C. Jen, MD, PhD

Professor of Neurology, David Geffen School of Medicine at UCLA,
Los Angeles, California
Neuro-Ophthalmology; Smell and Taste; Hearing and Equilibrium

Dennis M. Jensen, MD

Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA;
Staff Physician, Medicine-GI, VA Greater Los Angeles Healthcare
System; Director, Human Studies Core & GI Hemostasis Research
Unit, CURE Digestive Diseases Research Center, Los Angeles,
California
Gastrointestinal Hemorrhage

Michael D. Jensen, MD

Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine and Science,
Rochester, Minnesota
Obesity

Robert T. Jensen, MD

Chief, Cell Biology Section, Digestive Diseases Branch, National
Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National
Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Neuroendocrine Tumors

Alain Joffe, MD, MPH

Retired. Most recently, Associate Professor of Pediatrics, Johns
Hopkins University School of Medicine and Director, Student
Health and Wellness Center, Johns Hopkins University, Baltimore,
Maryland
Adolescent Medicine

Stuart Johnson, MD

Professor of Medicine/Infectious Disease, Loyola University Chicago
Stritch School of Medicine, Maywood, Illinois; Physician
Researcher, Research Service, Hines VA Hospital, Hines, Illinois
Clostridial Infections

Robin L. Jones, MD, BSc, MB

Consultant Medical Oncologist, Royal Marsden Hospital and Institute of Cancer Research, London, United Kingdom
Malignant Tumors of Bone, Sarcomas, and Other Soft Tissue Neoplasms

Sian Jones, MD

Associate Professor of Clinical Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, New York
Systemic Manifestations of HIV/AIDS

Jacqueline Jonklaas, MD, PhD

Professor of Medicine, Georgetown University School of Medicine, Washington, D.C.
Thyroid

Richard C. Jordan, DDS, PhD

Professor of Pathology, Oral Pathology & Radiation Oncology, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California
Diseases of the Mouth and Salivary Glands

Charles J. Kahi, MD, MS

Professor of Clinical Medicine, Indiana University School of Medicine; GI Section Chief, Richard L. Roudebush VAMC, Indianapolis, Indiana
Vascular Diseases of the Gastrointestinal Tract

Moses R. Kamya, MB ChB, MMed, MPH, PhD

Professor of Medicine, Makerere University School of Medicine, Kampala, Uganda
Malaria

Louise W. Kao, MD

Associate Professor of Clinical Emergency Medicine and Director, Medical Toxicology Fellowship Program, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana
Chronic Poisoning: Trace Metals and Others

Steven A. Kaplan, MD

Professor of Urology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai; Director, Men's Health Program, Mount Sinai Health System, New York, New York
Benign Prostatic Hyperplasia and Prostatitis

Daniel L. Kastner, MD, PhD

Scientific Director, Division of Intramural Research, National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
The Systemic Autoinflammatory Diseases

David A. Katzka, MD

Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota
Diseases of the Esophagus

Debra K. Katzman, MD

Professor of Pediatrics, The Hospital for Sick Children and University of Toronto; Senior Associate Scientist, Research Institute; Director, Health Science Research, Faculty of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada
Adolescent Medicine

Carol A. Kauffman, MD

Professor of Internal Medicine and Chief, Infectious Diseases, Veterans Affairs Ann Arbor Healthcare System, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan
Endemic Mycoses; Cryptococcosis; Candidiasis

Kenneth Kaushansky, MD

Professor of Medicine, Senior Vice President for Health Sciences, and Dean, Stony Brook University School of Medicine, Stony Brook, New York
Hematopoiesis and Hematopoietic Growth Factors

Keith S. Kaye, MD, MPH

Professor of Medicine, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan
Diseases Caused by Acinetobacter and Stenotrophomonas Species

Armand Keating, MD

Professor of Medicine and Professor, Institute of Biomaterials and Biomedical Engineering, University of Toronto, Toronto, Canada
Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Robin K. Kelley, MD

Associate Professor of Clinical Medicine, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California
Liver and Biliary Tract Cancers

Morton J. Kern, MD

Professor of Medicine and Associate Chief of Cardiology, University of California, Irvine, Orange, California; Chief of Medicine, Long Beach Veterans Health Care System, Long Beach, California
Catheterization and Angiography

Gerald T. Keusch, MD

Professor of Medicine, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts
Shigellosis

Fadlo R. Khuri, MD

President and Professor of Hematology and Medical Oncology, American University of Beirut; Adjunct Professor of Medicine, Pharmacology and Otolaryngology, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia
Lung Cancer and Other Pulmonary Neoplasms

Louis V. Kirchhoff, MD, MPH

Professor of Internal Medicine (Infectious Diseases), Psychiatry, and Epidemiology, University of Iowa Carver College of Medicine and College of Public Health, Iowa City, Iowa
Chagas Disease

Ajay J. Kirtane, MD

Associate Professor of Medicine, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons; Chief Academic Officer, Center for Interventional Vascular Therapy; Director, Columbia University Irving Medical Center Cardiac Catheterization Laboratories, New York, New York
Catheterization and Angiography

Amy D. Klion, MD

Senior Clinical Investigator, Laboratory of Parasitic Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Eosinophilic Syndromes

David S. Knopman, MD

Professor of Neurology, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota
Regional Cerebral Dysfunction: Higher Mental Functions; Cognitive Impairment and Dementia

Christine J. Ko, MD

Professor of Dermatology and Pathology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut
Approach to Skin Diseases

Dimitrios P. Kontoyiannis, MD, ScD

Texas 4000 Distinguished Endowed Professor For Cancer Research, Deputy Head, Division of Internal Medicine, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas
Mucormycosis; Mycetoma and Dematiaceous Fungal Infections

Barbara S. Koppel, MD

Chief of Neurology, Metropolitan Hospital, New York, New York and Professor of Clinical Neurology, New York Medical College, Valhalla, New York
Nutritional and Alcohol-Related Neurologic Disorders

Kevin M. Korenblat, MD

Professor of Medicine, Washington University School of Medicine in St. Louis, St. Louis, Missouri
Approach to the Patient with Jaundice or Abnormal Liver Tests

Bruce R. Korf, MD, PhD

Professor of Genetics, University of Alabama at Birmingham and Chief Genomics Officer, UAB Medicine, Birmingham, Alabama
Principles of Genetics

Mark G. Kortepeter, MD, MPH

Professor of Epidemiology, College of Public Health, University of Nebraska, Omaha, Nebraska; Adjunct Professor of Preventive Medicine and Medicine, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland
Bioterrorism

Shyamasundaran Kottilil, MD, PhD

Professor of Medicine and Associate Chief of Infectious Diseases at the Institute of Human Virology, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland
Antiviral Therapy (Non-HIV)

Joseph A. Kovacs, MD

Senior Investigator, Critical Care Medicine Department, National Institutes of Health Clinical Center, Bethesda, Maryland
Pneumocystis Pneumonia

Thomas O. Kovacs, MD

Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California
Gastrointestinal Hemorrhage

Kris V. Kowdley, MD

Director, Liver Care Network and Organ Care Research, Swedish Medical Center; Clinical Professor of Medicine, Washington State University, Elson S. Floyd College of Medicine, Seattle, Washington
Iron Overload (Hemochromatosis)

Monica Kraft, MD

Robert and Irene Flinn Professor and Chair, Department of Medicine, Deputy Director, Asthma and Airway Disease Research Center, University of Arizona Health Sciences, Tucson, Arizona
Approach to the Patient with Respiratory Disease

Christopher M. Kramer, MD

Ruth C. Heede Professor of Cardiology and Professor of Radiology, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia
Noninvasive Cardiac Imaging

Donna M. Krasnewich, MD, PhD

Program Director, NIGMS, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Lysosomal Storage Diseases

Alexander Kratz, MD, PhD, MPH

Professor of Clinical Pathology and Cell Biology, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons; Director, Automated Core Laboratory and Point of Care Testing Service, Columbia University Irving Medical Center and NewYork-Presbyterian Hospital, New York, New York
Reference Intervals and Laboratory Values

Virginia Byers Kraus, MD, PhD

Professor of Medicine, Adjunct Professor of Pathology and Orthopaedic Surgery, Duke University School of Medicine, Duke Molecular Physiology Institute, Durham, North Carolina
Osteoarthritis

William E. Kraus, MD

Richard and Pat Johnson Distinguished University Professor, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina
Physical Activity

Peter J. Krause, MD

Senior Research Scientist, Yale University School of Public Health, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut
Babesiosis and Other Protozoan Diseases

Daniela Kroshinsky, MD, MPH

Associate Professor of Dermatology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Macular, Papular, Purpuric, Vesicobullous, and Pustular Diseases

John F. Kuemmerle, MD

Charles M. Caravati Professor of Medicine, Chair, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Medical College of Virginia, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia
Inflammatory and Anatomic Diseases of the Intestine, Peritoneum, Mesentery, and Omentum

Ernst J. Kuipers, MD, PhD

Professor of Medicine, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, Netherlands
Acid Peptic Disease

Daniel Laheru, MD

Ian T. MacMillan Professorship in Clinical Pancreatic Research, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Pancreatic Cancer

Donald W. Landry, MD, PhD

Samuel Bard Professor and Chair, Department of Medicine, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons and Physician-in-Chief, Columbia University Irving Medical Center, New York, New York
Approach to the Patient with Renal Disease

Anthony E. Lang, MD

Jack Clark Chair in Parkinson's Disease Research and Director, Division of Neurology, University of Toronto; Director, Morton and Gloria Shulman Movement Disorders Clinic and Edmond J Safra Program in Parkinson's Disease, University Health Network, Toronto Western Hospital, Toronto, Ontario, Canada
Parkinsonism; Other Movement Disorders

Richard A. Lange, MD, MBA

Rick and Ginger Francis Endowed Professor and President, Texas Tech University Health Sciences Center, El Paso; Dean, Paul L. Foster School of Medicine, El Paso, Texas
Acute Coronary Syndrome: Unstable Angina and Non-ST Elevation Myocardial Infarction

Frank A. Lederle, MD[†]

Formerly Professor of Medicine, University of Minnesota School of Medicine; Director of the Minneapolis Veterans Administration Center for Epidemiological and Clinical Research, Minneapolis, Minnesota
Diseases of the Aorta[†] Deceased.

William M. Lee, MD

Meredith Mosle Chair in Liver Disease and Professor of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, Dallas, Texas
Toxin- and Drug-Induced Liver Disease

James E. Leggett, MD

Department of Medical Education, Providence Portland Medical Center; Associate Professor of Medicine Emeritus, Division of Infectious Diseases, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon
Approach to Fever or Suspected Infection in the Normal Host

Glenn N. Levine, MD

Professor of Medicine, Baylor College of Medicine; Director, Cardiac Care Unit, Michael E. DeBakey VA Medical Center, Houston, Texas
Antithrombotic and Antiplatelet Therapy

Marc S. Levine, MD

Emeritus Professor of Radiology, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
Diagnostic Imaging Procedures in Gastroenterology

Stephanie M. Levine, MD

Professor of Medicine, University of Texas Health San Antonio, San Antonio, Texas
Alveolar Filling Disorders

Gary R. Lichtenstein, MD

Professor of Medicine, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine; Director, Center for Inflammatory Bowel Disease, Department of Medicine, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania
Inflammatory Bowel Disease

Jeffrey M. Liebmann, MD

Shirlee and Bernard Brown Professor and Vice Chair, Department of Ophthalmology, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York, New York
Diseases of the Visual System

Henry W. Lim, MD

Chairman and C.S. Livingood Chair Emeritus of Dermatology, Henry Ford Hospital; Senior Vice President for Academic Affairs, Henry Ford Health System, Detroit, Michigan
Eczemas, Photodermatoses, Papulosquamous (Including Fungal) Diseases, and Figurate Erythemas

Aldo A.M. Lima, MD, PhD

Professor, Institute of Biomedicine, Federal University of Ceara, Fortaleza, Ceara, Brazil
Cryptosporidiosis; Trematode Infections

Geoffrey S.F. Ling, MD, PhD

Professor of Neurology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury

Mark S. Link, MD

Professor of Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas
Electrocardiography

Donald M. Lloyd-Jones, MD, ScM

Chair and Eileen M. Foell Professor of Preventive Medicine, Senior Associate Dean for Clinical & Translational Research, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois
Epidemiology of Cardiovascular Disease

Bennett Lorber, MD, DSc

Thomas M. Durant Professor of Medicine and Professor of Microbiology and Immunology, Lewis Katz School of Medicine at Temple University, Philadelphia, Pennsylvania
Listeriosis

Arnold Louie, MD

Professor of Medicine, Molecular Genetics and Microbiology and Associate Director, Institute for Therapeutic Innovation, University of Florida College of Medicine, Orlando, Florida
Antibacterial Chemotherapy

Daniel R. Lucey, MD, MPH

Adjunct Professor, Department of Medicine/Infectious Diseases, Georgetown University Medical Center, Washington, D.C.
Anthrax

Jeffrey M. Lyness, MD

Professor of Psychiatry & Neurology and Senior Associate Dean for Academic Affairs, University of Rochester School of Medicine & Dentistry, Rochester, New York
Psychiatric Disorders in Medical Practice

C. Ronald MacKenzie, MD

C. Ronald MacKenzie Chair in Ethics and Medicine, Hospital for Special Surgery; Professor of Clinical Medicine and Medical Ethics, Weill Cornell Medical College, New York, New York
Surgical Treatment of Joint Diseases

Harriet L. MacMillan, CM, MD, MSc

Chedoke Health Chair in Child Psychiatry and Professor of Psychiatry & Behavioural Neurosciences and of Pediatrics, Offord Centre for Child Studies, McMaster University Michael G. DeGroote School of Medicine, Hamilton, Ontario, Canada
Intimate Partner Violence

Robert D. Madoff, MD

Professor of Surgery, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota
Diseases of the Rectum and Anus

Frank Maldarelli, MD, PhD

Head, Clinical Retrovirology Section, HIV Dynamics and Replication Program, NCI-Frederick, Frederick, Maryland
Biology of Human Immunodeficiency Viruses

Atul Malhotra, MD

Kenneth M. Moser Professor of Medicine, Chief of Pulmonary and Critical Care Medicine, Director of Sleep Medicine, University of California, San Diego, School of Medicine, La Jolla, California
Disorders of Ventilatory Control

[†]Vefat etmiştir.

Mark J. Manary, MD

Helene B. Roberson Professor of Pediatrics, Washington University School of Medicine in St. Louis, St. Louis, Missouri; Senior Lecturer, Department of Community Health, University of Malawi College of Medicine, Blantyre, Malawi
Protein-Energy Malnutrition

Peter Manu, MD

Professor of Medicine and Psychiatry, Donald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, New York; Director of Medical Services, South Oaks Hospital, Amityville, New York
Medical Consultation in Psychiatry

Luis A. Marcos, MD, MPH

Associate Professor of Clinical Medicine, School of Medicine, Stony Brook University, Stony Brook, New York
Trematode Infections

Ariane J. Marelli, MD, MPH

Professor of Medicine and Director, McGill Adult Unit for Congenital Heart Disease, McGill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canada
Congenital Heart Disease in Adults

Xavier Mariette, MD, PhD

Professor of Rheumatology, Université Paris-Sud, AP-HP, Le Kremlin Bicêtre, France
Sjögren Syndrome

Andrew R. Marks, MD

Wu Professor and Chair, Department of Physiology and Cellular Biophysics, Director, Helen and Clyde Wu Center for Molecular Cardiology, Columbia University Vagelos College of Physicians & Surgeons, New York, New York
Cardiac and Circulatory Function

Kieren A. Marr, MD

Professor of Medicine and Oncology and Director, Transplant and Oncology Infectious Diseases, John Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Approach to Fever and Suspected Infection in the Immunocompromised Host

Thomas J. Marrie, MD

Professor of Medicine and Dean Emeritus, Faculty of Medicine, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada
Legionella Infections

Paul Martin, MD

Professor of Medicine and Chief, Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida
Approach to the Patient with Liver Disease

Fernando J. Martinez, MD, MS

Bruce Webster Professor of Internal Medicine and Chief, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, New York
Interstitial Lung Disease

Joel B. Mason, MD

Professor of Medicine and Nutrition, Tufts University School of Medicine; Director, Vitamins & Carcinogenesis Laboratory, U.S.D.A. Human Nutrition Research Center at Tufts University, Boston, Massachusetts
Vitamins, Trace Minerals, and Other Micronutrients

Henry Masur, MD

Chief, Critical Care Medicine Department, Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Microbial Complications in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus

Amy J. Mathers, MD

Associate Professor of Medicine and Pathology, Associate Director of Clinical Microbiology, Medical Director Antimicrobial Stewardship, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia
Infections Due to Other Members of the Enterobacteriaceae, Including Management of Multidrug-Resistant Strains

Eric L. Matteson, MD, MPH

Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota
Infections of Bursae, Joints, and Bones

Michael A. Matthay, MD

Professor of Medicine and Anesthesia, University of California, San Francisco, San Francisco, California
Acute Respiratory Failure

Emeran A. Mayer, MD

Professor of Medicine and Psychiatry, Executive Director G. Oppenheimer Center for Neurobiology of Stress and Resilience, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California
Functional Gastrointestinal Disorders: Irritable Bowel Syndrome, Dyspepsia, Esophageal Chest Pain, and Heartburn

Stephan A. Mayer, MD

William T. Gossett Endowed Chair of Neurology, Henry Ford Health System, Professor of Neurology, Wayne State University School of Medicine, Detroit, Michigan
Hemorrhagic Cerebrovascular Disease

F. Dennis McCool, MD

Professor of Medicine, Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence, Rhode Island; Memorial Hospital of Rhode Island, Pawtucket, Rhode Island
Diseases of the Diaphragm, Chest Wall, Pleura, and Mediastinum

Iain McInnes, PhD

Professor of Experimental Medicine and Director, Institute of Infection, Immunity and Inflammation, University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom
Rheumatoid Arthritis

William J. McKenna, MD

Emeritus Professor of Cardiology, Institute of Cardiovascular Science, University College London, London, United Kingdom
Diseases of the Myocardium and Endocardium

Vallerie McLaughlin, MD

Professor of Medicine, University of Michigan Medical School; Director, Pulmonary Hypertension Program, Ann Arbor, Michigan
Pulmonary Hypertension

John J.V. McMurray, BSc, MB ChB, MD

Professor of Medical Cardiology, British Heart Foundation Cardiovascular Research Centre, University of Glasgow; Honorary Consultant Cardiologist, Queen Elizabeth University Hospital Glasgow, Glasgow, Scotland, United Kingdom
Heart Failure: Management and Prognosis

Kenneth R. McQuaid, MD

Professor of Clinical Medicine and Vice-Chair, Department of Medicine, University of California, San Francisco, School of Medicine; Chief of Gastroenterology and of the Medical Service, San Francisco Veterans Affairs Medical Center, San Francisco, California

Approach to the Patient with Gastrointestinal Disease

Paul S. Mead, MD, MPH

Chief, Bacterial Diseases Branch, Division of Vector-Borne Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Fort Collins, Colorado

Plague and Other Yersinia Infections

Robert T. Means, Jr., MD

Professor of Internal Medicine, East Tennessee State University James H. Quillen College of Medicine, Johnson City, Tennessee

Approach to the Anemias

Graeme Meintjes, MB ChB, MPH, PhD

Professor of Medicine, University of Cape Town, Cape Town, South Africa

Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV/AIDS

Genevieve B. Melton-Meaux, MD, PhD

Professor of Surgery, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, Minnesota

Diseases of the Rectum and Anus

Samuel T. Merrick, MD

Professor of Clinical Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, New York

Systemic Manifestations of HIV/AIDS

Marc Michel, MD

Professor and Head of the Unit of Internal Medicine, Henri Mondor University Hospital, Assistance Publique Hopitaux de Paris, Université Paris-Est Créteil, Creteil, France

Autoimmune and Intravascular Hemolytic Anemias

Jonathan W. Mink, MD, PhD

Professor of Neurology, University of Rochester School of Medicine & Dentistry, Rochester, New York

Congenital, Developmental, and Neurocutaneous Disorders

William E. Mitch, MD

Professor of Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, Texas

Chronic Kidney Disease

Bruce A. Molitoris, MD

Distinguished Professor of Medicine, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana

Acute Kidney Injury

José G. Montoya, MD

Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, California; Director, Palo Alto Medical Foundation Toxoplasma Serology Laboratory, National Reference Center for the Study and Diagnosis of Toxoplasmosis, Palo Alto, California

Toxoplasmosis

Ernest Moy, MD, MPH

Executive Director, Office of Health Equity, Veterans Health Administration, Washington, D.C.

Measuring Health and Health Care

Debabrata Mukherjee, MD, MS

Professor and Chairman, Department of Internal Medicine, Chief, Cardiovascular Medicine, Texas Tech University Health Sciences Center, El Paso, Texas

Acute Coronary Syndrome: Unstable Angina and Non-ST Elevation Myocardial Infarction

Andrew H. Murr, MD

Professor and Chairman, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California

Approach to the Patient with Nose, Sinus, and Ear Disorders

Daniel M. Musher, MD

Distinguished Service Professor of Medicine and Professor of Molecular Virology and Microbiology, Baylor College of Medicine; Staff Physician, Infectious Disease Section, Michael E. DeBakey VA Medical Center, Houston, Texas

Overview of Pneumonia

Robert J. Myerburg, MD

Professor of Medicine and Physiology, Department of Medicine, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida

Approach to Cardiac Arrest and Life-Threatening Arrhythmias

Kari C. Nadeau, MD, PhD

Naddisy Family Foundation Professor of Allergy and Director, Sean N. Parker Center for Allergy and Asthma Research at Stanford University, Stanford, California

Approach to the Patient with Allergic or Immunologic Disease

Stanley J. Naides, MD

President, Stanley J. Naides, M.D., P.C., Dana Point, California

Arboviruses Causing Fever and Rash Syndromes

Theodore E. Nash, MD

Principal Investigator, Clinical Parasitology Section, National Institutes of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Giardiasis

Avindra Nath, MD

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

Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus, and Slow Virus Infections of the Central Nervous System; Meningitis: Bacterial, Viral, and Other; Brain Abscess and Parameningeal Infections

Genevieve Neal-Perry, MD, PhD

Professor of Obstetrics and Gynecology and Director of the Reproductive Endocrinology and Infertility Center, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington

Menopause

Anne T. Neff, MD

Professor of Medicine, Hematology/Medical Oncology, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine; Staff Physician, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio

Von Willebrand Disease and Hemorrhagic Abnormalities of Platelet and Vascular Function

Eric G. Neilson, MD

Vice President for Medical Affairs and Lewis Landsberg Dean and Professor of Medicine and of Cell and Developmental Biology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois

Tubulointerstitial Diseases

Christina A. Nelson, MD, MPH

Medical Officer, Bacterial Diseases Branch, Division of Vector-Borne Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Fort Collins, Colorado
Plague and Other Yersinia Infections

Lewis S. Nelson, MD

Professor and Chair, Department of Emergency Medicine; Director, Division of Medical Toxicology, Rutgers New Jersey Medical School, Newark, New Jersey
Acute Poisoning

Eric J. Nestler, MD, PhD

Nash Family Professor of Neuroscience, Director, Friedman Brain Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York
Biology of Addiction

Anne B. Newman, MD, MPH

Distinguished Professor and Chair, Department of Epidemiology, Katherine M. Detre Endowed Chair of Population Health Sciences; Director, Center for Aging and Population Health, Professor of Medicine, and Clinical and Translational Science Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh; Clinical Director, Aging Institute of UPMC and Pitt, Pittsburgh, Pennsylvania
Epidemiology of Aging: Implications of an Aging Society

Lindsay E. Nicolle, MD

Professor Emeritus, Department of Internal Medicine, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada
Approach to the Patient with Urinary Tract Infection

Lynnette K. Nieman, MD

Senior Investigator, Diabetes, Endocrinology and Obesity Branch, NIDDK/NIH, Bethesda, Maryland
Approach to the Patient with Endocrine Disease; Adrenal Cortex; Polyglandular Disorders

Gaetane Nocturne, MD, PhD

Associate Professor of Rheumatology, Université Paris-Sud, AP-HP, Le Kremlin Bicêtre, France
Sjögren Syndrome

Christopher M. O'Connor, MD

Adjunct Professor of Medicine, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina; CEO, Inova Heart and Vascular Institute, Fairfax, Virginia
Heart Failure: Pathophysiology and Diagnosis

Francis G. O'Connor, MD, MPH

Professor and Medical Director, Consortium for Health and Military Performance, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland
Disorders Due to Heat and Cold; Rhabdomyolysis

Patrick G. O'Connor, MD, MPH

Dan Adams and Amanda Adams Professor and Chief, General Internal Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut
Alcohol Use Disorders

James R. O'Dell, MD

Bruce Professor and Vice Chair of Internal Medicine, University of Nebraska Medical Center College of Medicine; Chief of Rheumatology, Medicine, Omaha VA, Omaha, Nebraska
Rheumatoid Arthritis

Anne E. O'Donnell, MD

The Nehemiah and Naomi Cohen Chair in Pulmonary Disease Research, Chief, Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, Georgetown University Medical Center, Washington, D.C.
Bronchiectasis, Atelectasis, Cysts, and Localized Lung Disorders

Jae K. Oh, MD

Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota; Director, Heart Vascular Stroke Institute, Samsung Medical Center, Seoul, Gangnam, South Korea
Pericardial Diseases

Pablo C. Okhuysen, MD

Professor of Infectious Diseases, Infection Control and Employee Health, University of Texas MD Anderson Cancer Center; Adjunct Professor of Infectious Diseases, Baylor College of Medicine; Adjunct Professor of Epidemiology, Human Genetics and Environmental Health, University of Texas School of Public Health; Adjunct Professor of Infectious Diseases, McGovern Medical School at the University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, Texas
Approach to the Patient with Suspected Enteric Infection

Michael S. Okun, MD

Professor and Chair of Neurology, Fixel Institute for Neurological Diseases, University of Florida College of Medicine, Gainesville, Florida
Parkinsonism; Other Movement Disorders

Jeffrey E. Olgin, MD

Gallo-Chatterjee Distinguished Professor and Chief of Cardiology, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California
Approach to the Patient with Suspected Arrhythmia

Nancy J. Olsen, MD

Professor of Medicine, Penn State Milton S. Hershey Medical Center, Hershey, Pennsylvania
Biologic Agents and Signaling Inhibitors

Walter A. Orenstein, MD, DSc

Professor of Medicine, Pediatrics, Epidemiology & Global Health, Emory University School of Medicine; Associate Director, Emory Vaccine Center, Atlanta, Georgia
Immunization

John J. O'Shea, MD

Scientific Director, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Biologic Agents and Signaling Inhibitors

Douglas R. Osmon, MD

Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine and Science; Consultant, Division Infectious Disease, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Infections of Bursae, Joints, and Bones

Catherine M. Otto, MD

J. Ward Kennedy-Hamilton Endowed Chair in Cardiology and Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine; Director, Heart Valve Clinic, Associate Director, Echocardiography, University of Washington Medical Center, Seattle, Washington
Echocardiography

Martin G. Ottolini, MD

Professor of Pediatrics and Director, Capstone Student Research Program, Uniformed Services University of the Health Sciences; Consultant, Pediatric Infectious Diseases, Pediatrics, Walter Reed National Military Medical Center, Bethesda, Maryland
Measles

Peter G. Pappas, MD

Professor of Medicine, University of Alabama at Birmingham School of Medicine, Birmingham, Alabama
Candidiasis; Mycetoma and Dematiaceous Fungal Infections

Ben Ho Park, MD, PhD

The Donna S. Hall Professor of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine; Co-Leader Breast Cancer Research; Director of Precision Oncology; Associate Director for Translational Research, Vanderbilt-Ingram Cancer Center, Nashville, Tennessee
Cancer Biology and Genetics

Pankaj Jay Pasricha, MD

Professor of Medicine and Neuroscience, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Gastrointestinal Endoscopy

Manisha Patel, MD, MS

Measles, Mumps, Rubella, Herpesvirus, and Domestic Polio Epidemiology Team Lead, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Mumps

Robin Patel, MD

Elizabeth P. and Robert E. Allen Professor of Individualized Medicine and Professor of Medicine and of Microbiology; Chair, Division of Clinical Microbiology; Consultant, Divisions of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; Director, Infectious Diseases Research Laboratory, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota
Introduction to Microbial Disease: Pathophysiology and Diagnostics

David L. Paterson, MBBS, PhD

Professor of Medicine and Director, Centre for Clinical Research, University of Queensland, Herston, Queensland; Consultant Infectious Diseases Physician, Department of Infectious Diseases, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia
Infections Due to Other Members of the Enterobacteriaceae, Including Management of Multidrug-Resistant Strains

Jean-Michel Pawlotsky, MD, PhD

Professor, Department of Virology, Henri Mondor University Hospital, Creteil, France
Acute Viral Hepatitis; Chronic Viral and Autoimmune Hepatitis

Thomas H. Payne, MD

Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine; Medical Director, Information Technology Services, UW Medicine, Seattle, Washington
Statistical Interpretation of Data and Using Data for Clinical Decisions

Richard D. Pearson, MD

Professor Emeritus of Medicine, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia
Antiparasitic Therapy

Trish M. Perl, MD, MSc

Jay Sanford Professor of Medicine and Chief of Infectious Diseases and Geographic Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center Dallas, Texas
Enterococcal Infections

Michael A. Pesce, PhD

Professor Emeritus of Pathology and Cell Biology, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York, New York
Reference Intervals and Laboratory Values

Brett W. Petersen, MD, MPH

Epidemiology Team Lead, Poxvirus and Rabies Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Smallpox, Monkeypox, and Other Poxvirus Infections

William A. Petri, Jr., MD, PhD

Wade Hampton Frost Professor of Epidemiology and Vice Chair for Research, Department of Medicine, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia
Relapsing Fever and Other Borrelia Infections; African Sleeping Sickness; Amebiasis

Marc A. Pfeffer, MD, PhD

Dzau Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Heart Failure: Management and Prognosis

David S. Pisetsky, MD, PhD

Professor of Medicine and Immunology, Duke University School of Medicine, Chief, Rheumatology, VA Medical Center, Durham, North Carolina
Laboratory Testing in the Rheumatic Diseases

Frank Powell, PhD

Professor of Medicine, University of California, San Diego, School of Medicine, La Jolla, California
Disorders of Ventilatory Control

Reed E. Pyeritz, MD, PhD

Professor of Medicine, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
Inherited Diseases of Connective Tissue

Thomas C. Quinn, MD, MSc

Professor of Medicine and Pathology, Director, Center for Global Health, Johns Hopkins University School of Medicine; Associate Director, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Baltimore, Maryland
Epidemiology and Diagnosis of Human Immunodeficiency Virus Infection and Acquired Immunodeficiency Syndrome

Jai Radhakrishnan, MD, MS

Professor of Medicine, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons; Clinical Chief, Division of Nephrology, Columbia University Irving Medical Center, New York, New York
Glomerular Disorders and Nephrotic Syndromes

Jerald Radich, MD

Associate Professor of Medical Oncology, Clinical Research Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center and University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington
Chronic Myeloid Leukemia

Petros I. Rafailidis, MD, PhD, MSc

Assistant Professor Internal Medicine-Infectious Diseases, Democritus University of Thrace; Beta University Department of Internal Medicine, University General Hospital of Greece, Alexandroupolis, Greece; Senior Researcher, Alfa Institute of Biomedical Sciences, Athens, Greece
Pseudomonas and Related Gram-Negative Bacillary Infections

Ganesh Raghu, MD

Professor of Medicine and Laboratory Medicine (adjunct), University of Washington School of Medicine; Director, Center for Interstitial Lung Diseases, UW Medicine; Co-Director, Scleroderma Clinic, University of Washington Medical Center, Seattle, Washington
Interstitial Lung Disease

Margaret V. Ragni, MD, MPH

Professor of Medicine, and Clinical Translational Science, University of Pittsburgh School of Medicine; Director, Hemophilia Center of Western Pennsylvania, Pittsburgh, Pennsylvania
Hemorrhagic Disorders: Coagulation Factor Deficiencies

Srinivasa N. Raja, MD

Professor of Anesthesiology, Critical Care Medicine, and Neurology; Director of Pain Research, Division of Pain Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Pain

S. Vincent Rajkumar, MD

Edward W. and Betty Knight Scripps Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota
Plasma Cell Disorders

James D. Ralston, MD, MPH

Senior Investigator, Kaiser Permanente Washington Health Research Institute, Seattle, Washington
Comprehensive Chronic Disease Management

Stuart H. Ralston, MB ChB

Professor of Rheumatology, University of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom
Paget Disease of Bone

Didier Raoult, MD, PhD

Professor, Aix-Marseille Université, Faculté de Médecine, Chief, Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée-Infection, Marseille, France
Bartonella Infections; Rickettsial Infections

Adam J. Ratner, MD, MPH

Associate Professor of Pediatrics and Microbiology and Chief, Division of Pediatric Infectious Diseases, New York University School of Medicine, New York, New York
Haemophilus and Moraxella Infections

Annette C. Reboli, MD

Dean and Professor of Medicine, Cooper Medical School of Rowan University and Cooper University Hospital, Camden, New Jersey
Erysipelothrix Infections

K. Rajender Reddy, MD

Ruimy Family President's Distinguished Professor of Internal Medicine, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
Bacterial, Parasitic, Fungal, and Granulomatous Liver Diseases

Donald A. Redelmeier, MD

Professor of Medicine, University of Toronto; Canada Research Chair, Medical Decision Science; Senior Scientist, Evaluative Clinical Sciences, Sunnybrook Research Institute; Staff Physician, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Ontario, Canada
Postoperative Care and Complications

Susan E. Reef, MD

Medical Epidemiologist, Global Immunization Division, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Rubella (German Measles)

John Reilly, MD

Richard D. Krugman Endowed Chair and Dean, School of Medicine, and Vice Chancellor for Health Affairs, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado
Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Megan E. Reller, MD, PhD

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

Neil M. Resnick, MD

Thomas Detre Professor of Medicine and Chief, Division of Geriatric Medicine and Gerontology, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania
Urinary Incontinence

David B. Reuben, MD

Archstone Professor and Chief, Division of Geriatrics, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California
Geriatric Assessment

Jennifer G. Robinson, MD, MPH

Professor of Epidemiology and Medicine, Director, Prevention Intervention Center, Department of Epidemiology, University of Iowa Carver College of Medicine, Iowa City, Iowa
Disorders of Lipid Metabolism

Inez Rogatsky, PhD

Professor of Microbiology and Immunology, Weill Cornell Medical College; Senior Scientist, Arthritis and Tissue Degeneration Program, Hospital for Special Surgery, New York, New York
Immunomodulatory Drugs

Joseph G. Rogers, MD

Professor of Medicine, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina
Heart Failure: Pathophysiology and Diagnosis

Jean-Marc Rolain, PharmD, PhD

Professor, Aix-Marseille Université and Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection, Marseille, France
Bartonella Infections

Barrett J. Rollins, MD, PhD

Linde Family Professor of Medicine, Dana-Farber Cancer Institute, Brigham & Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Histiocytoses

José R. Romero, MD

Horace C. Cabe Professor of Infectious Diseases, Department of Pediatrics, University of Arkansas for Medical Sciences; Director, Pediatric Infectious Diseases Section, Arkansas Children's Hospital; Director, Clinical Trials Research, Arkansas Children's Research Institute, Little Rock, Arkansas
Enteroviruses

Karen Rosene-Montella, MD

President, Karen Rosene, LLC; Senior Consultant the Levinson Institute; Professor Emerita of Medicine, Warren Alpert Medical School at Brown University, Providence, Rhode Island
Common Medical Problems in Pregnancy

Philip J. Rosenthal, MD

Professor of Medicine, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California
Malaria

James A. Russell, MD

Professor of Medicine, University of British Columbia, Vancouver,
British Columbia
Shock Syndromes Related to Sepsis

Anil K. Rustgi, MD

Irving Professor of Medicine, Director, Herbert Irving Comprehensive
Cancer Center; Chief, NewYork-Presbyterian Hospital/Columbia
University Irving Medical Center Cancer Service, Columbia
University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York,
New York
Neoplasms of the Esophagus and Stomach

Daniel E. Rusyniak, MD

Professor of Emergency Medicine, Indiana University School of
Medicine, Indianapolis, Indiana
Chronic Poisoning: Trace Metals and Others

George Sakoulas, MD

Associate Adjunct Professor, Division of Host-Microbe Systems &
Therapeutics, University of California, San Diego, School of
Medicine, La Jolla, California; Infectious Disease Consultant, Sharp
Healthcare, San Diego, California
Staphylococcal Infections

Robert A. Salata, MD

STERIS Chair of Excellence in Medicine, Professor and Chairman,
Department of Medicine, Case Western Reserve University School
of Medicine; Physician-in-Chief, Master Clinician in Infectious
Diseases, University Hospitals Cleveland Medical Center, Cleveland,
Ohio
Brucellosis

Jane E. Salmon, MD

Collette Kean Research Chair, Hospital for Special Surgery; Professor
of Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, New York
Mechanisms of Immune-Mediated Tissue Injury

Edsel Maurice T. Salvana, MD, DTM&H

Associate Professor of Medicine and Director, Institute of Molecular
Biology and Biotechnology, National Institutes of Health, University
of the Philippines College of Medicine, Manila, Philippines
Brucellosis

Nanette Santoro, MD

Professor and E. Stewart Taylor Chair, Department of Obstetrics and
Gynecology, University of Colorado School of Medicine, Aurora,
Colorado
Menopause

Renato M. Santos, MD

Assistant Professor of Medicine, Emory University School of Medicine,
Emory Heart and Vascular Center, John's Creek, Georgia
Vascular Disorders of the Kidney

Peter A. Santucci, MD

Professor of Medicine, Loyola University Medical Center, Maywood,
Illinois
Electrophysiologic Interventional Procedures and Surgery

Patrice Savard, MD, MSc

Assistant Professor of Microbiology and Immunology, Université de
Montréal; Director, Unité de Prévention, Centre Hospitalier de
l'Université de Montréal, Québec, Canada
Enterococcal Infections

Michael N. Sawka, PhD

Professor, School of Biological Sciences, Georgia Institute of
Technology, Atlanta, Georgia
Disorders Due to Heat and Cold

Paul D. Scanlon, MD

Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine and Science,
Rochester, Minnesota
Respiratory Testing and Function

Andrew I. Schafer, MD

Professor of Medicine, Director, Richard T. Silver Center for
Myeloproliferative Neoplasms, Weill Cornell Medical College, New
York, New York
*Approach to Medicine, the Patient, and the Medical Profession: Medicine as
a Learned and Humane Profession; Thrombotic Disorders:
Hypercoagulable States; Approach to the Patient with Bleeding and
Thrombosis; Hemorrhagic Disorders: Disseminated Intravascular
Coagulation, Liver Failure, and Vitamin K Deficiency*

William Schaffner, MD

Professor of Preventive Medicine, Vanderbilt University School of
Medicine, Nashville, Tennessee
Tularemia and Other Francisella Infections

W. Michael Scheld, MD

Bayer-Gerald L. Mandell Professor of Infectious Diseases; Professor of
Medicine; Clinical Professor of Neurosurgery; David A. Harrison
Distinguished Educator, University of Virginia Health System,
Charlottesville, Virginia
Introduction to Microbial Disease: Pathophysiology and Diagnostics

Manuel Schiff, MD, PhD

Associate Professor of Pediatrics and Head of Metabolic Unit,
Reference Center for Inborn Errors of Metabolism, Robert Debré
University Hospital, Paris, France
Homocystinuria and Hyperhomocysteinemia

Michael L. Schilsky, MD

Professor of Medicine and Surgery, Yale University School of Medicine,
New Haven, Connecticut
Wilson Disease

Robert T. Schooley, MD

Professor of Medicine, University of California, San Diego, School of
Medicine, San Diego, California
Epstein-Barr Virus Infection

David L. Schrager, MD, MPH

Professor of Emergency Medicine, David Geffen School of Medicine at
UCLA, Los Angeles, California
Approach to the Patient with Abnormal Vital Signs

Lynn M. Schuchter, MD

Professor of Medicine, C. Willard Robinson Professor and Chair of the
Division of Hematology-Oncology, University of Pennsylvania
Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
Melanoma and Nonmelanoma Skin Cancers

Sam Schulman, MD, PhD

Professor of Medicine, McMaster University Michael G. DeGroote
School of Medicine, Hamilton, Ontario, Canada
Antithrombotic and Antiplatelet Therapy

Lawrence B. Schwartz, MD, PhD

Charles and Evelyn Thomas Professor of Medicine, Medical College of
Virginia, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia
Systemic Anaphylaxis, Food Allergy, and Insect Sting Allergy

Carlos Seas, MD, MSc

Associate Professor of Medicine, Universidad Peruana Cayetano
Heredia; Vice Director, Alexander von Humboldt Tropical Medicine
Institute, Attending Physician, Infectious and Tropical Medicine,
Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima, Peru
Cholera and Other Vibrio Infections

Steven A. Seifert, MD

Professor of Emergency Medicine, University of New Mexico School of Medicine; Medical Director, New Mexico Poison and Drug Information Center, Albuquerque, New Mexico
Envenomation, Bites, and Stings

Julian Lawrence Seifter, MD

James G. Haidas Distinguished Chair in Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Potassium Disorders; Acid-Base Disorders

Duygu Selcen, MD

Professor of Neurology and Pediatrics, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota
Muscle Diseases

Carol E. Semrad, MD

Professor of Medicine, University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago, Illinois
Approach to the Patient with Diarrhea and Malabsorption

Harry Shamoon, MD

Professor of Medicine and Senior Associate Dean for Clinical & Translational Research, Albert Einstein College of Medicine; Director, Harold and Muriel Block Institute for Clinical and Translational Research at Einstein and Montefiore, Bronx, New York
Diabetes Mellitus

Pamela J. Shaw, DBE, MBBS, MD

Professor of Neurology, Sheffield Institute for Translational Neuroscience, University of Sheffield, Sheffield, United Kingdom
Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Diseases

Beth H. Shaz, MD

Chief Medical and Scientific Officer, New York Blood Center; Adjunct Assistant Professor, Department of Pathology and Cell Biology, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York, New York
Transfusion Medicine

Robert L. Sheridan, MD

Professor of Surgery, Harvard Medical School and Massachusetts General Hospital, COL (ret), U.S. Army, Boston, Massachusetts
Medical Aspects of Trauma and Burns

Stuart Sherman, MD

Glen A. Lehman Professor of Gastroenterology and Professor of Medicine and Radiology; Clinical Director of Gastroenterology and Hepatology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana
Diseases of the Gallbladder and Bile Ducts

Wun-Ju Shieh, MD, MPH, PhD

Deputy Chief/Medical Officer, Infectious Diseases Pathology Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Leptospirosis

Michael E. Shy, MD

Professor of Neurology and Pediatrics, University of Iowa Carver College of Medicine, Iowa City, Iowa
Peripheral Neuropathies

Ellen Sidransky, MD

Chief, Section of Molecular Neurogenetics, Medical Genetics Branch, NHGRI, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Lysosomal Storage Diseases

Richard M. Siegel, MD, PhD

Clinical Director and Chief, Autoimmunity Branch, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
The Systemic Autoinflammatory Diseases

Costi D. Sifri, MD

Professor of Medicine and Medical Director, Immunocompromised Infectious Diseases Program, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia
Approach to Fever and Suspected Infection in the Immunocompromised Host

Robert F. Siliciano, MD, PhD

Professor of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine; Investigator, Howard Hughes Medical Institute, Baltimore, Maryland
Immunopathogenesis of Human Immunodeficiency Virus Infection

Michael S. Simberkoff, MD

Professor of Medicine, New York University School of Medicine and Chief of Staff, VA New York Harbor Healthcare System, New York, New York
Haemophilus and Moraxella Infections

David L. Simel, MD, MHS

Professor of Medicine, Duke University School of Medicine; Chief of Medical Service, Durham Veterans Affairs Medical Center, Durham, North Carolina
Approach to the Patient: History and Physical Examination

Karl Skorecki, MD

Professor and Dean, Azriel Faculty of Medicine, Bar-Ilan University, Ramat Gan, Israel
Regenerative Medicine, Cell, and Gene Therapies

Arthur S. Slutsky, CM, MD

Professor of Medicine, Director, Interdepartmental Division of Critical Care Medicine, University of Toronto; Vice President (Research), St Michael's Hospital; Keenan Research Centre, Li Ka Shing Knowledge Institute, Toronto, Ontario, Canada
Mechanical Ventilation

Eric J. Small, MD

Professor of Medicine, Deputy Director and Chief Scientific Officer, UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California
Prostate Cancer

Gerald W. Smetana, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School and Physician, Division of General Medicine and Primary Care, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts
Principles of Medical Consultation

Gordon Smith, MD

Professor and Chair of Neurology, Medical College of Virginia, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia
Peripheral Neuropathies

Frederick S. Southwick, MD

Professor of Medicine, University of Florida College of Medicine, Gainesville, Florida
Nocardiosis

Allen M. Spiegel, MD

Dean Emeritus and Professor of Medicine, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York
Principles of Endocrinology; Polyglandular Disorders

Robert Spiera, MD

Professor of Clinical Medicine, Weill Cornell Medical College;
 Director, Scleroderma, Vasculitis, & Myositis Center, Hospital for
 Special Surgery, New York, New York
Giant Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica

Stanley M. Spinola, MD

Professor of Medicine, Microbiology and Immunology, Pathology and
 Laboratory Medicine and Chair, Microbiology and Immunology,
 Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana
Chancroid

Sally P. Stabler, MD

Professor of Medicine and Cleo Scott & Mitchell Vincent Allen Chair
 in Hematology Research, University of Colorado School of
 Medicine, Aurora, Colorado
Megaloblastic Anemias

Stephanie M. Stanford, PhD

Assistant Professor of Medicine, University of California, San Diego,
 School of Medicine, La Jolla, California
Mechanisms of Inflammation and Tissue Repair

Paul Stark, MD

Professor Emeritus of Radiology, University of California, San Diego,
 School of Medicine; Chief of Cardiothoracic Radiology, VA San
 Diego Healthcare System, La Jolla, California
Imaging in Pulmonary Disease

David P. Steensma, MD

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School and
 Physician, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts
Myelodysplastic Syndromes

Theodore S. Steiner, MD

Professor and Associate Head, Division of Infectious Diseases,
 University of British Columbia, Vancouver, British Columbia,
 Canada
Escherichia Coli Enteric Infections

David S. Stephens, MD

Stephen W. Schwarzmann Distinguished Professor of Medicine and
 Chair, Department of Medicine, Emory University School of
 Medicine, Atlanta, Georgia
Neisseria Meningitidis Infections

David A. Stevens, MD

Professor of Medicine, Stanford University School of Medicine,
 Stanford, California; President and Principal Investigator, Infectious
 Diseases Research Laboratory, California Institute for Medical
 Research, San Jose, California
Systemic Antifungal Agents

Dennis L. Stevens, PhD, MD

Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine,
 Seattle, Washington; Research & Development Service, Veterans
 Affairs Medical Center, Boise, Idaho
Nonpneumococcal Streptococcal Infections and Rheumatic Fever

James K. Stoller, MD, MS

Professor and Chairman, Education Institute, Jean Wall Bennett
 Professor of Medicine, Samson Global Leadership Endowed Chair,
 Cleveland Clinic Lerner College of Medicine, Cleveland Clinic,
 Cleveland, Ohio
Respiratory Monitoring in Critical Care

John H. Stone, MD, MPH

Professor of Medicine, Harvard Medical School, Director, Clinical
 Rheumatology, Massachusetts General Hospital, Boston,
 Massachusetts
The Systemic Vasculitides

Richard M. Stone, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief of the Medical
 Staff, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts
Myelodysplastic Syndromes

Raymond A. Strikas, MD, MPH

Medical Officer, Immunization Services Division, Centers for Disease
 Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Immunization

Edwin P. Su, MD

Associate Professor of Clinical Orthopaedics, Weill Cornell Medical
 College; Associate Attending Orthopaedic Surgeon, Hospital for
 Special Surgery, New York, New York
Surgical Treatment of Joint Diseases

Roland W. Sutter, MD, MPH&TM

Special Adviser to Director, Polio Eradication Department, World
 Health Organization, Geneva, Switzerland
Diphtheria and Other Corynebacterium Infections

Ronald S. Swerdlow, MD

Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA,
 Los Angeles, California; Chief, Division of Endocrinology,
 Metabolism and Nutrition, Harbor-UCLA Medical Center, Senior
 Investigator, Los Angeles Biomedical Research Institute, Torrance,
 California
The Testis and Male Hypogonadism, Infertility, and Sexual Dysfunction

Heidi Swygard, MD, MPH

Professor of Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill,
 Chapel Hill, North Carolina
Approach to the Patient with a Sexually Transmitted Infection

Megan Sykes, MD

Michael J. Friedlander Professor of Medicine, Director, Columbia
 Center for Translational Immunology, Columbia University Vagelos
 College of Physicians and Surgeons, New York, New York
Transplantation Immunology

H. Keipp Talbot, MD, MPH

Associate Professor of Medicine, Vanderbilt University School of
 Medicine, Nashville, Tennessee
Respiratory Syncytial Virus

Marian Tanofsky-Kraff, PhD

Professor of Medical and Clinical Psychology and of Medicine,
 Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda,
 Maryland
Eating Disorders

Susan M. Tarlo, MBBS

Professor of Medicine, University of Toronto; Respiratory Physician,
 University Health Network, Toronto, Ontario, Canada
Occupational Lung Disease

Paul S. Teirstein, MD

Chief of Cardiology; Director, Interventional Cardiology, Scripps
 Clinic, La Jolla, California
Interventional and Surgical Treatment of Coronary Artery Disease

Sam R. Telford, III, ScD

Professor of Infectious Disease and Global Health, Tufts University
 School of Veterinary Medicine, North Grafton, Massachusetts
Babesiosis and Other Protozoan Diseases

Rajesh V. Thakker, MD

May Professor of Medicine, Radcliffe Department of Medicine,
 University of Oxford, Oxford, United Kingdom
The Parathyroid Glands, Hypercalcemia, and Hypocalcemia

Judith Therrien, MD

Professor of Medicine, Jewish General Hospital, Montreal, Quebec, Canada
Congenital Heart Disease in Adults

George R. Thompson, III, MD

Associate Professor of Clinical Medicine, University of California, Davis School of Medicine, Davis, California
Endemic Mycoses

Antonella Tosti, MD

Fredric Brandt Endowed Professor of Dermatology, Dr. Phillip Frost Department of Dermatology and Cutaneous Surgery, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida
Diseases of Hair and Nails

Indi Trehan, MD, MPH, DTM&H

Associate Professor of Pediatrics, Washington University School of Medicine in St. Louis, St. Louis, Missouri; Executive Director and Medical Director, Lao Friends Hospital for Children, Luang Prabang, Lao People's Democratic Republic
Protein-Energy Malnutrition

Ronald B. Turner, MD

Professor of Pediatrics, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia
The Common Cold

Anthony Michael Valeri, MD

Associate Professor of Medicine, Vagelos College of Physicians and Surgeons; Medical Director, Hemodialysis, Columbia University Irving Medical Center, New York, New York
Treatment of Irreversible Renal Failure

John Varga, MD

John and Nancy Hughes Distinguished Professor of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois
Systemic Sclerosis (Scleroderma)

Bradley V. Vaughn, MD

Professor of Neurology, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina
Sleep Disorders

Alan P. Venook, MD

Professor of Clinical Medicine, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California
Liver and Biliary Tract Cancers

Joseph G. Verbalis, MD

Professor of Medicine, Georgetown University; Chief, Endocrinology and Metabolism, Georgetown University Hospital, Washington, D.C.
Posterior Pituitary

Ronald G. Victor, MD[†]

Formerly Burns & Allen Professor of Medicine, Smidt Heart Institute, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California
Arterial Hypertension[†]Deceased.

Angela Vincent, MBBS, MSc

Emeritus Professor, Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford, Oxford, United Kingdom
Disorders of Neuromuscular Transmission

Tonia L. Vincent, PhD

Professor of Musculoskeletal Biology, Arthritis Research UK Senior Fellow and Consultant Rheumatologist; Director, Arthritis Research UK Centre for Osteoarthritis Pathogenesis, University of Oxford, Oxford, England
Osteoarthritis

[†]Vefat etmiştir.

Robert M. Wachter, MD

Holly Smith Professor and Chairman, Department of Medicine, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California
Quality, Safety, and Value

Edward H. Wagner, MD, MPH

Director Emeritus, MacColl Center for Health Care Innovation, Group Health Research Institute, Seattle, Washington
Comprehensive Chronic Disease Management

Edward E. Walsh, MD

Professor of Medicine, University of Rochester School of Medicine & Dentistry; Unit Chief, Infectious Diseases, Rochester General Hospital, Rochester, New York
Respiratory Syncytial Virus

Thomas J. Walsh, MD

Professor of Medicine, Pediatrics, Microbiology & Immunology and Chief, Infectious Diseases Translational Research Laboratory, Weill Cornell Medical College, New York, New York; Adjunct Professor of Pathology, Johns Hopkins University School of Medicine; Adjunct Professor of Medicine, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland
Aspergillosis

Jeremy D. Walston, MD

Raymond and Anna Lublin Professor of Geriatric Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Common Clinical Sequelae of Aging

Roland B. Walter, MD, PhD, MS

Associate Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine and Associate Member, Clinical Research Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington
The Acute Leukemias

Christina Wang, MD

Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California; Clinical and Translational Science Institute, Los Angeles Biomedical Research Institute and Division of Endocrinology, Department of Medicine, Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, California
The Testis and Male Hypogonadism, Infertility, and Sexual Dysfunction

Lorraine B. Ware, MD

Professor of Medicine, Pathology, Microbiology, and Immunology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee
Acute Respiratory Failure

Circle A. Warren, MD

Associate Professor of Medicine, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia
Cryptosporidiosis

John T. Watson, MD, MSc

Respiratory Viruses Branch, Division of Viral Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Coronaviruses

Thomas J. Weber, MD

Associate Professor of Medicine, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina
Approach to the Patient with Metabolic Bone Disease; Osteoporosis

Geoffrey A. Weinberg, MD

Professor of Pediatrics, University of Rochester School of Medicine & Dentistry; Director, Clinical Pediatric Infectious Diseases & Pediatric HIV Program, Golisano Children's Hospital, University of Rochester Medical Center, Rochester, New York
Parainfluenza Viral Disease

David A. Weinstein, MD, MMSc

Professor of Pediatrics, University of Connecticut School of Medicine, Farmington, Connecticut; Director, Glycogen Storage Disease Program, Connecticut Children's Medical Center, Hartford, Connecticut

Glycogen Storage Diseases

Robert S. Weinstein, MD

Professor of Medicine, University of Arkansas for Medical Sciences; Staff Endocrinologist, Central Arkansas Veterans Health Care System, Little Rock, Arkansas

Osteomalacia and Rickets

Roger D. Weiss, MD

Professor of Psychiatry, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; Chief, Division of Alcohol and Drug Abuse, McLean Hospital, Belmont, Massachusetts

Drugs of Abuse

Roy E. Weiss, MD, PhD

Kathleen & Stanley Glaser Distinguished Chair and Chairman, Department of Medicine, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida; Esformes Professor Emeritus, Department of Medicine, University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago, Illinois

Neuroendocrinology and the Neuroendocrine System; Anterior Pituitary

Jeffrey I. Weitz, MD

Professor of Medicine & Biochemistry, McMaster University Michael G. DeGroote School of Medicine; Executive Director, Thrombosis & Atherosclerosis Research Institute, Hamilton, Ontario, Canada

Venous Thrombosis and Embolism

Richard P. Wenzel, MD, MSc

Professor and Former Chairman, Internal Medicine, Medical College of Virginia, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia

Acute Bronchitis and Tracheitis

Victoria P. Werth, MD

Professor of Dermatology, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine; Chief of Dermatology, Corporal Michael J. Crescenzo VAMC, Philadelphia, Pennsylvania

Principles of Therapy of Skin Diseases

Sterling G. West, MD

Professor of Medicine, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado

Systemic Diseases in Which Arthritis Is a Feature

A. Clinton White, Jr., MD

Professor of Internal Medicine, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas

Cestodes

Christopher J. White, MD

Chairman and Professor of Medicine, Ochsner Clinical School of the University of Queensland, Ochsner Medical Institutions, New Orleans, Louisiana

Atherosclerotic Peripheral Arterial Disease

Julian White, MBBS, MD

Professor and Head, Toxinology Department, Women's & Children's Hospital, North Adelaide, South Australia, Australia

Envenomation, Bites, and Stings

Perrin C. White, MD

Professor of Pediatrics, University of Texas Southwestern Medical Center; Chief of Endocrinology, Children's Medical Center, Dallas, Texas

Sexual Development and Identity

Richard J. Whitley, MD

Distinguished Professor of Pediatrics, Loeb Eminent Scholar Chair in Pediatrics, Professor of Microbiology, Medicine, and Neurosurgery, Pediatrics, University of Alabama at Birmingham School of Medicine, Birmingham, Alabama

Herpes Simplex Virus Infections

Michael P. Whyte, MD

Professor of Medicine, Pediatrics, and Genetics, Washington University School of Medicine in St. Louis; Medical-Scientific Director, Center for Metabolic Bone Disease and Molecular Research, Shriners Hospital for Children, St. Louis, Missouri

Osteonecrosis, Osteosclerosis/Hyperostosis, and Other Disorders of Bone

Samuel Wiebe, MD, MSc

Professor of Clinical Neurosciences, Community Health Sciences and Pediatrics, University of Calgary Cumming School of Medicine, Calgary, Alberta, Canada

The Epilepsies

Jeanine P. Wiener-Kronish, MD

Henry Isaiah Dorr Professor of Research and Teaching in Anaesthesia, Department of Anesthesia, Critical Care and Pain Medicine, Harvard Medical School; Anesthetist-in-Chief, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts

Overview of Anesthesia

David J. Wilber, MD

George M Eisenberg Professor of Medicine, Loyola University Chicago Stritch School of Medicine; Director, Division of Cardiology, Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois

Electrophysiologic Interventional Procedures and Surgery

Beverly Winikoff, MD, MPH

President, Gynuity Health Projects; Professor of Clinical Population and Family Health, Population and Family Health, Columbia University Mailman School of Public Health, New York, New York

Contraception

Jane N. Winter, MD

Professor of Medicine, Robert H Lurie Comprehensive Cancer Center and the Department of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois

Approach to the Patient with Lymphadenopathy and Splenomegaly

Edward M. Wolin, MD

Professor of Medicine, Albert Einstein College of Medicine; Director, Neuroendocrine Tumor Program, Department of Medical Oncology, Montefiore Einstein Center for Cancer Care, Bronx, New York

Neuroendocrine Tumors

Gary P. Wormser, MD

Professor of Medicine and of Microbiology and Immunology and Pharmacology, New York Medical College; Chief, Division of Infectious Diseases, Valhalla, New York

Lyme Disease

Neal S. Young, MD

Chief, Hematology Branch, NHLBI, National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland

Parvovirus

Vincent B. Young, MD, PhD

William Henry Fitzbutler Professor of Internal Medicine/Infectious Diseases, Professor of Microbiology & Immunology, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan

The Human Microbiome

William F. Young, Jr., MD, MSc

Professor of Medicine, Tyson Family Endocrinology Clinical Professor,
Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota
Adrenal Medulla, Catecholamines, and Pheochromocytoma

Alan S.L. Yu, MB BChir

Harry Statland and Solon Summerfield Professor, University of Kansas
Medical Center; Director, The Kidney Institute, University of
Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas
Disorders of Magnesium and Phosphorus

Anita K. M. Zaidi, MBBS, SM

Director, Enteric and Diarrheal Diseases; and Vaccine Development
and Surveillance, Bill and Melinda Gates Foundation, Seattle,
Washington
Shigellosis

Sherif Zaki, MD, PhD

Chief, Infectious Diseases Pathology Branch, Centers for Disease
Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Leptospirosis

Thomas R. Ziegler, MD

Department of Medicine, Division of Endocrinology, Metabolism and
Lipids, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia
Malnutrition: Assessment and Support

Peter Zimetbaum, MD

Richard and Susan Smith Professor of Cardiovascular Medicine,
Harvard Medical School; Associate Chief and Director of Clinical
Cardiology, Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center,
Boston, Massachusetts
Supraventricular Cardiac Arrhythmias

ÇEVİRİYE KATKIDA BULUNANLAR

Dr. Meryem Şeyma Ak

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Halil Tuna Akar

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı

Doç. Dr. Serkan Akın

Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü Medikal Onkoloji Bölümü

Dr. Seren Aksun

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ezgi Aktaş

Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi
Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği

Dr. Burak Yasin Aktaş

Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü Medikal Onkoloji Bölümü

Prof. Dr. Dilek Aktaş

Ankara Damagen Genetik Tanı Merkezi

Dr. Oktay Halit Aktepe

Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü Medikal Onkoloji Bölümü

Doç. Dr. Aybala Neslihan Alagöz

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Recep Alanlı

Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Hayrunnisa Albayrak

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Hematoloji Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Sevil Alkan

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Murat Alpua

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Dr. Ege Altan

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenteroloji Bilim Dalı
Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi

Uzm. Dr. Feride Pınar Altay

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Doç. Dr. Bernas Altıntaş

Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kardiyoloji Kliniği

Uzm. Dr. Derya Deniz Altıntaş

Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Radyoloji Kliniği

Uzm. Dr. Enes Altunay

Siirt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği

Uzm. Dr. Hayriye Altunay

Siirt Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Doç. Dr. Adalet Altunsoy

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve
Araştırma Merkezi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Dr. Filiz Araz

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenteroloji Bilim Dalı
Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi

Uzm. Dr. İsa Ardahanlı

Bilecik Eğitim Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği

Uzm. Dr. Hüseyin Arıcan

Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yoğun Bakım Birimi

Doç. Dr. Zafer Arık

Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü Medikal Onkoloji Bölümü

Uzm. Dr. Erhan Arıkan

Bilecik Eğitim Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği

Dr. Berkan Armağan

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Romatoloji Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Başak Yalıcı Armağan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Prof. Dr. Çağatay Arslan

İzmir Ekonomi Üniversitesi Medikal Park Hastanesi
Tıbbi Onkoloji Bölümü

Dr. Feyza Fırat Atay

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bölümü

Doç. Dr. Ahmet Hakan Ateş

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Selma Ateş

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Dr. Aynur Atilla

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Dr. Aslihan Avanoğlu

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Romatoloji Bilim Dalı

Dr. Gizem Ayan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Romatoloji Bilim Dalı

Dr. Çağlayan Merve Ayaz

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Uzm. Dr. Murat Aydın

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Prof. Dr. Recep Aygöl

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Dr. Kemal Aygün

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Hematoloji Bilim Dalı

Uzm. Ecz. Melda Bahap

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

Doç. Dr. Tayibe Bal

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Nuray Bali

Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi Hematoloji Kliniği

Doç. Dr. Şafak Özer Balin

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Murat Bardakçı

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Onur Baş

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Yalçın Başaran

Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm. Dr. Seda Hanife Oğuz Baykal

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Doç. Dr. Heval Can Bilek

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Şule Bilen

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği

Dr. Zeynep Bilgiç

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Emre Bilgin

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Romatoloji Bilim Dalı

Dr. Esra Bilgin

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı
Romatoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Fulya Bayındır Bilman

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği

Dr. Cemre Boşnak

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Dr. Ertuğrul Çağrı Bölek

Kars Harakani Devlet Hastanesi Romatoloji Kliniği

Dr. Hatice Bölek

Tokat Niksar Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

Uzm. Dr. Suna Bürkük

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Geriatri Bilim Dalı

Doç. Dr. Nurhilal Büyükkurt

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Aslıhan Candevir

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mustafa Cankurtaran

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Geriatri Bilim Dalı

Doç. Dr. Uğur Canpolat

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

Dr. Serdar Ceylan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Geriatri Bilim Dalı

Uzm. Dr. Serap Çağlayan Çabalak

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Bilim Dalı

Uzm. Dr. Murat Çağan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Hilal Çağlar

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Dr. Zeynep Cansu Çalışkan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Büşra Betül Özmen Çapın

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Dr. Engin Çeşmeci

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Arda Çetinkaya

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Güle Çınar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Fatma Çiftci

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Esra Çopuroğlu

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Dr. Cem Çöteli

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Didem Şener Dede

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Vahit Demir

Yozgat Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği

Dr. Ebubekir Demir

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Acil Tıp Kliniği

Prof. Dr. Nazlım Aktuğ Demir

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Münire Işlak Demir

Yozgat Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Doç. Dr. Tülin Demir

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları
ve Biyolojik Ürünler Dairesi Başkanlığı,
Ulusal HIV-AIDS Doğrulama Merkezi ve Viral Hepatitler Referans
Laboratuvarı, Ankara

Uzm. Dr. Emine Kübra Dindar Demiray

Bitlis İl Sağlık Müdürlüğü
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Uzm. Dr. Şerife Altun Demircan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Uzm. Dr. Filiz Demirdöğen

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi
Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği

Uzm. Dr. Ayşe Dikmeer

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Geriatri Bilim Dalı

Prof. Dr. Ömer Dizdar

Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü Medikal Onkoloji Bölümü

Uzm. Dr. Gülçin Telli Dizman

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Hasan Doğan

Sinop Atatürk Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniği

Doç. Dr. Gürhan Dönmez

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Spor Hekimliği Anabilim Dalı

Dr. Emine Duran

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Romatoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Emel Duran

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Bilim Dalı

Dr. Ceren Damla Durmaz

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Op. Dr. Gökem Dündar

Nafiz Körez Sincan Devlet Hastanesi
Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları Kliniği

Doç. Dr. Ghaniya Daar Ede

Sidra Medicine Pediatrics Department Newborn Intensive Care Unit
Doha Katar

Doç. Dr. Hüseyin Ede

Hamad Medical Corporation Heart Hospital Cardiology Department
Doha Katar

Dr. Elif Ediboğlu

Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Romatoloji Bilim Dalı

Dr. Safa Can Efil

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Pınar Bakır Ekinci

Lokman Hekim Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

Doç. Dr. Hakan Ekmekci

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Gülseren Elay

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Yoğun Bakım Bilim Dalı

Uzm. Dr. Ahmet Gökem Er

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Harun Erdal

Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

Dr. Murat Erden

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Fettah Eren

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Serhat Erol

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Haşim Atakan Erol

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Hematoloji Bilim Dalı

Arş. Gör. Dr. Ayşenur Ersoy

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Banu Ertürk

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm. Dr. Damla Ertürk

Muş Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Dr. Enes Erul

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Damla Eyüpoğlu

Mayo Clinic Endokrin Araştırma Ünitesi

Uzm. Dr. Bayram Farisoğulları

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Romatoloji Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Burak Gezer

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Sinem Girgin

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Banu Gülbay

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Mutlu Gülbay

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Radyoloji Kliniği

Uzm. Dr. Bağdagül Yüksel Güler

Ankara Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

Doç. Dr. Murat Gültekin

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Gör. Ezgi Gülten

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Haluk Gümüş

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Kudret Esen Gümüslü

Friedrich-Alexander-University of Erlangen Erlangen-Germany

Prof. Dr. G. Serdar Günalp

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Kürşat Gündoğan

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Eren Gündüz

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

Dr. Gürkan Güner

Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü Medikal Onkoloji Bölümü

Prof. Dr. Alper Gürlek

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm. Dr. Gamze Gürsoy

Ardahan Devlet Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Dr. Deniz Can Güven

Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü Medikal Onkoloji Bölümü

Prof. Dr. Gülay Sain Güven

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Genel Dahiliye Bilim Dalı

Prof. Dr. Muhammet Güven

Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Emre Hafızoğlu

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

Prof. Dr. Hakan Harputluoğlu

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı

Dr. İrem Hergüner

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Arş. Gör. Dr. Ömer Faruk Ildız

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Dr. Muhammed Cihan Işık

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. İbrahim İleri

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Geriatri Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Tuba İlgar

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Burçin Gönül İremli

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Doç. Dr. Özlem Turhan İyidir

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm. Dr. Jabrayil Jabrayilov

Ege Hospital Nefroloji Departmanı Bakü, Azerbaycan

Öğr. Gör. Dr. İrem Akdemir Kalkan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Dr. Ecz. Emre Kara

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

Prof. Dr. Hakan Karabağlı

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Banu Karaca

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Tuba Sena Karaçesme

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Yeşim Sücüllü Karadağ

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği

Uzm Dr Mustafa Karagülle

Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi Hematoloji Kliniği

Uzm. Dr. Gizem Karahan

Ankara Mamak Devlet Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Doç. Dr. Yusuf Karakaş

Acıbadem Bodrum Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

Doç. Dr. Uğur Nadir Karakulak

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Dilek Karamanlioğlu

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Öğr. Gör. Dr. Beren Karaosmanoğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Op. Dr. Oğuzhan Katar

Gaziantep İslahiye İlçe Devlet Hastanesi

Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları Kliniği

Dr. Deniz Ece Kaya

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Biyostatistik ve Biyoinformatik Bölümü

Prof. Dr. Ergün Barış Kaya

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Selçuk Kaya

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Aslıhan Gürün Kaya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Elif Kaya

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Bilim Dalı

Uzm. Dr. Seda Kayaaltı

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Bilim Dalı

Doç. Dr. Bircan Kayaaslan

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sedat Kaygusuz

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Dr. Şeyma Betül Kayhan

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Onur Kaypaklı

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kardiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Neyran Kertmen

Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü Medikal Onkoloji Bölümü

Doç. Dr. Onur Keskin

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Burcu Baran Ketencioğlu

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Esra Kaya Kılıç

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Dr. Hatice Esranur Kıratlı

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Özgür Kırbaş

Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Cengiz Kırmaz

Celal Bayar Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı

Doç. Dr. Nazlı Gülsoy Kırnap

İzmir Tınaztepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Pelin Özlem Şimşek Kiper

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Sedat Kiraz

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Romatoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Cem Kis

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Hematoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Meltem Koca

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Geriatri Bilim Dalı

Uzm. Dr. Neriman Sıla Koç

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Nefroloji Bilim Dalı

Dr. Andaç Komaç

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Romatoloji Bilim Dalı

Dr. Esra Gizem Koyuncu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Doç. Dr. Süheyla Kömür

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Dr. Berk Köseoğlu

Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Bahadır Köylü

Mamak Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

Doç. Dr. Oğuzhan Kurşun

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği

Prof. Dr. Özgür Kurt

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Alparslan Kurtul

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Tuba Kuruoğlu

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Murat Bülent Küçükay

Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Arş. Gör. Dr. Fadime Erdoğan Küçükdağlı

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği

Op. Dr. M. Çağrı Külekçi

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Salih Maçın

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Dr. Sinan Mersin

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Hematoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Hatice Metin

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Bilim Dalı

Prof. Dr. Oğuz Mutlu

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Deniz Doğan Mülazımoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Umut Ocak

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Acil Tıp Kliniği

Prof. Dr. Arzu Oğuz

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bölümü

Op. Dr. Gözde Orman

Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği

Dr. Merve Güner Oytun

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Geriatri Bilim Dalı

Uzm. Dr. Ceren Önal

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

Dr. Ramazan Önal

Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Gözde Öngün

İstanbul Özel Baypark Hastanesi Nöroloji Kliniği

Prof. Dr. Şerife Gül Öz

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Genel Dahiliye Bilim Dalı

Uzm. Dr. Miraç Öz

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Zeynep Öz

Özel Muayenehane, Sakarya

Uzm. Dr. Selcan Arslan Özel

Kocaeli Derince Eğitim Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Prof. Dr. Demet Özbabalık

Özel Muayenehane, Eskişehir

Uzm. Dr. Nurgül Özcan

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Tıbbi Biyokimya Kliniği

Dr. Büşra Özçimen

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Öğr. Gör. Dr. Murat Özdede

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Genel Dahiliye Bilim Dalı

Doç. Dr. Gökhan Özdemir

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Dr. Erdi Özdemir

Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi Kliniği

Doç. Dr. Pınar Altıaylık Özer

Özel Muayenehane, Ankara

Doç. Dr. Serdar Özer

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Birol Özer

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenteroloji Bilim Dalı
Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi

Prof. Dr. Necla Özer

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

Arş. Gör. Dr. Betül Özgüncü

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Cihat Özgüncü

Konya Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği

Doç. Dr. Lale Özışık

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Genel Dahiliye Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Selçuk Öztürk

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Şerefur Öztürk

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Bengi Öztürk

Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

Uzm. Dr. Yelda Öztürk

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Geriatri Bilim Dalı

Op. Dr. Erim Pamuk

Ankara Özel Bilgi Hastanesi Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları Kliniği

Uzm. Dr. Sezgin Pepeler

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği

Dr. Merve Gökçen PolatKocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Hematoloji Bilim Dalı**Uzm. Dr. Lala Ramazanova**Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı**Dr. Yaşar Ozan Saraçoğlu**

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Alper SarıSağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve
Araştırma Hastanesi**Dr. Öğr. Üyesi Işlay Kalan Sarı**Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği**Öğr. Gör. Dr. Nuran Sarı**Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı**Öğr. Gör. Dr. Elif M. Sarıcaoğlu**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı**Dr. Tuğba Sarıcaoğlu**Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı**Prof. Dr. Sevgi Saryal**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Nurhan SayacaCelal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı**Dr. Yavuz Semiz**Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi
Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği**Uzm. Dr. Aysegül İnci Sezen**Sağlık Bilimleri Tıp Fakültesi
Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji**Uzm. Dr. Burcu Soyak**Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı**Dr. Barış Soydaş**Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenteroloji Bilim Dalı
Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi**Öğr. Gör. Dr. Meliha Çağla Sönmezer**Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı**Prof. Dr. Murat Sungur**Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Yoğun Bakım Bilim Dalı**Prof. Dr. Şua Sümer**Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı**Dr. Özlem Şahan**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Deniz Gören ŞahinDemiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Hematoloji Bilim Dalı**Dr. Didem Şahin**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Romatoloji Bilim Dalı**Dr. Taha Koray Şahin**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Op. Dr. Asena Keleş ŞahinSağlık Bakanlığı Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Göz Hastalıkları Kliniği**Uzm. Dr. Tevhide Şahin**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Mert Şahinoğlu

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Mustafa Serhat ŞahinoğluManisa Şehir Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği**Prof. Dr. Elif Şen**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Süleyman Nahit ŞendurHacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı**Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit Şendur**Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi
ve Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği**Dr. Yusuf Ziya Şener**

Beypazarı Devlet Hastanesi Kardiyoloji Kliniği

Prof. Dr. Alper Şenerİzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği**Dr. Hakan Taban**

Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü Medikal Onkoloji Bölümü

Prof. Dr. Mine Durusu TanrıöverHacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Genel Dahiliye Bilim Dalı**Uzm. Dr. Zahit Taş**Diyarbakır Çermik Devlet Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği**Uzm. Dr. Işlay Taşkaldıran**Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı**Dr. Korhan Tek**

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Arş. Gör. Dr. Sevde Tekneci

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Dr. Ecz. Gökçen Telli

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Şahin Temel

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Bilim Dalı

Doç. Dr. Fatih Temoçin

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ender Terzioğlu

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi

Romatoloji-İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı

Dr. Rüya Tez

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ayşe Pınar Titiz

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği

Dr. Eda Tosun

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Varol Tunalı

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi

Parazitoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Tuba Turunç

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Adana Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nuri Tutar

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Öğr. Gör. Dr. Aygen Tümer

Hacettepe Üniversitesi HIV/AIDS Tedavi ve Araştırma Merkezi

Dr. Onur Türköz

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Neslihan Başçıl Tütüncü

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Güner Ulak

Üsküdar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Onur Ural

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Gülen Eda Utine

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm. Dr. Esra Uyanık

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Oğuz Abdullah Uyaroğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Genel Dahiliye Bilim Dalı

Op. Dr. Gökçe Saygı Uysal

Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Mertcan Uzun

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Aslıhan Uzun

Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Mete Üçdal

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Sengül Üçer

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Birkan Ülger

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Bilim Dalı

Dr. Serkan Ünal

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Hematoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Serhat Ünal

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Canan Baran Ünal

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Bilim Dalı

Uzm. Dr. Pelin Ünsal

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Geriatri Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Gamze Kalın Ünüvar

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Emre Yusuf Vudalı

Lefkoşa Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Dr. Tuğba Yanık Yalçın

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Kadir Serkan Yalçın

Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Arş. Gör. Dr. Emine Yalçinkaya

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Dr. Fatih Yaman

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Hematoloji Bilim Dalı

Dr. Gözde Kübra Yardımcı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Romatoloji Bilim Dalı

Dr. Serkan Yaşar

Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü Medikal Onkoloji Bölümü

Doç. Dr. Barış Yaylak

Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği

Dr. Emel Merve Yenihayat

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Tekin Yıldırım

Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Gül Ergen Yıldız

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Pınar Aysert Yıldız

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Yeşim Yıldız

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Arş. Gör. Dr. Süeda Ecem Yılmaz

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Dr. Feride Yılmaz

Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü Medikal Onkoloji Bölümü

Prof. Dr. Şeref Rahmi Yılmaz

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

Dr. Deniz Yüce

Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü Prevaltif Onkoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Türe Yüce

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Recep Civan Yüksel

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Bilim Dalı

Dr. Onur Can Zaim

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Muhammed Halil Zengin

MBBS Queen Elizabeth Hastanesi Lewisham ve Greenwich NHS Trust Londra

İÇİNDEKİLER

CİLT 1

KISIM I: TIPTA SOSYAL VE ETİK KONULAR

KISIM ÇEVİRİ EDITÖRLERİ: DR. ŞERİFE GÜL ÖZ VE
DR. MİNE DURUSU TANRIÖVER

- 1 Tıbbı, Hastaya ve Tıbbi Profesyonelliğe Yaklaşım: Öğrenilen ve İnsancıl Bir Meslek Olarak Tıp
LEE GOLDMAN AND ANDREW I. SCHAFER
ÇEVİRİ: DR. LALE ÖZİŞİK
- 2 Tıp Mesleğinde Biyoetik
EZEKIEL J. EMANUEL
ÇEVİRİ: DR. LALE ÖZİŞİK
- 3 Palyatif Bakım
ROBERT M. ARNOLD
ÇEVİRİ: DR. LALE ÖZİŞİK
- 4 Sağlıkta ve Sağlık Hizmetlerindeki Eşitsizlikler
JOHN Z. AYANIAN
ÇEVİRİ: DR. ZEYNEP ÖZ
- 5 Küresel Sağlık
ARUN CHOCKALINGAM
ÇEVİRİ: DR. ZEYNEP ÖZ

KISIM II: DEĞERLENDİRME VE YÖNETİMİN PRENSİPLERİ

KISIM ÇEVİRİ EDITÖRLERİ: DR. SERHAT ÜNAL VE DR. EMRE BİLGİN

- 6 Hastaya Yaklaşım: Öykü ve Fizik Muayene
DAVID L. SIMEL
ÇEVİRİ: DR. SERDAR CEYLAN
- 7 Anormal Vital Bulguları Olan Hastaya Yaklaşım
DAVID L. SCHRIGER
ÇEVİRİ: DR. MERVE GÜNER OYTUN
- 8 Verilerin İstatistiksel Yorumu ve Klinik Kararlar için Veri Kullanımı
THOMAS H. PAYNE
ÇEVİRİ: DR. TAHA KORAY ŞAHİN
- 9 Sağlık ve Sağlık Hizmetinin Ölçümü
CAROLYN M. CLANCY AND ERNEST MOY
ÇEVİRİ: DR. TAHA KORAY ŞAHİN
- 10 Hizmet Kalitesi ve Hasta Güvenliği
ROBERT M. WACHTER
ÇEVİRİ: DR. SEREN AKSUN
- 11 Kapsamlı Kronik Hastalık Yönetimi
JAMES D. RALSTON AND EDWARD H. WAGNER
ÇEVİRİ: DR. SEREN AKSUN

KISIM III: KORUYUCU VE ÇEVRESEL TIP

KISIM ÇEVİRİ EDITÖRÜ: DR. GÜLAY SAİN GÜVEN

- 12 Periyodik Sağlık Muayenesi
DAVID ATKINS AND MARY BARTON
ÇEVİRİ: DR. OĞUZ ABDULLAH UYAROĞLU
- 13 Fiziksel Aktivite
DAVID M. BUCHNER AND WILLIAM E. KRAUS
ÇEVİRİ: DR. OĞUZ ABDULLAH UYAROĞLU
- 14 Adolesan Sağlığı
DEBRA K. KATZMAN AND ALAIN JOFFE
ÇEVİRİ: DR. OĞUZ ABDULLAH UYAROĞLU

- 15 Bağışıklama
RAYMOND A. STRIKAS AND WALTER A. ORENSTEIN
ÇEVİRİ: DR. OĞUZ ABDULLAH UYAROĞLU

- 16 İş ve Çevre Sağlığının İlkeleri
MARK R. CULLEN
ÇEVİRİ: DR. OĞUZ ABDULLAH UYAROĞLU

- 17 Radyasyon Hasarı
DAVID J. BRENNER
ÇEVİRİ: DR. OĞUZ ABDULLAH UYAROĞLU

- 18 Biyoterörizm
MARK G. KORTEPETER AND THEODORE J. CIESLAK
ÇEVİRİ: DR. OĞUZ ABDULLAH UYAROĞLU

- 19 Kronik Zehirlenme: Eser Metaller ve Diğerleri
LOUISE W. KAO AND DANIEL E. RUSYNIK
ÇEVİRİ: DR. OĞUZ ABDULLAH UYAROĞLU

KISIM IV: YAŞLANMA VE GERİATRİ

KISIM ÇEVİRİ EDITÖRÜ: DR. MUSTAFA CANKURTARAN

- 20 Yaşlanmanın Epidemiyolojisi: Yaşlanan Bir Toplumun Etkileri
ANNE B. NEWMAN AND JANE A. CAULEY
ÇEVİRİ: DR. İBRAHİM İLERİ

- 21 Geriatrik Değerlendirme
DAVID B. REUBEN
ÇEVİRİ: DR. SUNA BÜRKÜK

- 22 Yaşlanmanın Yaygın Klinik Sekelleri
JEREMY D. WALSTON
ÇEVİRİ: DR. YELDA ÖZTÜRK

- 23 Üriner İnkontinans
NEIL M. RESNICK
ÇEVİRİ: DR. PELİN ÜNSAL

- 24 Yaşlanmanın Nöropsikiyatrik Yönleri
SHARON K. INOUE
ÇEVİRİ: DR. AYŞE DİKMEER

- 25 Yaşlı Hastada Deliryum
SHARON K. INOUE
ÇEVİRİ: DR. MELTEM KOCA

KISIM V: KLİNİK FARMAKOLOJİ

KISIM ÇEVİRİ EDITÖRLERİ: DR. GÜNER ULAK VE DR. OĞUZ MUTLU

- 26 İlaç Tedavisinin İlkeleri
ROBERT B. DIASIO
ÇEVİRİ: DR. GÜNER ULAK

- 27 Ağrı
STEVEN P. COHEN AND SRINIVASA N. RAJA
ÇEVİRİ: DR. GÜNER ULAK

- 28 Bağımlılığın Biyolojisi
ERIC J. NESTLER
ÇEVİRİ: DR. OĞUZ MUTLU

- 29 Nikotin ve Tütün
TONY P. GEORGE
ÇEVİRİ: DR. OĞUZ MUTLU

- 30 Alkol Kullanım Bozuklukları
PATRICK G. O'CONNOR
ÇEVİRİ: DR. OĞUZ MUTLU

31 İlaç Suistimali	150	48 Elektrokardiyografi	246
ROGER D. WEISS		LEONARD GANZ AND MARK S. LINK	
ÇEVİRİ: DR. OĞUZ MUTLU		ÇEVİRİ: DR. BARIŞ YAYLAK	
32 İmmünomodülatör İlaçlar	156	49 Ekokardiyografi	253
ANNE R. BASS AND INEZ ROGATSKY		CATHERINE M. OTTO	
ÇEVİRİ: DR. KUDRET ESEN GÜMÜŞLÜ VE DR. GÜNER ULAK		ÇEVİRİ: DR. HÜSEYİN EDE	
33 Biyolojik Ajanlar ve Sinyal İnhibitörleri	161	50 İnvaziv Olmayan Kardiyak Görüntüleme	261
NANCY J. OLSEN AND JOHN J. O'SHEA		CHRISTOPHER M. KRAMER, GEORGE A. BELLER, AND	
ÇEVİRİ: DR. KUDRET ESEN GÜMÜŞLÜ		KLAUS D. HAGSPIEL	
34 Tamamlayıcı, Alternatif ve Bütünleyici Tıp	166	ÇEVİRİ: DR. DERYA DENİZ ALTINTAŞ	
FREDERICK M. HECHT		51 Kateterizasyon ve Anjiyografi	270
ÇEVİRİ: DR. OĞUZ MUTLU		MORTON J. KERN AND AJAY J. KIRTANE	
KISIM VI: GENETİK		ÇEVİRİ: DR. ALPARSLAN KURTUL	
<i>KISIM ÇEVİRİ EDITÖRÜ: DR. DİLEK AKTAŞ</i>		52 Kalp Yetmezliği: Patofizyoloji ve Tanı	275
35 Genetiğin Prensipleri	170	JOSEPH G. ROGERS AND CHRISTOPHER M. O'CONNOR	
BRUCE R. KORF		ÇEVİRİ: DR. HÜSEYİN EDE	
ÇEVİRİ: DR. DİLEK AKTAŞ		53 Kalp Yetmezliği: Tedavi ve Prognoz	281
36 Klinik Genomik—Genom Yapısı ve Varyasyon	173	JOHN J.V. McMURRAY AND MARC A. PFEFFER	
LESLIE G. BIESECKER		ÇEVİRİ: DR. HÜSEYİN EDE	
ÇEVİRİ: DR. PELİN ÖZLEM ŞİMŞEK KİPER		54 Endokard ve Miyokardın Hastalıkları	297
37 Moleküler Teknolojilerin Klinik Tıptaki Uygulamaları	179	WILLIAM J. McKENNA AND PERRY M. ELLIOTT	
GEOFFREY S. GINSBURG		ÇEVİRİ: DR. ONUR KAYPAKLI	
ÇEVİRİ: DR. ARDA ÇETINKAYA		55 Elektrofizyolojinin Prensipleri	314
38 Rejeneratif Tıp, Hücre ve Gen Tedavileri	183	GLENN I. FISHMAN	
LOR GEPSTEIN AND KARL SKORECKI		ÇEVİRİ: DR. BERNAS ALTINTAŞ	
ÇEVİRİ: DR. GÜLEN EDA UTİNE VE DR. BEREN KARAOSMANOĞLU		56 Aritmi Şüphesi Olan Hastaya Yaklaşım	318
KISIM VII: İMMÜNOLOJİ VE İNFLAMASYONUN PRENSİPLERİ		JEFFREY E. OLGİN	
<i>KISIM ÇEVİRİ EDITÖRLERİ: DR. GÜL ERGEN YILDIZ VE</i>		ÇEVİRİ: DR. İSA ARDAHANLI	
<i>DR. ENDER TERZİOĞLU</i>		57 Kardiyak Arrest ve Hayatı Tehdit Edici Aritmilere Yaklaşım	327
39 Doğal İmmün Sistem	198	ROBERT J. MYERBURG	
MARY K. CROW		ÇEVİRİ: DR. EBUBEKİR DEMİR VE DR. UMUT OCAK	
ÇEVİRİ: DR. GÜL ERGEN YILDIZ VE DR. ENDER TERZİOĞLU		58 Supraventriküler Kardiyak Aritmiler	331
40 Adaptif Bağışıklık Sistem	203	PETER ZIMETBAUM	
JOSEPH CRAFT		ÇEVİRİ: DR. ONUR KAYPAKLI	
ÇEVİRİ: DR. GÜL ERGEN YILDIZ VE DR. ENDER TERZİOĞLU		59 Ventriküler Aritmiler	343
41 İmmün Aracılı Doku Hasarının Mekanizmaları	208	HASAN GARAN	
JANE E. SALMON		ÇEVİRİ: DR. HÜSEYİN EDE	
ÇEVİRİ: DR. GÜL ERGEN YILDIZ VE DR. ENDER TERZİOĞLU		60 Girişimsel Elektrofizyolojik İşlemler ve Cerrahi	351
42 İnflamasyonun Mekanizmaları ve Doku Tamiri	212	PETER A. SANTUCCI AND DAVID J. WILBER	
GARY S. FIRESTEIN AND STEPHANIE M. STANFORD		ÇEVİRİ: DR. BERNAS ALTINTAŞ	
ÇEVİRİ: DR. GÜL ERGEN YILDIZ VE DR. ENDER TERZİOĞLU		61 Erişkinlerde Konjenital Kalp Hastalığı	357
43 Transplantasyon İmmünolojisi	216	JUDITH THERRIEN AND ARIANE J. MARELLI	
MEGAN SYKES		ÇEVİRİ: DR. GHANIYA DAAR EDE	
ÇEVİRİ: DR. GÜL ERGEN YILDIZ VE DR. ENDER TERZİOĞLU		62 Anjina Pektoris ve Stabil İskemik Kalp Hastalığı	366
44 Hastalık Durumunda Kompleman Sistemi	220	WILLIAM E. BODEN	
JOHN P. ATKINSON		ÇEVİRİ: DR. TEKİN YILDIRIM VE DR. RAMAZAN ÖNALAN	
ÇEVİRİ: DR. GÜL ERGEN YILDIZ VE DR. ENDER TERZİOĞLU		63 Akut Koroner Sendrom: Kararsız Anjina Pektoris ve ST Elevasyonsuz Miyokard İnfarktüsü	379
KISIM VIII: KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR		RICHARD A. LANGE AND DEBABRATA MUKHERJEE	
<i>KISIM ÇEVİRİ EDITÖRÜ: DR. HÜSEYİN EDE</i>		ÇEVİRİ: DR. ERHAN ARIKAN	
45 Kardiyovasküler Hastalık İhtimali Olan Hastalara Yaklaşım	228	64 ST Elevasyonlu Akut Miyokard İnfarktüsü ve Miyokard İnfarktüsünün Komplikasyonları	388
LEE GOLDMAN		JEFFREY L. ANDERSON AND JAMES C. FANG	
ÇEVİRİ: DR. HÜSEYİN EDE		ÇEVİRİ: DR. HÜSEYİN EDE	
46 Kardiyovasküler Hastalıkların Epidemiyolojisi	237	65 Koroner Arter Hastalığının Girişimsel ve Cerrahi Tedavisi	401
DONALD M. LLOYD-JONES		PAUL S. TEIRSTEIN	
ÇEVİRİ: DR. HÜSEYİN EDE		ÇEVİRİ: DR. ALPARSLAN KURTUL	
47 Kalp ve Dolaşım Sisteminin Fonksiyonu	241	66 Kalp Kapak Hastalıkları	406
ANDREW R. MARKS		BLASE A. CARABELLO	
ÇEVİRİ: DR. SELÇUK ÖZTÜRK		ÇEVİRİ: DR. VAHİT DEMİR	

67 İnfektif Endokardit	419	85 Alveoler Dolum Bozuklukları	552
VANCE G. FOWLER, JR., ARNOLD S. BAYER, AND LARRY M. BADDOUR ÇEVİRİ: DR. MÜNİRE IŞLAK DEMİR		STEPHANIE M. LEVINE ÇEVİRİ: DR. FATMA ÇİFTÇİ	
68 Perikard Hastalıkları	428	86 İnterstisyel Akciğer Hastalığı	557
BRIAN D. HOIT AND JAE K. OH ÇEVİRİ: DR. HÜSEYİN EDE		GANESH RAGHU AND FERNANDO J. MARTINEZ ÇEVİRİ: DR. FATMA ÇİFTÇİ	
KISIM IX: VASKÜLER HASTALIKLAR			
KISIM ÇEVİRİ EDITÖRÜ: DR. NECLA ÖZER			
69 Aort Hastalıkları	438	88 Akciğerin Fiziksel ve Kimyasal Hasarları	577
FRANK A. LEDERLE ÇEVİRİ: DR. UĞUR CANPOLAT		DAVID C. CHRISTIANI ÇEVİRİ: DR. DENİZ DOĞAN MÜLAZIMOĞLU	
70 Arteriyel Hipertansiyon	443	89 Sarkoidoz	585
RONALD G. VICTOR ÇEVİRİ: DR. YUSUF ZİYA ŞENER VE DR. NECLA ÖZER		MICHAEL C. IANNUZZI ÇEVİRİ: DR. SERHAT EROL	
71 Aterosklerotik Periferik Arter Hastalığı	456	90 Akut Bronşit ve Trakeit	590
CHRISTOPHER J. WHITE ÇEVİRİ: DR. AHMET HAKAN ATEŞ		RICHARD P. WENZEL ÇEVİRİ: DR. MİRAC ÖZ	
72 Diğer Periferik Arter Hastalıkları	461	91 Pnömoniye Genel Yaklaşım	592
MICHAEL R. JAFF AND JOHN R. BARTHOLOMEW ÇEVİRİ: DR. AHMET HAKAN ATEŞ		DANIEL M. MUSHER ÇEVİRİ: DR. ELİF ŞEN	
73 Trombotik Hastalıklar: Hiperkoagülabil Durumlar	469	92 Diyafram, Göğüs Duvarı, Plevra ve Mediasten Hastalıkları	602
ANDREW I. SCHAFER ÇEVİRİ: DR. UĞUR NADİR KARAKULAK		F. DENNIS MCCOOL ÇEVİRİ: DR. BANU GÜLBAY	
74 Venöz Tromboz ve Emboli	476	93 Akciğer Hastalıklarına Girişimsel ve Cerrahi Yaklaşım	612
JEFFREY I. WEITZ AND JEFFREY S. GINSBERG ÇEVİRİ: DR. CEM ÇÖTELI VE DR. NECLA ÖZER		DAVID J. FELLER-KOPMAN AND MALCOLM M. DeCAMP ÇEVİRİ: DR. SERHAT EROL	
75 Pulmoner Hipertansiyon	487	KISIM XI: YOĞUN BAKIM	
VALLERIE McLAUGHLIN ÇEVİRİ: DR. ERGÜN BARIŞ KAYA		KISIM ÇEVİRİ EDITÖRLERİ: DR. MUHAMMET GÜVEN VE DR. KÜRŞAT GÜNDOĞAN	
76 Antitrombotik ve Antiplatelet Tedavi	495	94 Bir Yoğun Bakım Ünitesinde Hastaya Yaklaşım	620
SAM SCHULMAN AND GLENN N. LEVINE ÇEVİRİ: DR. UĞUR NADİR KARAKULAK VE DR. NECLA ÖZER		DEBORAH J. COOK ÇEVİRİ: DR. MUHAMMET GÜVEN VE DR. MURAT BÜLENT KÜÇÜKAY	
KISIM X: SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIKLARI			
KISIM ÇEVİRİ EDITÖRÜ: DR. SEVGİ SARYAL			
77 Solunum Sistemi Yakınmaları Olan Hastaya Yaklaşım	504	95 Yoğun Bakımda Solunum Monitorizasyonu	622
MONICA KRAFT ÇEVİRİ: DR. ASLIHAN GÜRÜN KAYA		JAMES K. STOLLER AND NICHOLAS S. HILL ÇEVİRİ: DR. BURCU BARAN KETENCİOĞLU VE DR. NURİ TUTAR	
78 Göğüs Hastalıklarında Görüntüleme	510	96 Akut Solunum Yetmezliği	625
PAUL STARK ÇEVİRİ: DR. MUTLU GÜLBAY VE DR. BANU GÜLBAY		MICHAEL A. MATTHAY AND LORRAINE B. WARE ÇEVİRİ: DR. HÜSEYİN ARICAN, DR. BİRKAN ÜLGER VE DR. ŞAHİN TEMEL	
79 Respiratuar Testler ve Fonksiyon	518	97 Mekanik Ventilasyon	635
PAUL D. SCANLON ÇEVİRİ: DR. SEVGİ SARYAL		ARTHUR S. SLUTSKY AND LAURENT BROCHARD ÇEVİRİ: DR. EMEL DURAN, DR. HATİCE METİN VE DR. MURAT SUNGUR	
80 Solunum Kontrolüyle İlişkili Hastalıklar	524	98 Şoktaki Hastaya Yaklaşım	641
ATUL MALHOTRA AND FRANK POWELL ÇEVİRİ: DR. MİRAC ÖZ		DEREK C. ANGUS ÇEVİRİ: DR. RECEP ALANLI	
81 Astım	527	99 Kardiyojenik Şok	648
JEFFREY M. DRAZEN AND ELISABETH H. BEL ÇEVİRİ: DR. ELİF ŞEN		STEVEN M. HOLLENBERG ÇEVİRİ: DR. ÖZGÜR KIRBAŞ	
82 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	535	100 Sepsise Bağlı Şok Sendromları	651
JOHN REILLY ÇEVİRİ: DR. SEVGİ SARYAL		JAMES A. RUSSELL ÇEVİRİ: DR. GÜLSEREN ELAY	
83 Kistik Fibrozis	544	101 Sıcak ve Soğuğa Bağlı Bozukluklar	659
HARTMUT GRASEMANN ÇEVİRİ: DR. MİRAC ÖZ		MICHAEL N. SAWKA AND FRANCIS G. O'CONNOR ÇEVİRİ: DR. KADİR SERKAN YALÇIN	
84 Bronşiektazi, Atelektazi, Kistler ve Lokalize Akciğer Hastalıkları	548	102 Akut Zehirlenmeler	664
ANNE E. O'DONNELL ÇEVİRİ: DR. ASLIHAN GÜRÜN KAYA		LEWIS S. NELSON ÇEVİRİ: DR. MURAT BÜLENT KÜÇÜKAY, DR. ŞAHİN TEMEL VE DR. RECEP CİVAN YÜKSEL	

103 Travmanın Tıbbi Yönleri ve Yanıklar

ROBERT L. SHERIDAN

ÇEVİRİ: DR. SERAP ÇAĞLAYAN ÇABALAK,
DR. CANAN BARAN ÜNAL VE DR. KÜRŞAT GÜNDOĞAN**104 Hayvansal Zehirlenme, Isırma ve Sokmalar**

STEVEN A. SEIFERT, RICHARD DART, AND JULIAN WHITE

ÇEVİRİ: DR. ELİF KAYA, DR. SEDA KAYAALTI VE DR. ŞAHİN TEMEL

105 Rabdomiyoliz

FRANCIS G. O'CONNOR AND PATRICIA A. DEUSTER

ÇEVİRİ: DR. GÜLSEREN ELAY

KISIM XII: BÖBREK VE GENİTOÜRİNER SİSTEM

KISIM ÇEVİRİ EDITÖRÜ: DR. ŞEREF RAHMİ YILMAZ

106 Böbrek Hastalığı Olan Hastaya Yaklaşım

DONALD W. LANDRY AND HASAN BAZARI

ÇEVİRİ: DR. NERİMAN SİLA KOÇ

107 Böbreklerin Yapısı ve Fonksiyonları

QAIS AL-AWQATI AND JONATHAN BARASCH

ÇEVİRİ: DR. NERİMAN SİLA KOÇ

108 Sodyum ve Su Homeostaz Bozuklukları

QAIS AL-AWQATI

ÇEVİRİ: DR. JABRAYİL JABRAYİLOV

109 Potasyum Bozuklukları

JULIAN LAWRENCE SEIFTER

ÇEVİRİ: DR. JABRAYİL JABRAYİLOV

110 Asit-Baz Bozuklukları

JULIAN LAWRENCE SEIFTER

ÇEVİRİ: DR. JABRAYİL JABRAYİLOV

111 Magnezyum ve Fosfor Bozuklukları

ALAN S.L. YU

ÇEVİRİ: DR. JABRAYİL JABRAYİLOV

112 Akut Böbrek Hasarı

BRUCE A. MOLITORIS

ÇEVİRİ: DR. SİNEM GİRGİN

113 Glomerüler Hastalıklar ve Nefrotik Sendromlar

JAI RADHAKRISHNAN AND GERALD B. APPEL

ÇEVİRİ: DR. NERİMAN SİLA KOÇ

114 Tübülointerstisyel Hastalıklar

ERIC G. NEILSON

ÇEVİRİ: DR. SİNEM GİRGİN

115 Diyabet ve Böbrek

RAYMOND C. HARRIS

ÇEVİRİ: DR. NERİMAN SİLA KOÇ

116 Böbreğin Vasküler Hastalıkları

THOMAS D. DuBOSE, JR., AND RENATO M. SANTOS

ÇEVİRİ: DR. CEREN ÖNAL

117 Nefrolitiazis

DAVID A. BUSHINSKY

ÇEVİRİ: DR. CEREN ÖNAL

118 Kistik Böbrek Hastalıkları

M. AMIN ARNAOUT

ÇEVİRİ: DR. CEREN ÖNAL

119 Hereditör Nefropatiler ve Üriner Sistemin Gelişimsel Anomalileri

LISA M. GUAY-WOODFORD

ÇEVİRİ: DR. CEREN ÖNAL

120 Benign Prostat Hiperplazisi ve Prostatitler

STEVEN A. KAPLAN

ÇEVİRİ: DR. CEREN ÖNAL

121 Kronik Böbrek Hastalığı

WILLIAM E. MITCH

ÇEVİRİ: DR. SİNEM GİRGİN

122 Geri Dönüşümsüz Böbrek Yetmezliğinin Tedavisi

DAVID COHEN AND ANTHONY MICHAEL VALERI

ÇEVİRİ: DR. SİNEM GİRGİN

679

KISIM XIII: GASTROİNTESTİNAL HASTALIKLARIKISIM ÇEVİRİ EDITÖRLERİ: DR. BİROL ÖZER, DR. BARIŞ SOYDAŞ,
DR. EGE ALTAN VE DR. FİLİZ ARAZ

685

123 Gastrointestinal Sistem Hastalarına Yaklaşım

KENNETH R. McQUAID

ÇEVİRİ: DR. BARIŞ SOYDAŞ VE DR. BİROL ÖZER

694

124 Gastroenterolojide Tanısal Görüntüleme Yöntemleri

MARC S. LEVINE AND RICHARD M. GORE

ÇEVİRİ: DR. BARIŞ SOYDAŞ VE DR. BİROL ÖZER

125 Gastrointestinal Endoskopi

PANKAJ JAY PASRICHA

ÇEVİRİ: DR. BARIŞ SOYDAŞ VE DR. BİROL ÖZER

700

126 Gastrointestinal Kanama

THOMAS O. KOVACS AND DENNIS M. JENSEN

ÇEVİRİ: DR. BARIŞ SOYDAŞ VE DR. BİROL ÖZER

709

127 Gastrointestinal Motilite Bozuklukları

MICHAEL CAMILLERI

ÇEVİRİ: DR. EGE ALTAN VE DR. BİROL ÖZER

712

128 Fonksiyonel Gastrointestinal Hastalıklar:**İrritabl Barsak Sendromu, Ülser Dışı Dispepsi ve**
Kardiak Kökenli Olmayan Göğüs Ağrısı

EMERAN A. MAYER

ÇEVİRİ: DR. EGE ALTAN VE DR. BİROL ÖZER

724

129 Özofagus Hastalıkları

GARY W. FALK AND DAVID A. KATZKA

ÇEVİRİ: DR. EGE ALTAN VE DR. BİROL ÖZER

731

130 Asit Peptik Hastalık

ERNST J. KUIPERS

ÇEVİRİ: DR. EGE ALTAN VE DR. BİROL ÖZER

744

131 Diyare ve Malabsorpsiyonlu Hastaya Yaklaşım

CAROL E. SEMRAD

ÇEVİRİ: DR. EGE ALTAN VE DR. BİROL ÖZER

753

132 İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

GARY R. LICHTENSTEIN

ÇEVİRİ: DR. FİLİZ ARAZ VE DR. BİROL ÖZER

764

133 Barsak, Periton, Mezenter ve Omentumun
İnflamatuvar ve Anatomik Hastalıkları

JOHN F. KUEMMERLE

ÇEVİRİ: DR. FİLİZ ARAZ VE DR. BİROL ÖZER

769

134 Gastrointestinal Sistemin Vasküler Hastalıkları

CHARLES J. KAHN

ÇEVİRİ: DR. FİLİZ ARAZ VE DR. BİROL ÖZER

772

135 Pankreatitler

CHRIS E. FORSMARK

ÇEVİRİ: DR. FİLİZ ARAZ VE DR. BİROL ÖZER

776

136 Anüs ve Rektum Hastalıkları

ROBERT D. MADOFF AND GENEVIEVE B. MELTON-MEAUX

ÇEVİRİ: DR. FİLİZ ARAZ VE DR. BİROL ÖZER

781

KISIM XIV: KARACİĞER, SAFRA KESESİ VE
SAFRA YOLLARI HASTALIKLARI

KISIM ÇEVİRİ EDITÖRÜ: DR. ONUR KESKİN

788

137 Karaciğer Hastalarına Yaklaşım

PAUL MARTIN

ÇEVİRİ: DR. ONUR KESKİN

793

138 Sarılığı Olan veya Anormal Karaciğer Testleri
Olan Hastaya Yaklaşım

KEVIN M. KORENBLAT AND PAUL D. BERK

ÇEVİRİ: DR. BAHADIR KÖYLÜ

799

139 Akut Viral Hepatit

JEAN-MICHEL PAWLOTSKY

ÇEVİRİ: DR. TEVHİDE ŞAHİN

804

958

140	Kronik Viral ve Otoimmün Hepatitler JEAN-MICHEL PAWLITSKY ÇEVİRİ: DR. BENİ ÖZTÜRK	966	159	Lenfadenopati ve Splenomegalisi Olan Hastalara Yaklaşım JANE N. WINTER ÇEVİRİ: DR. DENİZ GÖREN ŞAHİN	1103
141	Toksin ve İlaç İlişkili Karaciğer Hastalıkları WILLIAM M. LEE ÇEVİRİ: DR. BENİ ÖZTÜRK	972	160	Histiyositozis BARRETT J. ROLLINS AND NANCY BERLINER ÇEVİRİ: DR. DENİZ GÖREN ŞAHİN	1108
142	Bakteriyel, Parazitik, Fungal ve Granülatöz Karaciğer Hastalıkları K. RAJENDER REDDY ÇEVİRİ: DR. ONUR KESKİN	977	161	Eozinofilik Sendromlar AMY D. KLION ÇEVİRİ: DR. DENİZ GÖREN ŞAHİN	1116
143	Alkolik ve Nonalkolik Steatohepatit NAGA P. CHALASANI ÇEVİRİ: DR. HARUN ERDAL	986	162	Kanamalı ve Trombozlu Hastaya Yaklaşım ANDREW I. SCHAFER ÇEVİRİ: DR. EMEL MERVE YENİHAYAT	1118
144	Siroz ve Komplikasyonları GUADALUPE GARCIA-TSAO ÇEVİRİ: DR. ONUR KESKİN	990	163	Trombositopeni CHARLES S. ABRAMS ÇEVİRİ: DR. MERVE GÖKÇEN POLAT	1123
145	Karaciğer Yetmezliği ve Karaciğer Transplantasyonu GREGORY T. EVERSON ÇEVİRİ: DR. ONUR KESKİN	998	164	Von Willebrand Hastalığı ve Trombosit ve Vasküler Fonksiyonların Hemorajik Anormallikleri ANNE T. NEFF ÇEVİRİ: DR. DENİZ GÖREN ŞAHİN	1133
146	Safra Kesesi ve Safra Yollarının Hastalıkları EVAN L. FOGEL AND STUART SHERMAN ÇEVİRİ: DR. BAHADIR KÖYLÜ	1005	165	Kanama Bozuklukları: Koagülasyon Faktör Eksiklikleri MARGARET V. RAGNI ÇEVİRİ: DR. SİNAN MERSİN	1138
KISIM XV: HEMATOLOJİK HASTALIKLAR					
KISIM ÇEVİRİ EDITÖRÜ: DR. DENİZ GÖREN ŞAHİN					
147	Hematopoezis ve Hematopoetik Büyüme Faktörleri KENNETH KAUSHANSKY ÇEVİRİ: DR. DENİZ GÖREN ŞAHİN	1018	166	Kanama Bozuklukları: Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma, Karaciğer Yetersizliği ve K Vitamin Eksikliği ANDREW I. SCHAFER ÇEVİRİ: DR. SERKAN ÜNAL VE DR. HAYRUNİSA ALBAYRAK	1147
148	Çevresel (Periferik) Kan Yayması BARBARA J. BAIN ÇEVİRİ: DR. DENİZ GÖREN ŞAHİN	1020	167	Transfüzyon Tıbbı BETH H. SHAZ AND CHRISTOPHER D. HILLYER ÇEVİRİ: DR. HAŞİM ATAKAN EROL VE DR. KEMAL AYĞÜN	1151
149	Anemilere Yaklaşım ROBERT T. MEANS, JR. ÇEVİRİ: DR. FATİH YAMAN VE DR. EREN GÜNDÜZ	1028	168	Hematopoetik Kök Hücre Nakli MICHAEL R. BISHOP AND ARMAND KEATING ÇEVİRİ: DR. DENİZ GÖREN ŞAHİN	1159
150	Mikrositik ve Hipokromik Anemiler CLARA CAMASCHELLA ÇEVİRİ: DR. FATİH YAMAN VE DR. EREN GÜNDÜZ	1035	KISIM XVI: ONKOLOJİ		
151	Otoimmün ve İntravasküler Hemolitik Anemiler MARC MICHEL ÇEVİRİ: DR. BERK KÖSEOĞLU	1040	KISIM ÇEVİRİ EDITÖRÜ: DR. ÖMER DİZDAR		
152	Hemolitik Anemiler: Eritrosit Membranı ve Metabolik Kusurlar PATRICK G. GALLAGHER ÇEVİRİ: DR. BERK KÖSEOĞLU	1046	169	Kanser Hastasına Yaklaşım JAMES H. DOROSHOW ÇEVİRİ: DR. BURAK YASİN AKTAŞ	1166
153	Talasemiler MARIA DOMENICA CAPPELLINI ÇEVİRİ: DR. CEM KİS VE DR. NURHİLAL BÜYÜKKURT	1055	170	Kanser Epidemiyolojisi DAVID J. HUNTER ÇEVİRİ: DR. DENİZ YÜCE	1195
154	Orak Hücreli Anemi ve Diğer Hemoglobinopatiler JO HOWARD ÇEVİRİ: DR. CEM KİS VE DR. NURHİLAL BÜYÜKKURT	1061	171	Kanser Biyolojisi ve Genetiği BEN HO PARK ÇEVİRİ: DR. CEREN DAMLA DURMAZ	1199
155	Megaloblastik Anemiler SALLY P. STABLER ÇEVİRİ: DR. NURAY BALI	1069	172	Myelodisplastik Sendromlar DAVID P. STEENSMA AND RICHARD M. STONE ÇEVİRİ: DR. OKTAY HALİT AKTEPE VE DR. SERKAN AKIN	1204
156	Aplastik Anemi ve İlişkili Kemik İliği Yetmezlik Durumları GROVER C. BAGBY ÇEVİRİ: DR. SEZGİN PEPELER	1077	173	Akut Lösemiler FREDERICK R. APPELBAUM AND ROLAND B. WALTER ÇEVİRİ: DR. HAKAN TABAN	1211
157	Polisitemia Vera, Esansiyel Trombositemi ve Primer Myelofibrozis JASON GOTLIB ÇEVİRİ: DR. MUSTAFA KARAGÜLLE	1085	174	Kronik Lenfositik Lösemi JOHN C. BYRD ÇEVİRİ: DR. DENİZ CAN GÜVEN	1217
158	Lökositöz ve Lökopeni NANCY BERLINER ÇEVİRİ: DR. DENİZ GÖREN ŞAHİN	1094	175	Kronik Myeloid Lösemi JERALD RADICH ÇEVİRİ: DR. DENİZ CAN GÜVEN	1224
			176	Non-Hodgkin Lenfomalar PHILIP J. BIERMAN AND JAMES O. ARMITAGE ÇEVİRİ: DR. SERKAN AKIN	1229
			177	Hodgkin Lenfoma JOSEPH M. CONNORS ÇEVİRİ: DR. SERKAN YAŞAR	1241

178	Plazma Hücre Bozuklukları S. VINCENT RAJKUMAR ÇEVİRİ: DR. SERKAN AKIN	1246	196 Glikojen Depo Hastalıkları DAVID A. WEINSTEIN ÇEVİRİ: DR. SÜLEYMAN NAHİT ŞENDUR	1365
179	Amiloidoz MORIE A. GERTZ ÇEVİRİ: DR. FERİDE YILMAZ VE DR. SERKAN AKIN	1256	197 Lizozomal Depo Hastalıkları DONNA M. KRASNEWICH AND ELLEN SIDRANSKY ÇEVİRİ: DR. DAMLA EYÜPOĞLU	1368
180	Santral Sinir Sistemi Tümörleri LISA M. DeANGELIS ÇEVİRİ: DR. NEYRAN KERTMEN	1260	198 Homosistinüri ve Hiperhomosistinemi MANUEL SCHIFF AND HENK J. BLOM ÇEVİRİ: DR. DAMLA EYÜPOĞLU	1373
181	Baş ve Boyun Kanseri JULIE E. BAUMAN ÇEVİRİ: DR. MURAT BARDAKÇI VE DR. MEHMET ALİ NAHİT ŞENDUR	1271	199 Porfiriler RICHARD J. HIFT ÇEVİRİ: DR. BURÇİN GÖNÜL İREMLİ	1377
182	Akciğer Kanseri ve Diğer Pulmoner Neoplazmlar FADLO R. KHURI ÇEVİRİ: DR. ONUR BAŞ	1277	200 Wilson Hastalığı MICHAEL L. SCHILSKY ÇEVİRİ: DR. BURÇİN GÖNÜL İREMLİ	1385
183	Özofagus ve Mide Neoplazileri ANIL K. RUSTGI ÇEVİRİ: DR. GÜRKAN GÜNER	1287	201 Demir Yüklenmesi (Hemokromatozis) KRIS V. KOWDLEY ÇEVİRİ: DR. SEDA HANİFE OĞUZ BAYKAL	1388
184	İnce ve Kalın Barsak Neoplazmaları EDWARD CHU ÇEVİRİ: DR. SAFA CAN EFİL VE DR. ÖMER DİZDAR	1294	KISIM XVIII: BESLENME HASTALIKLARI	
185	Pankreas Kanseri DANIEL LAHERU ÇEVİRİ: DR. OKTAY HALİT AKTEPE	1305	202 Beslenmenin Sağlık ve Hastalıklarla İlişkisi DONALD D. HENSRUD AND DOUGLAS C. HEIMBURGER ÇEVİRİ: DR. EDA TOSUN	1394
186	Karaciğer ve Safra Yolu Tümörleri ROBIN K. KELLEY AND ALAN P. VENOOK ÇEVİRİ: DR. FEYZA FIRAT ATAY VE DR. HAKAN HARPUTLUOĞLU	1308	203 Protein-Enerji Malnütrisiyonu MARK J. MANARY AND İNDİ TREHAN ÇEVİRİ: DR. METE ÜÇDAL	1399
187	Böbrek, Mesane, Üreterler ve Renal Pelvis Tümörleri DEAN F. BAJORIN ÇEVİRİ: DR. ONUR BAŞ	1313	204 Malnütrisyon: Değerlendirme ve Destek THOMAS R. ZIEGLER ÇEVİRİ: DR. METE ÜÇDAL	1401
188	Meme Kanseri ve Benign Meme Hastalıkları NANCY E. DAVIDSON ÇEVİRİ: DR. EMRE HAFİZOĞLU VE DR. DİDEM ŞENER DEDE	1319	205 Vitaminler, İz Elementler ve Diğer Mikrobessinler JOEL B. MASON AND SARAH L. BOOTH ÇEVİRİ: DR. ÖZLEM ŞAHAN	1406
189	Jinekolojik Kanserler DEBORAH K. ARMSTRONG ÇEVİRİ: DR. ZAFER ARIK	1327	206 Yeme Bozuklukları MARIAN TANOFKY-KRAFF ÇEVİRİ: DR. ONUR TÜRKÖZ	1416
190	Testis Kanseri LAWRENCE H. EINHORN ÇEVİRİ: DR. ÇAĞATAY ARSLAN	1335	207 Obezite MICHAEL D. JENSEN ÇEVİRİ: DR. MERYEM ŞEYMA AK	1418
191	Prostat Kanseri ERIC J. SMALL ÇEVİRİ: DR. YUSUF KARAKAŞ	1337	KISIM XIX: ENDOKRİN HASTALIKLAR	
192	Kemik Yapının Malign Tümörleri, Sarkomlar ve Diğer Yumuşak Doku Neoplazmları ROBIN L. JONES ÇEVİRİ: DR. ARZU OĞUZ	1341	208 Endokrin Hastalığı Olan Hastaya Yaklaşım DAVID R. CLEMMONS AND LYNNETTE K. NIEMAN ÇEVİRİ: DR. İŞILAY TAŞKALDIRAN	1430
193	Melanom ve Melanom Dışı Deri Kanserleri LYNN M. SCHUCHTER ÇEVİRİ: DR. TAHA KORAY ŞAHİN VE DR. ÖMER DİZDAR	1344	209 Endokrinolojinin Prensipieri ALLEN M. SPIEGEL ÇEVİRİ: DR. İŞILAY TAŞKALDIRAN	1431
			210 Nöroendokrinoloji ve Nöroendokrin Sistem ROY E. WEISS ÇEVİRİ: DR. İŞILAY TAŞKALDIRAN	1434
			211 Ön Hipofiz ROY E. WEISS ÇEVİRİ: DR. ESRA ÇOPUROĞLU	1440
			212 Arka Hipofiz JOSEPH G. VERBALIS ÇEVİRİ: DR. FERİDE PINAR ALTAY	1456
			213 Tiroid JACQUELINE JONKLAAS AND DAVID S. COOPER ÇEVİRİ: DR. BAĞDAGÜL YÜKSEL GÜLER	1462
			214 Adrenal Korteks LYNNETTE K. NIEMAN ÇEVİRİ: DR. FERİDE PINAR ALTAY	1476

CİLT 2

KISIM XVII: METABOLİK HASTALIKLAR

KISIM ÇEVİRİ EDITÖRÜ: DR. ALPER GÜRLEK

194	Doğuştan Metabolizma Hatalarına Yaklaşım OLAF A. BODAMER ÇEVİRİ: DR. ALPER GÜRLEK VE DR. BANU ERTÜRK	1352
195	Lipid Metabolizması Bozuklukları JENNIFER G. ROBINSON ÇEVİRİ: DR. BANU ERTÜRK	1355

215 Adrenal Medulla, Katekolaminler ve Feokromositoma WILLIAM F. YOUNG, JR. ÇEVİRİ: DR. FERİDE PINAR ALTAY	1484	233 Kemiiğin Paget Hastalığı STUART H. RALSTON ÇEVİRİ: DR. ÖZLEM TURHAN İYİDİR	1623
216 Diabetes Mellitus JILL P. CRANDALL AND HARRY SHAMOON ÇEVİRİ: DR. FERİDE PINAR ALTAY	1490	234 Osteonekroz, Osteoskleroz/Hiperostoz ve Diğer Kemik Hastalıkları MICHAEL P. WHYTE ÇEVİRİ: DR. ESRA ÇOPUROĞLU	1626
217 Hipoglisemi/Pankreatik Adacık Hücre Bozuklukları KHALID HUSSAIN ÇEVİRİ: DR. LALA RAMAZANOVA	1511	KISIM XXII: ALERJİ VE KLİNİK İMMÜNOLOJİ HASTALIKLARI	
218 Poliglandular Bozukluklar LYNNETTE K. NIEMAN AND ALLEN M. SPIEGEL ÇEVİRİ: DR. LALA RAMAZANOVA	1518	<i>KISIM ÇEVİRİ EDITÖRÜ:</i> DR. CENGİZ KIRMAZ	
219 Nöroendokrin Tümörler EDWARD M. WOLIN AND ROBERT T. JENSEN ÇEVİRİ: DR. KORHAN TEK	1520	235 Alerjik ya da İmmünolojik Rahatsızlığı Olan Hastaya Yaklaşım KARI C. NADEAU ÇEVİRİ: DR. CENGİZ KIRMAZ VE DR. NURHAN SAYACA	1634
220 Cinsiyet Gelişimi ve Kimlik PERRIN C. WHITE ÇEVİRİ: DR. YALÇIN BAŞARAN	1528	236 Primer İmmün Yetmezlik Hastalıkları CHARLOTTE CUNNINGHAM-RUNDLES ÇEVİRİ: DR. CENGİZ KIRMAZ VE DR. NURHAN SAYACA	1638
221 Testis ve Erkek Hipogonadizm, İnfertilite ve Cinsel Fonksiyon Bozukluğu RONALD S. SWERDLOFF AND CHRISTINA WANG ÇEVİRİ: DR. NAZLI GÜLSOY KIRNAP	1537	237 Ürtiker ve Anjioödem STEPHEN C. DRESKIN ÇEVİRİ: DR. CENGİZ KIRMAZ VE DR. NURHAN SAYACA	1649
222 Overler ve Pubertal Gelişim WILLIAM H. CATHERINO ÇEVİRİ: DR. NAZLI GÜLSOY KIRNAP	1547	238 Sistemik Anafilaksi, Gıda Alerjisi ve Böcek Isırığı LAWRENCE B. SCHWARTZ ÇEVİRİ: DR. CENGİZ KIRMAZ VE DR. NURHAN SAYACA	1654
223 Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite WILLIAM H. CATHERINO ÇEVİRİ: DR. IŞILAY KALAN SARI	1551	239 İlaç Alerjisi LESLIE C. GRAMMER ÇEVİRİ: DR. CENGİZ KIRMAZ VE DR. NURHAN SAYACA	1658
KISIM XX: KADIN SAĞLIĞI		240 Mastositoz CEM AKIN ÇEVİRİ: DR. CENGİZ KIRMAZ VE DR. NURHAN SAYACA	1660
<i>KISIM ÇEVİRİ EDITÖRÜ:</i> DR. G. SERDAR GÜNALP		KISIM XXIII: ROMATOLOJİ HASTALIKLARI	
224 Kadın Sağlığına Yaklaşım KAREN M. FREUND ÇEVİRİ: DR. RÜYA TEZ	1564	<i>KISIM ÇEVİRİ EDITÖRLERİ:</i> DR. SEDAT KIRAZ VE DR. EMRE BİLGİN	
225 Kontrasepsiyon BEVERLY WINIKOFF AND DANIEL GROSSMAN ÇEVİRİ: DR. G. SERDAR GÜNALP VE DR. ONUR CAN ZAİM	1568	241 Romatolojik Hastalığı Olan Hastaya Yaklaşım VIVIAN P. BYKERK AND MARY K. CROW ÇEVİRİ: DR. GİZEM AYAN	1668
226 Gebelikte Sık Görülen Medikal Sorunlar KAREN ROSENE-MONTELLA ÇEVİRİ: DR. MURAT ÇAĞAN	1575	242 Romatolojik Hastalıklarda Laboratuvar İnceleme DAVID S. PISETSKY ÇEVİRİ: DR. ELİF EDİBOĞLU	1674
227 Menopoz NANETTE SANTORO AND GENEVIEVE NEAL-PERRY ÇEVİRİ: DR. ESRA UYANIK VE DR. MURAT ERDEN	1588	243 Romatizmal Hastalıklarda Görüntüleme Çalışmaları RONALD S. ADLER ÇEVİRİ: DR. ANDAÇ KOMAÇ	1678
228 Aile İçi Eş Şiddeti GENE FEDER AND HARRIET L. MacMILLAN ÇEVİRİ: DR. İREM HERGÜNER	1593	244 Bağ Dokusunun Kalıtsal Hastalıkları REED E. PYERITZ ÇEVİRİ: DR. HALİL TUNA AKAR	1685
KISIM XXI: KEMİK VE MİNERAL METABOLİZMASI HASTALIKLARI		245 Sistemik Otoinflamatuvar Hastalıklar RICHARD M. SIEGEL AND DANIEL L. KASTNER ÇEVİRİ: DR. ERTUĞRUL ÇAĞRI BÖLEK	1691
<i>KISIM ÇEVİRİ EDITÖRÜ:</i> DR. NESLİHAN BAŞÇIL TÜTÜNCÜ		246 Osteoartrit VIRGINIA BYERS KRAUS AND TONIA L. VINCENT ÇEVİRİ: DR. ESRA BİLGİN	1698
229 Metabolik Kemik Hastalığı Olan Hastaya Yaklaşım THOMAS J. WEBER ÇEVİRİ: DR. YAŞAR OZAN SARAÇOĞLU	1598	247 Spor Hekimliği : Bursitler, Tendinitler ve Diğer Periartriküler Sorunlar JOSEPH J. BIUNDO ÇEVİRİ: DR. GÜRHAN DÖNMEZ	1703
230 Osteoporoz THOMAS J. WEBER ÇEVİRİ: DR. YAŞAR OZAN SARAÇOĞLU	1599	248 Romatoid Artrit IAIN McINNES AND JAMES R. O'DELL ÇEVİRİ: DR. GİZEM AYAN	1709
231 Osteomalazi ve Rikets ROBERT S. WEINSTEIN ÇEVİRİ: DR. FERİDE PINAR ALTAY	1607	249 Spondiloartropatiler ROBERT D. INMAN ÇEVİRİ: DR. BAYRAM FARISOĞULLARI	1718
232 Paratiroid Bezleri, Hiperkalsemi ve Hipokalsemi RAJESH V. THAKKER ÇEVİRİ: DR. SEDA HANİFE OĞUZ BAYKAL	1611	250 Sistemik Lupus Eritematozus MARY K. CROW ÇEVİRİ: DR. EMİNE DURAN	1725

251	Sistemik Skleroz (Skleroderma) JOHN VARGA ÇEVİRİ: DR. ALPER SARI	1734	269	Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonu Olan Hastaya Yaklaşım HEIDI SWYGARD AND MYRON S. COHEN ÇEVİRİ: DR. ZAHİT TAŞ	1841
252	Sjögren Sendromu XAVIER MARIETTE AND GAETANE NOCTURNE ÇEVİRİ: DR. BERKAN ARMAĞAN	1742	270	Seyahat Öncesi ve Sonrasında Hastaya Yaklaşım DAVID O. FREEDMAN AND LIN H. CHEN ÇEVİRİ: DR. EZGİ GÜLTEN	1846
253	İnflamatuvar Miyopatiler STEVEN A. GREENBERG ÇEVİRİ: DR. GÖZDE KÜBRA YARDIMCI	1745	271	Antibakteriyel Kemoterapi ARNOLD LOUIE AND GEORGE L. DRUSANO ÇEVİRİ: DR. GÖKÇEN TELLİ VE DR. GÜLÇİN TELLİ DİZMAN	1850
254	Sistemik Vaskülitler JOHN H. STONE ÇEVİRİ: DR. ERTUĞRUL ÇAĞRI BÖLEK	1750	272	Stafilokokal Enfeksiyonlar HENRY F. CHAMBERS AND GEORGE SAKOULAS ÇEVİRİ: DR. NURAN SARI	1862
255	Dev Hücreli Arterit ve Polimiyaljiya Romatika ROBERT SPIERA ÇEVİRİ: DR. EMİNE DURAN	1758	273	<i>Streptococcus Pneumoniae</i> Enfeksiyonları THOMAS McDONALD FILE, JR. ÇEVİRİ: DR. TUĞBA YANIK YALÇIN	1868
256	Bursa, Eklem ve Kemik Enfeksiyonları ERIC L. MATTESON AND DOUGLAS R. OSMON ÇEVİRİ: DR. ÇAĞLAYAN MERVE AYAZ	1761	274	Pnömonokok Dışı Streptokokal Enfeksiyonlar ve Romatizmal Ateş DENNIS L. STEVENS, AMY E. BRYANT, AND MELISSA M. HAGMAN ÇEVİRİ: DR. TUĞBA YANIK YALÇIN	1871
257	Kristal Depo Hastalıkları N. LAWRENCE EDWARDS ÇEVİRİ: DR. ASLIHAN AVANOĞLU	1767	275	Enterokok Enfeksiyonları PATRICE SAVARD AND TRISH M. PERL ÇEVİRİ: DR. CEMRE BOŞNAK	1878
258	Fibromiyalji, Kronik Yorgunluk Sendromu ve Myofasiyal Ağrı DANIEL J. CLAUW ÇEVİRİ: DR. ESRA GİZEM KOYUNCU	1774	276	Diifteri ve Diğer <i>Korinebakter</i> Enfeksiyonları LUCY BREAKWELL AND ROLAND W. SUTTER ÇEVİRİ: DR. SEVİL ALKAN, DR. EMİNE KÜBRA DİNDAR DEMİRAY VE DR. MUSTAFA SERHAT ŞAHİNOĞLU	1881
259	Artrit Eşlik Ettiği Sistemik Hastalıklar STERLING G. WEST ÇEVİRİ: DR. DİDEM ŞAHİN	1778	277	Listeriosis HEATHER E. CLAUS AND BENNETT LORBER ÇEVİRİ: DR. TUBA TURUNÇ	1884
260	Eklem Hastalığının Cerrahi Tedavisi C. RONALD MacKENZIE AND EDWIN P. SU ÇEVİRİ: DR. ERDİ ÖZDEMİR	1783	278	Şarbon DANIEL R. LUCEY AND LEV M. GRINBERG ÇEVİRİ: DR. ESRA KAYA KILIÇ	1886
KISIM XXIV: ENFEKSİYON HASTALIKLARI			279	<i>Erysipelothrix</i> Enfeksiyonları ANNETTE C. REBOLI ÇEVİRİ: DR. CEMRE BOŞNAK	1889
<i>KISIM ÇEVİRİ EDITÖRLERİ:</i> DR. MELİHA ÇAĞLA SÖNMEZER VE DR. SERHAT ÜNAL			280	Klostridial Enfeksiyonlar DALE N. GERDING AND STUART JOHNSON ÇEVİRİ: DR. PINAR AYSERT YILDIZ	1890
261	Mikrobiyal Hastalıklara Giriş: Patofizyoloji ve Tanı W. MICHAEL SCHELD AND ROBIN PATEL ÇEVİRİ: DR. CEMRE BOŞNAK	1791	281	Spor Oluşturmayan Anaerobik Bakterilerin Neden Olduğu Hastalıklar ITZHAK BROOK ÇEVİRİ: DR. AYŞEGÜL İNCİ SEZEN	1897
262	İnsan Mikrobiyomu VINCENT B. YOUNG ÇEVİRİ: DR. TAHA KORAY ŞAHİN	1795	282	<i>Neisseria Meningitidis</i> Enfeksiyonları DAVID S. STEPHENS ÇEVİRİ: DR. ŞERİFE ALTUN DEMİRCAN	1901
263	Anti-Enfektif Tedavi İlkeleri M. LINDSAY GRAYSON AND GEORGE M. ELIOPOULOS ÇEVİRİ: DR. GÜLE ÇINAR	1803	283	<i>Neisseria Gonorrhoeae</i> Enfeksiyonları MATTHEW R. GOLDEN AND H. HUNTER HANDSFIELD ÇEVİRİ: DR. TUBA KURUOĞLU	1906
264	Normal Konakta Ateş ve Enfeksiyon Şüpheli Duruma Yaklaşım JAMES E. LEGGETT ÇEVİRİ: DR. GAMZE GÜRSOY	1809	284	<i>Haemophilus</i> ve <i>Moraxella</i> Enfeksiyonları ADAM J. RATNER AND MICHAEL S. SIMBERKOFF ÇEVİRİ: DR. ŞAFAK ÖZER BALIN	1913
265	İmmünkompremize Konakta Ateş ve Enfeksiyon Şüpheli Durumlara Yaklaşım COSTI D. SIFRI AND KIEREN A. MARR ÇEVİRİ: DR. GAMZE GÜRSOY	1815	285	Şankroid STANLEY M. SPINOLA ÇEVİRİ: DR. ZAHİT TAŞ	1916
266	Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonların Önlenmesi ve Kontrolü DAVID P. CALFEE ÇEVİRİ: DR. GÖKÇEN TELLİ VE DR. GÜLÇİN TELLİ DİZMAN	1825	286	Kolera ve Diğer <i>Vibrio</i> Enfeksiyonları EDUARDO GOTUZZO AND CARLOS SEAS ÇEVİRİ: DR. EMİNE YALÇINKAYA VE DR. ŞUA SÜMER	1917
267	Enterik Enfeksiyon Şüpheli Hastaya Yaklaşım HERBERT L. DuPONT AND PABLO C. OKHUYSEN ÇEVİRİ: DR. BİRCAN KAYAASLAN VE DR. ZEYNEP BİLGİÇ	1832	287	<i>Campylobacter</i> Enfeksiyonları BAN MISHU ALLOS ÇEVİRİ: DR. EMİNE YALÇINKAYA VE DR. ŞUA SÜMER	1920
268	İdrar Yolu Enfeksiyonu Olan Hastaya Yaklaşım LINDSAY E. NICOLLE AND DIMITRI DREKONJA ÇEVİRİ: DR. ASLIHAN CANDEVİR	1836	288	<i>Escherichia Coli</i> Enterik Enfeksiyonları THEODORE S. STEINER ÇEVİRİ: DR. BİRCAN KAYAASLAN VE DR. ZEYNEP BİLGİÇ	1923

289 Enterobacteraceae Ailesinin Diğer Üyelerinin Sebebi Olduğu Enfeksiyonlar (Çoklu İlaça Dirençli Suşların Yönetimi Dahil) DAVID L. PATERSON AND AMY J. MATHERS ÇEVİRİ: DR. SEREN AKSUN	1927	308 Tüberküloz JERROLD J. ELLNER AND KAREN R. JACOBSON ÇEVİRİ: DR. AHMET GÖRKEM ER	2000
290 Pseudomonas ve İlişkili Gram Negatif Basiller Enfeksiyonlar MATTHEW E. FALAGAS AND PETROS I. RAFAILIDIS ÇEVİRİ: DR. ENGİN ÇEŞMECİ	1931	309 Tüberküloz Dışı Mikobakteriler STEVEN M. HOLLAND ÇEVİRİ: DR. EMRE YUSUF VUDALI	2010
291 Acinetobacter ve Stenotrophomonas Türleri ile İlişkili Enfeksiyonlar KEITH S. KAYE AND ROBERT A. BONOMO ÇEVİRİ: DR. ENGİN ÇEŞMECİ	1936	310 Lepa (Hansen Hastalığı) JOEL D. ERNST ÇEVİRİ: DR. BAŞAK YALICI ARMAĞAN	2013
292 Salmonella Enfeksiyonları (Enterik Ateş Dahil) JOHN A. CRUMP ÇEVİRİ: DR. SEDAT KAYGUSUZ	1939	311 Riketsiyal Enfeksiyonlar PIERRE-EDOUARD FOURNIER AND DIDIER RAOULT ÇEVİRİ: DR. GAMZE GÜRİSOY	2017
293 Şişelloz GERALD T. KEUSCH AND ANITA K. M. ZAIDI ÇEVİRİ: DR. ZEYNEP CANSU ÇALIŞKAN	1944	312 Zoonozlar J. STEPHEN DUMLER AND MEGAN E. RELLER ÇEVİRİ: DR. ZEYNEP CANSU ÇALIŞKAN	2026
294 Bruselloz EDEL MAURICE T. SALVANA AND ROBERT A. SALATA ÇEVİRİ: DR. FATİH TEMOÇİN	1948	313 Aktinomikoz ITZHAK BROOK ÇEVİRİ: DR. SENGÜL ÜÇER	2029
295 Tularemi ve Diğer Francisella Enfeksiyonları KAREN C. BLOCH AND WILLIAM SCHAFFNER ÇEVİRİ: DR. DİLEK KARAMANLIOĞLU	1951	314 Nokardiyoz FREDERICK S. SOUTHWICK ÇEVİRİ: DR. SENGÜL ÜÇER	2032
296 Veba ve Diğer Yersinia Enfeksiyonlar PAUL S. MEAD AND CHRISTINA A. NELSON ÇEVİRİ: DR. SELMA ATEŞ	1953	315 Sistematik Antifungal Ajanlar DAVID A. STEVENS AND DAVID W. DENNING ÇEVİRİ: DR. EMRE KARA	2034
297 Boğmaca ve Diğer Bartonella Enfeksiyonları CHRISTOPHER J. GILL AND ERIK L. HEWLETT ÇEVİRİ: DR. TAYİBE BAL	1960	316 Endemik Mikozlar CAROL A. KAUFFMAN, JOHN N. GALGANI, AND GEORGE R. THOMPSON, III ÇEVİRİ: DR. MUHAMMED CİHAN IŞIK	2039
298 Legionella Enfeksiyonları THOMAS J. MARRIE ÇEVİRİ: DR. GİZEM KARAHAN	1963	317 Kriptokokkoz CAROL A. KAUFFMAN AND SHARON C-A CHEN ÇEVİRİ: DR. MUHAMMED CİHAN IŞIK	2046
299 Bartonella Enfeksiyonları JEAN-MARC ROLAIN AND DIDIER RAOULT ÇEVİRİ: DR. TAYİBE BAL	1967	318 Candidiyazis CAROL A. KAUFFMAN AND PETER G. PAPPAS ÇEVİRİ: DR. TUĞBA SARICAOĞLU	2048
300 Granüloma İnguinal (Donovanosis) KHALIL G. GHANEM AND EDWARD W. HOOK, III ÇEVİRİ: DR. ZAHİT TAŞ	1971	319 Aspergilloz THOMAS J. WALSH ÇEVİRİ: DR. MUHAMMED CİHAN IŞIK	2052
301 Mycoplasma Enfeksiyonları STEPHEN G. BAUM AND DAVID L. GOLDMAN ÇEVİRİ: DR. İREM AKDEMİR KALKAN	1972	320 Mukormikoz DIMITRIOS P. KONTOYIANNIS ÇEVİRİ: DR. TUĞBA SARICAOĞLU	2056
302 Klamidya Enfeksiyonları WILLIAM M. GEISLER ÇEVİRİ: DR. ZEYNEP TURE YÜCE	1977	321 Pneumocystis Pnömonisi JOSEPH A. KOVACS ÇEVİRİ: DR. ELİF M. SARICAOĞLU	2060
303 Sifiliz KHALIL G. GHANEM AND EDWARD W. HOOK, III ÇEVİRİ: DR. ADALET ALTUNSOY	1983	322 Miçetoma ve Dematiakoz Mantar Enfeksiyonları PETER G. PAPPAS AND DIMITRIOS P. KONTOYIANNIS ÇEVİRİ: DR. BAŞAK YALICI ARMAĞAN	2068
304 Sifilitik Olmayan Treponematozlar KHALIL G. GHANEM AND EDWARD W. HOOK, III ÇEVİRİ: DR. ADALET ALTUNSOY	1990	323 Antiparaziter Tedavi RICHARD D. PEARSON ÇEVİRİ: DR. PINAR BAKIR EKİNCİ	2071
305 Lyme Hastalığı GARY P. WORMSER ÇEVİRİ: DR. HATİCE ESRANUR KIRATLI VE DR. NAZLIM AKTUĞ DEMİR	1991	324 Sıtma PHILIP J. ROSENTHAL AND MOSES R. KAMYA ÇEVİRİ: DR. MERTCAN UZUN	2076
306 Tekrarlayan Ateş ve Diğer Borelya Enfeksiyonları WILLIAM A. PETRI, JR. ÇEVİRİ: DR. HATİCE ESRANUR KIRATLI VE DR. NAZLIM AKTUĞ DEMİR	1996	325 Afrika Uyku Hastalığı WILLIAM A. PETRI, JR. ÇEVİRİ: DR. VAROL TUNALI VE DR. ÖZGÜR KURT	2081
307 Leptospiroz SHERIF ZAKI AND WUN-JU SHIEH ÇEVİRİ: DR. HEVAL CAN BİLEK	1998	326 Chagas Hastalığı LOUIS V. KIRCHHOFF ÇEVİRİ: DR. VAROL TUNALI VE DR. ÖZGÜR KURT	2084
		327 Leishmaniasis PIERRE A. BUFFET AND SIMON L. CROFT ÇEVİRİ: DR. ÖZGÜR KURT	2089

328 Toksoplazmoz	2094	348 Çiçek, Maymun Çiçeği ve Diğer Poksvirus Enfeksiyonları	2180
JOSÉ G. MONTOYA		BRETT W. PETERSEN AND INGER K. DAMON	
ÇEVİRİ: DR. TUBA SENA KARAÇEŞME VE DR. FATİH TEMOÇİN		ÇEVİRİ: DR. YEŞİM YILDIZ	
329 Kriptosporidiyoz	2102	349 Papillomavirüs	2185
CIRLE A. WARREN AND ALDO A.M. LIMA		WILLIAM BONNEZ AND JOHN M. DOUGLAS, JR.	
ÇEVİRİ: DR. BÜŞRA BETÜL ÖZMEN ÇAPIN		ÇEVİRİ: DR. BURCU SOYAK VE DR. MURAT GÜLTEKİN	
330 Giyardiya	2104	350 Herpes Simplex Virüs Enfeksiyonları	2189
THEODORE E. NASH AND DAVID R. HILL		RICHARD J. WHITLEY AND JOHN W. GNANN, JR.	
ÇEVİRİ: DR. BÜŞRA BETÜL ÖZMEN ÇAPIN		ÇEVİRİ: DR. ZAHİT TAŞ	
331 Amebiyaz	2107	351 Varicella-Zoster Virüs (Suçiçeği, Zona)	2192
WILLIAM A. PETRI, JR.		JEFFREY COHEN	
ÇEVİRİ: DR. BÜŞRA BETÜL ÖZMEN ÇAPIN		ÇEVİRİ: DR. MERTCAN UZUN	
332 Babesiosis ve Diğer Protozoon Hastalıkları	2111	352 Sitomegalovirüs	2195
SAM R. TELFORD, III, AND PETER J. KRAUSE		W. LAWRENCE DREW AND GUY BOVIN	
ÇEVİRİ: DR. DENİZ ECE KAYA VE DR. VAROL TUNALI		ÇEVİRİ: DR. GİZEM KARAHAN	
333 Sestodlar	2117	353 Epstein-Barr Virüs Enfeksiyonları	2198
A. CLINTON WHITE, JR., AND ENRICO BRUNETTI		ROBERT T. SCHOOLEY	
ÇEVİRİ: DR. HAYRİYE ALTUNAY		ÇEVİRİ: DR. ZEYNEP CANSU ÇALIŞKAN	
334 Trematod Enfeksiyonları	2122	354 İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü Dışındaki Retrovirüsler	2200
EDGAR M. CARVALHO, ALDO A.M. LIMA, LUIS A. MARCOS, AND EDUARDO GOTUZZO		CHARLES R.M. BANGHAM AND WILLIAM A. BLATTNER	
ÇEVİRİ: DR. ENES ALTUNAY		ÇEVİRİ: DR. TÜLİN DEMİR	
335 Nematod Enfeksiyonları	2128	355 Enterovirüsler	2205
DAVID J. DIEMERT		JOSÉ R. ROMERO	
ÇEVİRİ: DR. ENES ALTUNAY		ÇEVİRİ: DR. FULYA BAYINDIR BİLMAN	
336 Antiviral Tedavi (HIV Olmayan)	2140	356 Rotavirüsler, Norovirüsler ve Diğer Gastrointestinal Virüsler	2210
JOHN H. BEIGEL AND SHYAMASUNDARAN KOTTILIL		MANUEL A. FRANCO AND HARRY B. GREENBERG	
ÇEVİRİ: ECZ. MELDA BAHAP		ÇEVİRİ: DR. FULYA BAYINDIR BİLMAN	
337 Soğuk Algınlığı	2150	357 Viral Hemorajik Ateşler	2213
BRUCE BARRETT AND RONALD B. TURNER		DANIEL G. BAUSCH	
ÇEVİRİ: DR. DAMLA ERTÜRK VE DR. SÜHEYLA KÖMÜR		ÇEVİRİ: DR. SELÇUK KAYA VE DR. MURAT AYDIN	
338 Respiratuar Sinsityal Virüs	2152	358 Ateş ve Döküntü Sendromlarına Neden Olan Arbovirusler	2222
H. KEIPP TALBOT AND EDWARD E. WALSH		STANLEY J. NAIDES	
ÇEVİRİ: DR. MİNE DURUSU TANRIÖVER VE DR. BÜŞRA ÖZÇİMEN		ÇEVİRİ: DR. BANU KARACA VE DR. ALPER ŞENER	
339 Parainflüenza Virüs Hastalığı	2154	359 Santral Sinir Sistemini (SSS) Etkileyen Arbovirüsler	2228
GEOFFREY A. WEINBERG AND KATHRYN M. EDWARDS		THOMAS P. BLECK	
ÇEVİRİ: DR. SELCAN ARSLAN ÖZEL		ÇEVİRİ: DR. BANU KARACA VE DR. ALPER ŞENER	
340 İnfluenza	2156	KISIM XXV: HIV VE AKKİZ İMMÜN YETMEZLİK SENDROMU	
MICHAEL G. ISON AND FREDERICK G. HAYDEN		KISIM ÇEVİRİ EDITÖRÜ: DR. AYGEN TÜMER	
ÇEVİRİ: DR. MİNE DURUSU TANRIÖVER VE DR. HATİCE BÖLEK			
341 Adenovirüs Hastalıkları	2162	360 İnsan İmmün Yetmezlik Virüs Enfeksiyonu ve Akkiz İmmün Yetmezlik Sendromunun Epidemiyoloji ve Tanısı	2238
MICHAEL G. ISON		LARRY W. CHANG AND THOMAS C. QUINN	
ÇEVİRİ: DR. ŞEYMA BETÜL KAYHAN VE DR. AYNUR ATILLA		ÇEVİRİ: DR. AYGEN TÜMER	
342 Koronavirüsler	2164	361 İnsan İmmün Yetmezlik Virüs Enfeksiyonunun İmmünopatogenezi	2246
SUSAN I. GERBER AND JOHN T. WATSON		JOEL N. BLANKSON AND ROBERT F. SILICIANO	
ÇEVİRİ: DR. ENES ERUL		ÇEVİRİ: DR. MERTCAN UZUN	
343 Kızamık	2167	362 İnsan İmmün Yetmezlik Virüsünün Biyolojisi	2248
MARTIN G. OTTOLINI		FRANK MالدARELLI	
ÇEVİRİ: DR. TUBA İLGAR		ÇEVİRİ: DR. MERTCAN UZUN	
344 Rubella (Kızamıkçık, Alman Kızamığı)	2170	363 İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü Enfeksiyonundan Korunma	2252
SUSAN E. REEF		CARLOS DEL RIO AND MYRON S. COHEN	
ÇEVİRİ: DR. TUBA İLGAR		ÇEVİRİ: DR. AYGEN TÜMER	
345 Kabakulak	2172	364 HIV/AIDS Hastalığı Yönetiminde Uygun Antiretroviral Tedavi	2255
MANISHA PATEL AND JOHN W. GNANN, JR.		ROY M. GULICK	
ÇEVİRİ: DR. TUBA İLGAR		ÇEVİRİ: DR. MERTCAN UZUN	
346 Sitomegalovirüs, Epstein-Barr ve Merkezi Sinir Sistemi Virüs Yavaş Virüs Enfeksiyonları	2174	365 HIV ile Enfekte Kişilerde Mikrobiyal Komplikasyonlar	2260
JOSEPH R. BERGER AND AVINDRA NATH		HENRY MASUR AND COLLEEN HADIGAN	
ÇEVİRİ: DR. SALİH MAÇİN		ÇEVİRİ: DR. MERTCAN UZUN	
347 Parvovirus	2178		
NEAL S. YOUNG			
ÇEVİRİ: DR. GAMZE KALIN ÜNÜVAR			

366 HIV Enfeksiyonunun Sistemik Belirtileri	2270	384 Menenjit: Bakteriyel, Viral ve Diğerleri	2442
SAMUEL T. MERRICK, SIAN JONES, AND MARSHALL J. GLESBY		AVINDRA NATH	
ÇEVİRİ: DR. AYGEN TÜMER		ÇEVİRİ: DR. ONUR URAL	
367 HIV/AIDS Hastalığında İmmün Rekonstitüsyon Enflamatuvar Sendromu	2292	385 Beyin Apseleri ve Parameningeal Enfeksiyonlar	2458
MARTYN A. FRENCH AND GRAEME MEINTJES		AVINDRA NATH AND JOSEPH R. BERGER	
ÇEVİRİ: DR. AYGEN TÜMER		ÇEVİRİ: DR. EMİNE YALÇINKAYA VE DR. ŞUA SÜMER	
KISIM XXVI: NÖROLOJİ		386 Akut Viral Ensefalit	2463
<i>KISIM ÇEVİRİ EDITÖRLERİ: DR. ŞEREFNUR ÖZTÜRK VE DR. FETTAH EREN</i>		ALLEN J. AKSAMIT, JR.	
368 Nörolojik Hastalığı Olan Hastaya Yaklaşım	2298	ÇEVİRİ: DR. HATİCE ESRANUR KIRATLI VE DR. NAZLIM AKTUĞ DEMİR	
GABRIELE C. DeLUCA AND ROBERT C. GRIGGS		387 Prion Hastalıkları	2467
ÇEVİRİ: DR. ŞEREFNUR ÖZTÜRK VE DR. FETTAH EREN		PATRICK J. BOSQUE	
369 Tıbbi Pratikte Psikiyatrik Bozukluklar	2305	ÇEVİRİ: DR. AYBALA NESLİHAN ALAGÖZ	
JEFFREY M. LYNES		388 Beslenme ve Alkolün Nörolojik Hastalıklarla İlişkisi	2470
ÇEVİRİ: DR. BETÜL ÖZGÜNCÜ VE DR. CİHAT ÖZGÜNCÜ		BARBARA S. KOPPEL	
370 Baş Ağrısı ve Başta Görülen Diğer Ağrılar	2316	ÇEVİRİ: DR. GÖZDE ÖNGÜN	
KATHLEEN B. DIGRE		389 Konjenital, Gelişimsel ve Nörokutanöz Hastalıklar	2477
ÇEVİRİ: DR. HALUK GÜMÜŞ		JONATHAN W. MINK	
371 Travmatik Beyin Hasarı ve Spinal Kord Hasarı	2324	ÇEVİRİ: DR. HAKAN KARABAĞLI VE DR. BURAK GEZER	
JEFFREY J. BAZARIAN AND GEOFFREY S.F. LING		390 Otonomik Bozukluklar ve Tedavi Yöntemleri	2482
ÇEVİRİ: DR. HAKAN KARABAĞLI VE DR. MERT ŞAHİNOĞLU		WILLIAM P. CHESHIRE, JR.	
372 Omurga, Sinir Kökleri ve Omuriliğin Mekanik ve Diğer Lezyonları	2329	ÇEVİRİ: DR. AYŞENUR ERSOY	
J.D. BARTLESON AND RICHARD L. BARBANO		391 Amyotrofik Lateral Skleroz ve Diğer Motor Nöron Hastalıkları	2485
ÇEVİRİ: DR. ŞULE BİLEN VE DR. HASAN DOĞAN		PAMELA J. SHAW AND MERIT E. CUDKOWICZ	
373 Bölgesel Serebral Disfonksiyon: Yüksek Serebral Fonksiyonlar	2343	ÇEVİRİ: DR. MUHAMMED HALİL ZENGİN	
DAVID S. KNOPMAN		392 Periferik Nöropatiler	2489
ÇEVİRİ: DR. OĞUZHAN KURŞUN		GORDON SMITH AND MICHAEL E. SHY	
374 Bilişsel Bozukluklar ve Demans	2347	ÇEVİRİ: DR. HİLAL ÇAĞLAR	
DAVID S. KNOPMAN		393 Kas Hastalıkları	2501
ÇEVİRİ: DR. DEMET ÖZBABALIK		DUYGU SELCEN	
375 Epilepsiler	2358	ÇEVİRİ: DR. RECEP AYĞÜL VE DR. FİLİZ DEMİRDÖĞEN	
SAMUEL WIEBE		394 Nöromusküler İletim Bozuklukları	2509
ÇEVİRİ: DR. AYŞE PINAR TİTİZ		AMELIA EVOLI AND ANGELA VINCENT	
376 Koma, Bitkisel Hayat ve Beyin Ölümü	2370	ÇEVİRİ: DR. SEVDE TEKNECİ VE DR. ÖMER FARUK İLDİZ	
DAVID M. GREER AND JAMES L. BERNAT		KISIM XXVII: GÖZ, KULAK, BURUN VE BOĞAZ HASTALIKLARI	
ÇEVİRİ: DR. GÖKHAN ÖZDEMİR VE DR. AYŞENUR ERSOY		<i>KISIM ÇEVİRİ EDITÖRLERİ: DR. PINAR ALTAYLIK ÖZER VE DR. SERDAR ÖZER</i>	
377 Uyku Bozuklukları	2376	395 Görme Sisteminin Hastalıkları	2518
BRADLEY V. VAUGHN AND ROBERT C. BASNER		GEORGE A. CIOFFI AND JEFFREY M. LIEBMANN	
ÇEVİRİ: DR. HAKAN EKMEKÇİ		ÇEVİRİ: DR. ASLIHAN UZUN VE DR. ASENA KELEŞ ŞAHİN	
378 Serebrovasküler Hastalıklara Yaklaşım	2386	396 Nörooftalmoloji	2535
LARRY B. GOLDSTEIN		ROBERT W. BALOH AND JOANNA C. JEN	
ÇEVİRİ: DR. CİHAT ÖZGÜNCÜ		ÇEVİRİ: DR. GÖZDE ORMAN VE DR. PINAR ALTAYLIK ÖZER	
379 İskemik Serebrovasküler Hastalıklar	2396	397 Ağız ve Tükrük Bezlerinin Hastalıkları	2541
LARRY B. GOLDSTEIN		TROY E. DANIELS AND RICHARD C. JORDAN	
ÇEVİRİ: DR. FETTAH EREN		ÇEVİRİ: DR. OĞUZHAN KATAR VE DR. SERDAR ÖZER	
380 Hemorajik Serebrovasküler Hastalıklar	2408	398 Burun, Sinüs ve Kulak Hastalıkları Olan Hastaya Yaklaşım	2548
STEPHAN A. MAYER		ANDREW H. MURR	
ÇEVİRİ: DR. FETTAH EREN		ÇEVİRİ: DR. M. ÇAĞRI KÜLEKÇİ VE DR. SERDAR ÖZER	
381 Parkinsonizm	2416	399 Koku ve Tat	2557
MICHAEL S. OKUN AND ANTHONY E. LANG		ROBERT W. BALOH AND JOANNA C. JEN	
ÇEVİRİ: DR. FADİME ERDOĞAN KÜÇÜKDAĞLI VE DR. YEŞİM SÜCÜLLÜ KARADAĞ		ÇEVİRİ: DR. ERİM PAMUK VE DR. SERDAR ÖZER	
382 Diğer Hareket Bozuklukları	2423	400 İşitme ve Denge	2558
MICHAEL S. OKUN AND ANTHONY E. LANG		ROBERT W. BALOH AND JOANNA C. JEN	
ÇEVİRİ: DR. SÜEDA ECEM YILMAZ		ÇEVİRİ: DR. GÖRKEM DÜNDAR VE DR. GÖKÇE SAYGI UYSAL	
383 Multipl Skleroz ve Merkezi Sinir Sisteminin Demyelinizan Hastalıkları	2433	401 Boğaz Hastalıkları	2565
PETER A. CALABRESI		PAUL W. FLINT	
ÇEVİRİ: DR. MURAT ALPUA		ÇEVİRİ: DR. GÖRKEM DÜNDAR VE DR. SERDAR ÖZER	

KISIM XXVIII: TIBBİ KONSÜLTASYON*KISIM ÇEVİRİ EDITÖRÜ: DR. GÜLAY SAIN GÜVEN*

- 402 Tıbbi Konsültasyon İlkeleri** 2574
GERALD W. SMETANA
ÇEVİRİ: DR. MURAT ÖZDEDE
- 403 Preoperatif Değerlendirme** 2577
STEVEN L. COHN
ÇEVİRİ: DR. MURAT ÖZDEDE
- 404 Anestezi Hakkında Genel Bilgiler** 2583
JEANINE P. WIENER-KRONISH AND LEE A. FLEISHER
ÇEVİRİ: DR. MURAT ÖZDEDE
- 405 Postoperatif Bakım ve Komplikasyonlar** 2586
DONALD A. REDELMEIER
ÇEVİRİ: DR. MURAT ÖZDEDE
- 406 Psikiyatride Dahiliye Konsültasyonu** 2591
PETER MANU AND RAJESH GUPTA
ÇEVİRİ: DR. MURAT ÖZDEDE

KISIM XXIX: DERİ HASTALIKLARI*KISIM ÇEVİRİ EDITÖRLERİ: DR. YAVUZ SEMİZ VE DR. EZGİ AKTAŞ*

- 407 Deri Hastalıklarına Yaklaşım** 2598
CHRISTINE J. KO
ÇEVİRİ: DR. YAVUZ SEMİZ
- 408 Deri Hastalıklarında Tedavi Prensipleri** 2607
VICTORIA P. WERTH
ÇEVİRİ: DR. YAVUZ SEMİZ
- 409 Ekzemalar, Fotodermatozlar, Papüloskuamöz (Mantar Dahil) Hastalıklar ve Figüre Eritemler** 2612
HENRY W. LIM
ÇEVİRİ: DR. YAVUZ SEMİZ

- 410 Maküler, Papüler, Purpurik, Vezikülobüllöz ve Püstüler Hastalıklar** 2621
DANIELA KROSHINSKY
ÇEVİRİ: DR. EZGİ AKTAŞ
- 411 Ürtiker, İlaç Hipersensitivite Döküntüleri, Nodüller ve Tümörler ile Atrofik Hastalıklar** 2633
MADELEINE DUVIC
ÇEVİRİ: DR. EZGİ AKTAŞ
- 412 Enfeksiyonlar, Hiper ve Hipopigmentasyon, Bölgesel Dermatoloji ve Zencilerde Görülen Özel Lezyonlar** 2648
JEAN BOLOGNIA
ÇEVİRİ: DR. YAVUZ SEMİZ
- 413 Saç ve Tırnak Hastalıkları** 2655
ANTONELLA TOSTI
ÇEVİRİ: DR. EZGİ AKTAŞ

EK*KISIM ÇEVİRİ EDITÖRÜ: DR. NURGÜL ÖZCAN*

- Referans Aralıkları ve Laboratuvar Değerleri** 2666
ALEXANDER KRATZ AND MICHAEL A. PESCE
ÇEVİRİ: DR. NURGÜL ÖZCAN

- İndeks** İ-1
ÇEVİRİ: DR. HÜSEYİN EDE

TABLO 3-1 FİZİKSEL VE FİZYOLOJİK SEMPTOMLARA YAKLAŞIM

SEMPTOM	DEĞERLENDİRME	TEDAVİ
Ağrı	Semptom ne kadar ağır (geçerli araçların kullanımı ile değerlendirilerek) ve hastanın yaşamına ne kadar etki etmekte? Ağrının etyolojisi nedir? Ağrı nöropatik mi somatik mi? Hasta geçmişte ne kullanmış (önceki günlerin ortalama analjezik dozunu hesaplama)?	Ağrı sık ise düzenli veya aralıklı uygulanacak ilaçlar verin. Hafif ağrı için: Asetaminofen veya NSAİ ajanlar kullanın. Orta derecede ağrı için: Kısa etkili opioidi titre edin (Tablo 27-4'e bakın) Ciddi ağrı için: Ağrı azalana veya tolere edilemez yan etkiler gelişene kadar hızlıca kısa etkili opioid titre edin; ağrı kontrol altına alınınca uzun etkili opiatlar başlayın. Kurtarma dozları: Hızlı etkiyen opioidler verin (İhtiyaca göre 24 saatlik total opiatın %10'unu her saat (oral) veya her 30 dakikada bir (parenteral)). Eşlik eden analjezikler (kortikosteroidler, antikonvülanlar, trisiklik antidepressanlar, bisfosfonatlar) uygun olduğunda (özellikle nöropatik ağrıda) kullanılmalıdır. Ağrı için alternatif tıp ve girişimsel tedaviler düşünülmelidir.
Konstipasyon	Hasta opioid kullanıyor mu? Hastanın fekal bir tıkanması mevcut mu?	Opiat kullanan tüm hastalara laksatif verin. Etkili değilse, değişik sınıf ardan ilaçlar ekleyiniz (Stimulanlar, ozmotik laksatifler). Hala konstipasyon varsa metilnaltrekson ekleyiniz.
Nefes darlığı	Hastaya nefes darlığının ağırlığını değerlendirmesini sor. Semptomun geri dönüşlü sebepleri var mı?	Hipoksiyle tetiklenmiş dispne varsa oksijen verin, ama hasta hipoksik değil ise vermeyin! Opioidler solunum hızı veya oksijen saturasyonunda ölçülebilen düşüşler olmadan nefes darlığını azaltır; etkili dozlar genelde ağrıyı tedavisinde kullanılandan daha düşük dozlardadır. Aerosol opiatlar işe yaramaz. Havalandırma veya soğuk hava, trigeminal sinirin dalları yoluyla işe yarayabilir. Güven verme, rahatlama, oyalama ve masaj tedavisi uygulayın.
Yorgunluk	Hasta günlük aktivitelerini yapmak için fazla mı yorgun? Yorgunluk depresyona sekonder mi? Hastalık süreci mi semptoma neden oluyor, yoksa geri dönüşlü nedenlere sekonder mi?	Enerji kullanımını korumak hakkında kognitif eğitim sağlayın. Altta yatan sebepleri düzgün tedavi edin.
Bulantı	Semptoma hangi mekanizma yol açıyor (örn., kemoreseptör trigger zonun stimülasyonu, gastrik stimülasyon, gecikmiş gastrik boşalma veya "Squashed stomach" sendromu, barsak obstrüksiyonu, intrakranyal süreçler veya vestibuler vertigo)? Hastanın konstipasyonu var mı?	Altta yatan sebebe yönelik bir ajan veriniz (Bölüm 123) İnatçı ise ara vermeden antiemetik veriniz. Değişik reseptörler veya mekanizmaları hedefleyen birden çok ajan gerekebilir.
Anoreksia ve kaşeksi	Hastalık süreci mi semptoma neden oluyor, yoksa tedavi edilebilecek geri dönüşlü nedenlere sekonder mi? Hasta mı semptomdan rahatsız yoksa yememenin anlamından aile mi endişeli?	Bir diyetisyen size daha iştah açıcı besinler bulmanıza yardım edebilir (Bölüm 202). Anoreksinin prognostik göstergeleri hakkında yardım alınız (Bölüm 206).
Delirium	Sebebi geri çevrilebilir mi? Konfüzyon akut mu, saatlerden günlere kadar mı? Bilinç gelip gidiyor mu? Dikkat problemi var mı? Hastanın düşünceleri disorganize mi? Hastanın bilinci ajite veya uykulu gibi değişen seviyelerde mi? Delirium için geri dönüşümlü bir sebep var mı?	Altta yatan sebepleri bulunuz ve semptomları kontrol altına alınız (Bölüm 25). Aşırı stimülasyonu engelleyen, sık reoryantasyon ve güven vermeyi içeren davranışsal terapiler öneriniz. Ailenin ve bakım verenlerin varlığından emin olunuz ve deliryumu onlara açıklayınız. Haloperidol, risperidon veya olanzapin başlayınız.
Depresyon	Son 2 hafta içinde, +Bir şeyleri yapmaktan çok az ilgi veya zevk almaktan +Düşük, depresif veya umutsuz hissetmekten rahatsız olduğunuz mu? (0) hiç, (1) birkaç gün, (2) günün yarısından fazla, (3) her gün	Her cevap için puan ekleyin. 2'den büyük bir puan için, destekleyici psikoterapi, bilişsel yaklaşımlar, davranışsal teknikler, farmakolojik tedaviler göz önünde bulundurularak daha fazla değerlendirme (bkz. Tablo 369-5) veya bu müdahalelerin bir kombinasyonu önerilir. Semptomların günler içinde hızlı tedavisi için hızlı psikostimulan tedavisi başlayınız veya etkisinin başlaması 3-4 haftayı bulan SSRI başlayınız; trisiklik antidepressanlar yan etkilerinden dolayı genellikle kontrendikedir.
Anksiyete (Aile üyeleri için de geçerli)	Son 2 hafta içinde, + Gergin, endişeli veya sınırdaki hissetmekten + Endişeyi durduramamak veya kontrol edememekten rahatsız olduğunuz mu?	Her cevap için puan ekleyin. > 2 puan, daha derinlemesine bir değerlendirmeyi (bkz. Bölüm 369) ve destekleyici danışmanlık ve benzodiazepinlerin düşünülmesini gerektirir (Tablo 369-9).
Manevi sıkıntı	Huzur içinde misiniz?	Ruhsal destek için başvurunuz.

Morrison RS, Meier DE. Palliative care. *N Engl J Med*. 2004;350:2582-2590'dan düzenlenmiştir.

%75'inden fazlasında etkili ağrı yönetimi ile sonuçlanabilir. Geriye kalan %25'te intratekal pompalar ve nörolitik bloklar gibi yeni gelişmeler yardımcı olur (Bölüm 27). Oksijen kullanımı, hipoksinin belgelendiği durumlar dışında refrakter dispne için yararlı değildir, oysa depresyon için ilaç kullanımını çoğu zaman yardımcı olabilir (Bölüm 369).

Hasta Psikolojik Olarak Acı Çekiyor mu?

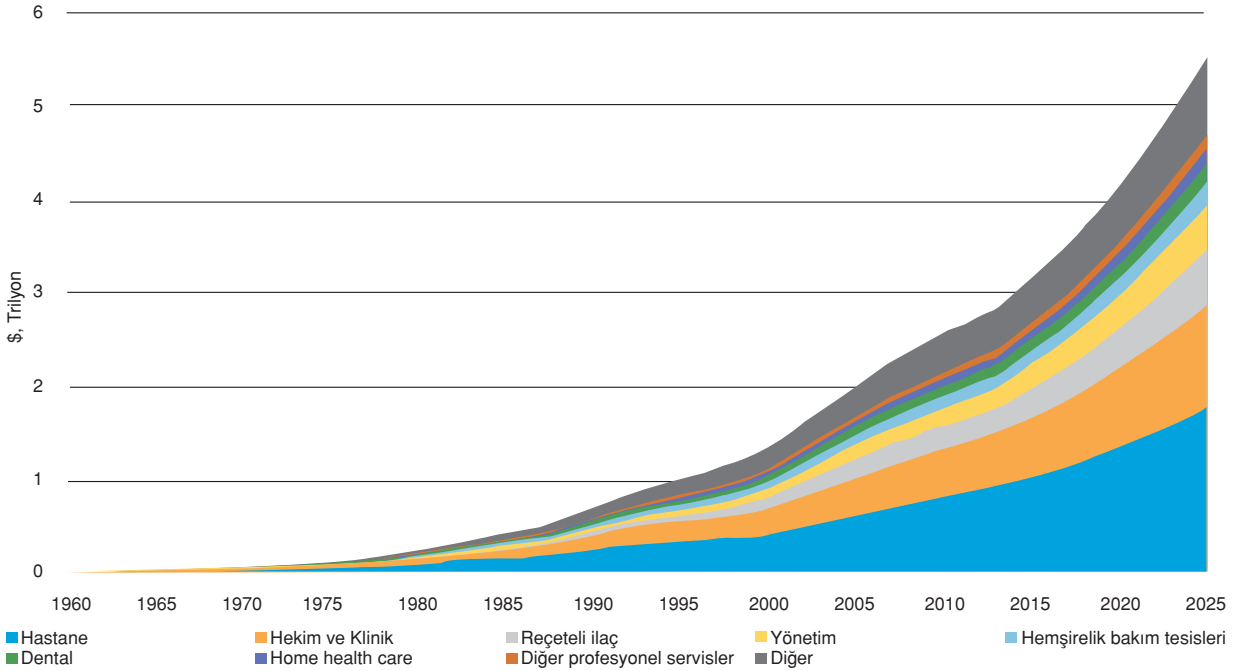
Hastalar fiziksel olarak rahat iken de hala acı çekiyor olabilir. Depresyon, delirium ve anksiyete gibi psikolojik semptom ve sendromlar yaşam-kısıtlayan veya kronik hastalıklı hastalarda yaygındır. Artmış morbidite ve mortalitenin hastalığın fiziksel etkilerinden mi, yoksa depresyon ve anksiyetenin

enerji, açlık veya uyku üzerindeki psikolojik etkilerinden mi oluştuğunu belirlemek zor olabilir. Ruh haline (örn., "Son iki hafta boyunca zamanının çoğunda moralin bozuk, depresif, umutsuz oldun mu?" gibi) ve anhedoniye (örn., "Son iki haftada sana mutluluk veya neşe getiren bir şeyle karşılaştın mı?" gibi) odaklanan tarama sorularının, bu toplumda, depresyonun tanısında yardımcı olduğu gösterilmiştir. Artan veriler, kronik hastalıklarda depresyon tedavisinin mümkün olduğunu ve hem morbidite hem de mortaliteyi iyileştirdiğini göstermektedir.

Mortalite ile yüzleşmiş hastalar ve aileleri için, varoluşçu ve ruhsal kaygılar yaygındır. İlerleyici hastalık genelde sevgi, miras, kayıp ve anlam

TABLO 9-3 SAĞLIK VE SAĞLIK HİZMETLERİ ÖLÇÜMLERİNİN ÖZELLİKLERİ

ÖLÇÜM ÖZELLİKLERİ	SAĞLAYICILAR İÇİN KRİTERLER	POLİTİKACILAR İÇİN KRİTERLER	HASTALAR İÇİN KRİTERLER
Ölçüm bilimsel olarak sağlamdır Güçlü kanıtlara dayalı Geçerli Güvenilir Açıkça belirtilmiş Bağımsız uzmanlar tarafından onaylanmış	Yüksek kaliteli çalışmalara dayanarak mı? Neyin amaçlandığını ölçüyor ve kilit unsurları içeriyor mu? Farklı ölçüm cihazları ve sağlayıcılar tarafından tekrarlanabilir mi? Pay, payda, istisnalar ve risk ayarlaması tanımlanmış mı? Bilimsel ve tıbbi topluluklar tarafından iyi kabul ediliyor mu?		
Hastalık önemlidir Birçok insanı etkiler Yüksek mortalite veya morbiditeye neden olur Maliyeti yüksektir Popülasyonlar arasında çok farklı	Uygulamam veya hizmet ettiğim nüfus için önemli mi?	Politikamdan etkilenecek nüfus için önemli mi?	Benim için önemli mi ?
Veri toplama yapılabilir Zaten mevcut Potansiyel faydaya göre düşük maliyetle toplanabilir Denetlenebilir	Uygulamam veya hizmet ettiğim nüfus için uygun mu?	Etkilenen nüfus için politika uygulamasından önce ve sonra mevcut mu?	Bana uygun mu?
Bulgular uygulanabilir Anlaşılabilir Geliştirilebilir Başarıyla kullanıldı Birkaç istenmeyen sonucu var	Kaliteyi artırmak için hangi eylemleri değiştirmem gerektiğini biliyor muyum? Birkaç istenmeyen sonuçla kaliteyi artırmak için benimki gibi uygulamalarda mı kullanılıyor?	Kaliteyi iyileştirmek için hangi politikaları değiştirmem gerektiğini biliyor muyum? Birkaç istenmeyen sonuçla kaliteyi artırmak için benimki gibi politikalar için mi kullanılıyor?	Sağlığımı iyileştirmek için hangi önlemleri almam gerektiğini biliyor muyum? Benim gibi hastalar tarafından birkaç istenmeyen sonuçla sağlığı iyileştirmek için mi kullanılıyor?
Ölçü setinin bir parçası olarak kullanıldığında ölçümler şunlardır: Dengeli Ayrıştırılabilir	Çoklu koşulları, bakım ortamlarını, popülasyonları, veri türlerini (anket, idari veriler, tıbbi kayıtlar), ölçüm türlerini (yapı, süreç, sonuçlar) ve bakış açılarını (hasta, sağlayıcı, sistem, toplum) uygun şekilde temsil ediyor mu? Geliştirilebilecek bireysel ölçümleri tanımlar mı?		



ŞEKİL 9-1. Seçilmiş bileşenlere göre ulusal sağlık harcamaları, 1960-2025. 1960-2015 yılları için tahminler geçmiş verilere dayanmaktadır; 2016-2025 yılları için tahminler projeksiyonlardır. Harcamalar enflasyona göre ayarlanmıştır. İdare, devlet programlarının idaresinin yanı sıra ödenen sağlık yardımları dışındaki sağlık sigortası harcamalarını da içerir. (Kaynak: CMS National Health Expenditure Data, <https://www.cms.gov/Research-Statistics-Data-and-Systems/Statistics-Trends-and-Reports/National-Health-Expend-Data/index.html>. Accessed May 10, 2019.)

adolesanlar (Bölüm 29) tütün kullanımını önleme çabaları (Bölüm 14), nikotin bağımlılığının komplikasyonlarını yaşamın sonraki dönemlerinde tedavi etmekten daha fazla nüfus sağlığı yararı sağlayabilir. İkincisi, bakım isteyen hastaların, tedavi önerilerine uyma yeteneklerini etkileyebilecek faktörler olan çok çeşitli özelliklere ve kaynaklara sahip olduklarını hatırlatır. Sonuç olarak, düşük gelirli hastalar için daha düşük maliyetli ilaçları düşünmek ve talimatları hastanın sağlık okuryazarlığı düzeyine göre basitleştirmek önemlidir. Üçüncüsü, doktorların kontrolü dışındaki çevresel faktörlerin genellikle nüfus sağlığı üzerinde nasıl büyük bir etkiye sahip olduğunu kabul eder. Ka-

liteyi değerlendirmek için sağlık ölçümleri kullanıldığında, karşılaştırmalarda bias olmasını sağlamak için bu faktörlerin ayarlanması çok önemlidir. Sağlık ve sağlık hizmetini birlikte ölçmenin bir başka avantajı da sağlık sisteminin bileşenlerinin veya bir bütün olarak sağlık sisteminin değerini değerlendirmektir. ABD ulusal sağlık harcamaları 1960'da 27 milyar dolarken (gayri safi yurtiçi hasılanın %5.0'i) 100 kattan fazla artarak 2015'te 3.2 trilyon dolara (gayri safi yurtiçi hasılanın %17.8'i) yükselmiştir (Şekil 9-1). 2025'te 5.5 trilyon doları aşmaları ve gayri safi yurtiçi hasılanın %20'sini oluşturmaları bekleniyor.

TABLO 15-2 ERİŞKİNLERDE ENDİKASYONU OLAN SEÇİLMİŞ BAĞIŞIKLIK AJANLARI*

HASTALIK	BAĞIŞIKLIK AJANI	ENDİKASYONLAR	TAKVİM	MAJOR KONTRENDİKASYONLAR (K) VE ÖNLEMLER (Ö)	YORUMLAR
Şarbon	Şarbon aşısı, adsorbe, inaktif aşı	Yüksek maruziyet riski olan kişilerin temas öncesi profilaksisi (örn., askeri, belirli laboratuvar çalışanları) Maruziyet sonrası profilaksi için antibiyotiklerle birlikte düşünülür	0,4 ve 6 haftada 0.5 ml doz IM ve 12 ve 18 ayda rapel, sonra yılda bir rapel Eğer maruziyetten sonra kullanılacaksa, 60 günlük antimikrobiyal tedavi ile birlikte 0,2 ve 4. haftalarda 3 doz; antibiyotik 3. dozdan sonra 14 gün devam etmelidir	K: Daha önceki bir doza veya bir aşı bileşenine karşı ciddi allerjik reaksiyon Ö: Orta veya şiddetli akut hastalık	
Kolera	Kolera aşısı, canlı atenüe oral kolera aşısı	Aktif kolera geçişinin olduğu bir bölgeye seyahat eden, 18-64 yaş arası yetişkinler	Seyahatten önce oral tek doz; henüz rapel dozlar önerilmemektedir	K: Daha önceki bir doza veya bir aşı bileşenine karşı ciddi allerjik reaksiyon Ö: Orta veya şiddetli akut hastalık Aşağıdaki gruplarda kullanımına ilişkin veri yoktur; • Gebeler • Bağışıklığı baskılanmış kişiler • 18 yaş altı çocuklar ve 65 yaş ve üstü erişkinler	
Difteri	Kombine tetanoz ve difteri toksoidi	Tüm erişkinler	Eksik aşılanmış yetişkinler için, birincil seriler için üç doz IM gerekli: 4 hafta arayla iki doz IM, ikinci dozdan 6-12 ay sonra üçüncü doz; bu dozlardan biri Tdap olmalıdır Her 10 yılda bir rapel Program kesintiye uğrarsa tekrarlamaya gerek yok	K: Bir önceki dozdan sonra nörolojik reaksiyon öyküsü K: Daha önceki bir doza veya bir aşı bileşenine karşı ciddi allerjik reaksiyon Ö: Orta veya şiddetli akut hastalık	
Hepatit A	İnaktif Hepatit A aşısı	Yüksek veya orta derecede endemik ülkelere seyahat edenler Erkeklerle seks yapan erkekler Yasadışı uyuşturucu kullanıcıları (enjeksiyonlu ve enjeksiyonsuz) Hepatit A virusu bulaşmış primatlarla çalışan veya virüsle araştırma yapan kişiler Kronik karaciğer hastalığı olan kişiler Pıhtılaşma faktörleri kullananlar	1 yaş ve üstü kişiler için 6 ay ara ile en az iki doz	K: Daha önceki bir doza veya bir aşı bileşenine karşı ciddi allerjik reaksiyon Ö: Orta veya şiddetli akut hastalık	Tüm çocuklar için önerilir Salgınların kontrolü için düşünülmalıdır
Hepatit B aşısı	HBsAg içeren iki inaktif hepatit B virus subünit aşısı; HBsAg ve bir adjuvan içeren bir aşı	Adolesanlar Potansiyel olarak kan ile maruz kalan sağlık ve kamu güvenliği çalışanları Gelişimsel engelliler için kurum müşterileri ve çalışanları Hemodiyaliz hastaları Erkeklerle seks yapan erkekler Yasadışı enjekte edilebilir uyuşturucu kullanıcıları Pıhtılaşma faktörleri kullananlar HBV taşıyıcısının ev içi ve cinsel temasları Uzun süreli ıslah tesislerinin mahkumları Cinsel yolla bulaşan hastalıklar nedeniyle tedavi edilen veya birden fazla cinsel partneri olan heteroseksüeller HBV taşıyıcılığı prevalansının yüksek olduğu popülasyonlarla ≥ 6 ay yakın teması olan yolcular 19-59 yaş arası diyabetli yetişkinler	0,1 ve 6. ayda üç doz IM, veya 1 ay ara ile iki doz	K: Daha önceki bir doza veya bir aşı bileşenine karşı ciddi allerjik reaksiyon Ö: Orta veya şiddetli akut hastalık	Gebelik bir kontrendikasyon değildir Hastalarla veya kanla teması olan sağlık çalışanları, kronik HBV enfeksiyonu olan kişilerin cinsel temasları, hemodiyaliz hastaları, diğer bağışıklığı baskılanmış kişiler ve pıhtılaşma faktör konsantreleri alıcıları, serolojik yanıtı belirlemek için aşılamadan 1-2 ay sonra test edilmelidir.

Yeni monoklonal antikor, raxibacumab (15 dakika önce 25-50 mg IV difenhidramin premedikasyon sonrasında 40 mg/kg IV 2 saatte tek doz) hayvan etkililik verileri temelinde antibiyotiklerle birlikte inhalasyon şarbonunun ek tedavisi için onaylanmıştır.³ İntravenöz şarbon immün globulini, 2006, 2009 ve 2011'de Amerika Birleşik Devletleri'ndeki üç hasta ve Birleşik Krallık'taki birkaç hasta dahil olmak üzere birçok hastaya yardımcı tedavi olarak verilmiştir. Tavşanlardaki verilere dayanarak, inhalasyon şarbonu için antibiyotiklere ek olarak kullanım için Amerika Birleşik Devletleri'nde onaylanmıştır. Başka bir antikor olan obitoxaximab (16 mg/kg IV) da, tavşanlarda ve makaklarda etkinliğine ve sağlıklı insan gönüllülerindeki güvenliğine dayanarak, uygun antibakteriyel ilaçlarla kombinasyon halinde inhalasyon şarbonunu tedavi etmek veya inhalasyon şarbonunu önlemek için FDA tarafından onaylanmıştır.⁴

ÖNLEME

Hastalığın tüm formlarını önlemede etkili olan şarbon aşısı, öncelikle otçular, laboratuvar araştırma personeli ve askeri personelle düzenli teması olan risk altındaki çiftlik sahipleri veya veterinerler için ayrılmıştır. Aşı, devam eden risk varsa yıllık rapellerle devam edecek şekilde 18 ay boyunca kas içinden beş doz olarak uygulanır (0. gün, ardından 1, 6, 12 ve 18 ay).

Bilinen bir maruziyetten sonra, 60 gün boyunca siprofloksasin (günde iki kez 500 mg oral) veya doksisiklin (günde iki kez 100 mg oral) ile kemoprofilaksi önerilir, ancak özellikle aşı ile kombine edildiğinde daha kısa sürelerin etkili olması muhtemeldir. Aşı mevcutsa, antibiyotiklerle birlikte üç doz verilebilir, ancak aşı bu amaç için ruhsatlı değildir ve bir araştırma protokolü altında uygulanmalıdır. Raxibacumab (daha önce bahsedilen dozda), antibiyotiklerin bulunmadığı durumlarda profilaksi için de onaylanmıştır.

PROGNOZ

Şarbonun sağkalım ile ilişkili faktörler, prodromal faz sırasında verilen antibiyotikler veya şarbon antiserumu, plevral sıvı drenajı ve çoklu ilaç rejimini içerir. 2001 salgınında inhalasyon şarbonu mağdurlarının %55'i antibiyotikler ve modern yoğun bakım hizmetleri sonucu hayatta kalsa da, tedavi edilmeyen hastalarda vaka ölüm oranları %100'e ulaşmaktadır.

ÇİÇEK HASTALIĞI

EPİDEMİYOLOJİ

Çiçek hastalığı 1980'de resmen ortadan kaldırılmış olsa da, Amerika Birleşik Devletleri ve Rusya'da onaylanmış saklama alanlarının dışında beyan edilmiş yerler ile ilgili endişeler mevcuttur. Amerika Birleşik Devletleri'nde

açıklanamayan variola şişelerinin keşfedilmesi, bu endişeleri biraz haklı çıkartmaktadır. Neredeyse evrensel sayılabilecek bir duyarlılığa ek olarak, çiçek hastalığının viral parçacıklarının çevresel etkenlere karşı dirençli olması da onu müthiş bir potansiyel silah haline getirmektedir.

Çiçek hastalığına, inek çiçeği, aşı ve maymun çiçeği hastalıkları ile yakından ilişkili bir ortopoks virüsü olan variola virüsü neden olur (Bölüm 348). Variola genellikle ev halkı ve diğer yakın temaslara yayılır, ancak aerosol haline getirilmiş damlacık çekirdekleri yoluyla ve ayrıca hasta salgıları veya fomitleri ile doğrudan temas yoluyla daha uzak mesafelere yayılabilir. Hasta bakımı sağlayan sağlık hizmeti sağlayıcıları veya kontamine nesnelerle teması olan şüpheli olmayan kişiler de risk altındadır.

PATOBİYOLOJİ VE KLİNİK BELİRTİLER

Enfeksiyon başlangıçta solunum mukozasında meydana gelir, ardından bölgesel lenf düğümlerinde çoğalır ve daha sonra retikuloendotelial sistemi uyaran asemptomatik bir primer viremiye yol açar. Enfeksiyondan yaklaşık 1 hafta sonra ($\approx 1 - 2$ hafta), ikincil bir viremi cildi uyarır. Bu aynı zamanda hastalığın ani başlangıcı ateş, baş ağrısı, sırt ağrısı ve kusmayı da içerir. Bu prodromun 2 veya 3. günü içinde ve sıklıkla ateş düştükçe, karakteristik döküntü, bir sonraki hafta boyunca senkronize bir şekilde ilerleyen merkezden çevreye doğru genişleyen (sentrifugal) bir şekilde (gövdeden daha çok yüzde ve ekstremitelerde) küçük papüllerle başlar ve vezikül, göbekli püstül ve son olarak kabuklanma şeklinde devam eder. Lezyonlar derin yerleşimlidir ve yoğun ağrılı olabilir. Bireyler döküntünün başlangıcında bulaştırıcıdır ve kabuklar ayrıldığında bulaşıcı olmadığı kabul edilir.

TANI

Çiçek hastalığı ile karıştırılabilen su çiçeği (suçiçeği; Bölüm 351) ekstremitelerden (sentripedal bir paternde) ziyade ağırlıklı olarak gövdede görülür ve ardışık lezyonlar, maküller, papüller, püstüller ve kabuklar aynı anda görülebilir. Ek olarak, suçiçeği döküntünün başlangıcından önce bulaşıcıdır, ancak tüm lezyonlar kabuklandığında bulaştırıcılık azalır. Çiçek hastalığının ayırıcı tanısındaki diğer hastalıklar arasında maymun çiçeği (Bölüm 348), diğer çiçek virüsleri, bir aşı yapılan veya temasta bulunan kişilerde görülen inek çiçeği, dissemine herpes zoster (Bölüm 351) veya herpes simplex (Bölüm 350), impetigo (Bölüm 412), ilaç döküntüleri (Bölüm 411), kontakt dermatit (Bölüm 409), eritema multiforme (Bölüm 410) ve riketsiya çiçeğidir (Bölüm 311).

Karakteristik döküntünün klinik olarak tanınması (Şekil 18-1), çiçek hastalığı şüphesini artırmalıdır. Tanı muhtemelen PCR veya viral deri veya kan numuneleri kültüründen veya akut ve nekahat dönemi serolojilerinden konulabilir.



ŞEKİL 18-1. Çiçek hastalığı. A, Döküntünün sentrifugal yapısı. B, Bazı püstüllerin birleşmesi. C, Göbekli püstüller. (Fenner F, Henderson DA, Arita A, et al. Smallpox and its eradication. Geneva: World Health Organization; 1988.)

TABLO 24-4 KISA PORTATİF MENTAL DURUM ANKETİ

SORU	CEVAP			HATA?
Bugünün tarihi nedir? (gün, ay ve yıl)*	Gün	Ay	Yıl	
Bugün günlerden nedir?				
Bulduğumuz yerin adı nedir?				
Telefon numaranız nedir?				
Kaç yaşındasınız?				
Doğum yeriniz neresi?				
Şimdiki cumhurbaşkanı kimdir?				
Önceki cumhurbaşkanı kimdi?				
Annenizin evlenmeden önceki soyadı nedir?				
20'den geriye 3'er çıkararak sayabilir misiniz?				

* Testin bu kısımdaki herhangi bir yanlış, hata olarak skorlanmalıdır.
Toplam olası hata: 10; 3 ve üzeri hata kognitif bozukluk olarak değerlendirilir.
Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1975;23:433-441. Copyright © E. Pfeiffer 1994.
yazarını izni ile çoğaltılmıştır.

TABLO 24-5		MINI-COG TEST	
1	100	1	100
2	100	2	100
3	100	3	100
4	100	4	100
5	100	5	100
6	100	6	100
7	100	7	100
8	100	8	100
9	100	9	100
10	100	10	100
11	100	11	100
12	100	12	100
13	100	13	100
14	100	14	100
15	100	15	100
16	100	16	100
17	100	17	100
18	100	18	100
19	100	19	100
20	100	20	100
21	100	21	100
22	100	22	100
23	100	23	100
24	100	24	100
25	100	25	100
26	100	26	100
27	100	27	100
28	100	28	100
29	100	29	100
30	100	30	100
31	100	31	100
32	100	32	100
33	100	33	100
34	100	34	100
35	100	35	100
36	100	36	100
37	100	37	100
38	100	38	100
39	100	39	100
40	100	40	100
41	100	41	100
42	100	42	100
43	100	43	100
44	100	44	100
45	100	45	100
46	100	46	100
47	100	47	100
48	100	48	100
49	100	49	100
50	100	50	100
51	100	51	100
52	100	52	100
53	100	53	100
54	100	54	100
55	100	55	100
56	100	56	100
57	100	57	100
58	100	58	100
59	100	59	100
60	100	60	100
61	100	61	100
62	100	62	100
63	100	63	100
64	100	64	100
65	100	65	100
66	100	66	100
67	100	67	100
68	100	68	100
69	100	69	100
70	100	70	100
71	100	71	100
72	100	72	100
73	100	73	100
74	100	74	100
75	100	75	100
76	100	76	100
77	100	77	100
78	100	78	100
79	100	79	100
80	100	80	100
81	100	81	100
82	100	82	100
83	100	83	100
84	100	84	100
85	100	85	100
86	100	86	100
87	100	87	100
88	100	88	100
89	100	89	100
90	100	90	100
91	100	91	100
92	100	92	100
93	100	93	100
94	100	94	100
95	100	95	100
96	100	96	100
97	100	97	100
98	100	98	100
99	100	99	100

1. Hastanın birbiri ile alakasız 3 kelimeyi dikkatle dinlemesini ve sonrasında tekrar etmesini sağlayın: muz, güdüğümü, sandalye
2. Hastadan ya boş bir kağıda ya da önceden çizilmiş geniş bir daireye saat çizmesini isteyin. Hasta rakamları yerleştirdikten sonra örneğin saat 11:10 olacak şekilde akrep ve yelkovanı çizmesini isteyin. Bu talimatlar tekrar edilebilir fakat ek talimat verilmemelidir. Saat çizmeyi tamamlaması için 3 dakikaya kadar izin verin.
3. Hastadan önceden söylenen 3 kelimeyi tekrar etmesini isteyin. Her doğru kelime için 1 puan, doğru çizilmiş saat içinse 2 puan verin. Toplam skor <3 olması kognitif bozukluk lehinedir.

Barson S, Scanlan J, Watanabe J, et al. Improving identification of cognitive impairment in primary care. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21:349-355. dan modifiye edilmiştir. Telif hakkı sahibini izni ile basılmıştır (S. Barson).

gelecekteki bakım ihtiyacı, bakıcı tükenmesi, bakımevine yerleştirilme riski ve uzun dönem prognoz gibi yaşlılarda diğer önemli uzun süreli sonuçların da kuvvetli bir belirleyicisidir. Fonksiyonel bağımsızlık, hasta toplumda bağımsız olarak yaşamaya devam edebilecek kritikler ve fonksiyonel düşüş huzurevine yerleşim için önde gelen bir risk faktörüdür.

Fonksiyonel değerlendirme, hastanın temel günlük yaşam aktivitelerini, enstrümental günlük yaşam aktivitelerini, bağımsız yaşam için gereken daha yüksek seviyeli aktiviteleri yapma yetisini değerlendirmelidir. Günlük yaşam aktiviteleri; beslenme, giyinme, kontinans ve transferi içeren temel özbakım becerilerini; enstrümental günlük yaşam aktiviteleri ise alışverişi, yemek hazırlama, mali işler, temizlik, telefonu kullanma, ilaçlarını alma, araba kullanma veya toplu taşımayı kullanma gibi karmaşık becerileri içerir. Fonksiyonel değerlendirme; bir aile üyesinin veya bakım verenin desteği alınarak hasta ile yürütülür. Değerlendirilmesi gereken diğer ilişkili alanlar görme, işitme, beslenme durumu, günlük, düşmeler, yaşam standartları, sosyal destek ve sosyoekonomik durumdur.

Akut kognitif veya fonksiyonel düşüş yaşlı bireylerde ciddi akut hastalığın sıklıkla ilk, bazen de tek semptomu olabilir ve acil medikal değerlendirmeyi gerektirir. Benzer olarak delirium, düşme, inkontinans, depresyon, kendi kendini idare edememe gibi durumların ortaya çıkması veya kötüleşmesi acil medikal değerlendirmeyi gerektirir.

TEDAVİ

Yaşlılarda İlaçların Psikoaktif Etkileri

Yaşlılarda İlaç Yan Etkileri

Hospitalize yaşlı hastaların %30 ila %40'ında gelişen iyatrojenik komplikasyonlar genç hastalara kıyasla 3 ila 5 kat fazla görülmektedir. İyatrojenik komplikasyonların en sık görülen olan ilaç yan etkileri tüm komplikasyonların %20-%40'ını oluşturur ve bunların en az %25'i önlenabilir olaylardır. Yaşlı hastalar, hospitalizasyon sırasında yaklaşık %10 oranında görülen ilaç yan etkilerine, çocuk ilaç rejimleri, çoklu kronik hastalıklar, rölatif renal ve hepatik

[illegible]

ŞEKİL 24-1. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği. (Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:695-699;dan izin alınarak çoğaltılmıştır.)

yetmezlik, azalmış fizyolojik rezerv ve yaşlanma ile birlikte değişkenlik gösteren ilaç metabolizması ve reseptör sensitivitesi nedeni ile daha yatıkındırlar. Uygunsuz ilaç kullanımı hospitalize yaşlıların %40'ına kadar bildirilmiş olup bu hastaların dörtte birinden fazlası ilaca karşı kesin kontrendikasyona sahiptir ve diğerlerine de gereksiz olan bir ilaç verilmiştir. 65 yaş üstü hastalarda, yıllık tahmini 100.000 ilaca bağlı acil yatış arasında en sık suçlanan ilaçlar; varfarin (%33), insülin (%14), oral antitrombotik ajanlar (%13) ve oral hipoglisemik ajanlardır (%11). İlaç yan etkilerinin neredeyse %50'si uygunsuz ilaç kullanan hastalarda görüldüğü için, bu olayları azaltmak azımsanmayacak bir öneme sahiptir.

Psikoaktif Etkileri Olan İlaçlar

Duyarlı bir hastada hemen hemen bütün ilaç sınıfları mental durum değişikliğine neden olan potansiyale sahiptir; ama bazı spesifik ilaçlar sıklıkla suçlanmaktadır (Tablo 24-5) ve yaşlı hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Yaşlı hastalarda pek çok deliryum veya kognitif bozukluk vakası psikoaktif ilaçlardan kaçınma, değiştirme ve doz azaltma yoluyla önlenebilir. Uzun etkili benzodiazepinler (örn. Diazepam, klonazepam, klordiazepoksit) yaşlılar için problemli ilaçlardır⁷ ve insomnia tedavisinde kullanılmamalıdır. Insomnia ile başa çıkmada farmakolojik olmayan yaklaşımlar başarısız olursa, orta etkili ve aktif metaboliti olmayan benzodiazepinlerin (örn. lorazepam, 0,5 mg, 10-15 saat yarı ömrü⁸) kısa süreli kullanımı önerilmektedir. Antikolinergik etkili ilaçlar (örn. antihistaminikler, antidepresanlar, nöroleptikler, antispazmodikler) yaşlı hastaların tolere edemediği deliryum, postural hipotansiyon, idrar retansiyonu, konstipasyon ve ağır kuruluğu gibi yan etkilere neden olurlar. Narkotiklerden meperidin aktif metaboliti normeperidin nedeniyle diğer ajanlardan daha çok deliryuma neden olur. Dijital ve antiaritmik ajanlar gibi kardiyak ilaçlar yaşlı hastalarda uzamış yarı ömüre sahiptir, terapötik aralık daralmıştır ve proteine bağlanma azalmıştır. Klinisyenler, bu ilaçlarla (örn. digoksin) toksisitenin terapötik ilaç seviyelerinde de gelişebileceğine dair dikkatli olmalıdır. H₂ reseptör antagonistleri (örn. simetidin, ranitidin, famotidin, nizatidin) sık kullanımları nedeniyle yaşlılarda ilaç ilişkili deliryumun en sık sebeplerindendir; klinisyenler yaşlı hastalarda aktif hastalık tedavisinde değil de profilaksi amacıyla tedavi verceklerse daha az toksik olan alternatifleri

Fizyoterapistler, ağrı ve işlev bozukluğunu önlemek ve hafifletmek amacıyla hastaya yapılacak minimal invazif prosedürel girişimleri değerlendirir, hastayı eğitir ve tedaviyi uygularlar. Bu girişimlerde ağrı nedenleri belirlenir (örn., postür bozukluklarını düzeltmek) ve tedavi (örn., sıcak ve soğuk torbalar, eklemlere manipülasyon) uygulanır.

Egzersiz on yıllardır kronik ağrıyı tedavi etmek ve yaralanmayı önlemek için bir araç olarak kullanılmaktadır. Egzersiz kan akımını artırarak, endorfin salıvererek, anti-inflamatuvar etki göstererek, inisiyator inhibitör yolları aktive ederek ve uyku ile duygudurumu iyileştirerek etki gösterir. Araştırmaların

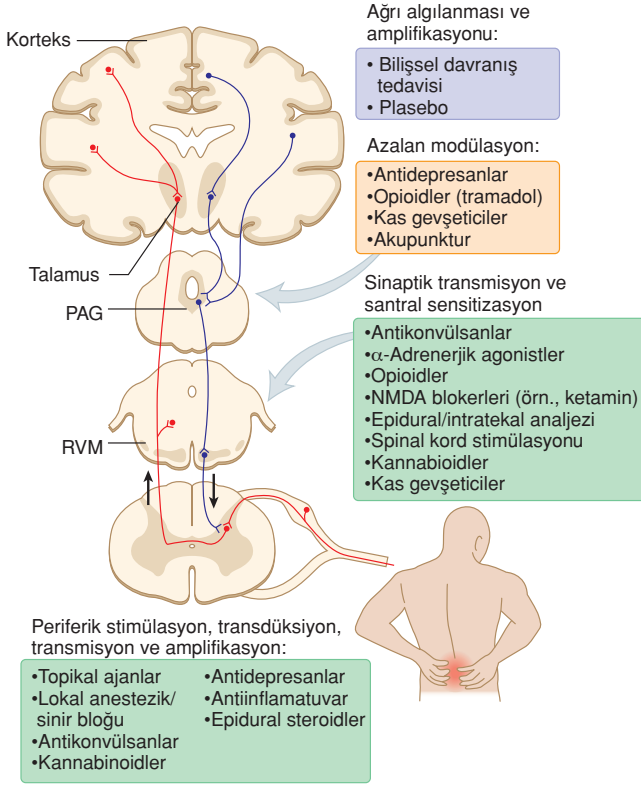
büyük bir kısmı omurga ağrısı olan hastada yapılmış olmakla birlikte, egzersizin fibromiyalji, baş ağrısı, artrit, nöropatik ağrı ve kanserde de yararlı olduğu gösterilmiştir.

Tamamlayıcı ve Alternatif Tedaviler

Hastalar artan sıklıkla tamamlayıcı ve alternatif tıbbi (TAT) tedaviler (Bölüm 34) arayışındadır ve kullanım oranı %40 civarındadır. Ağrı TAT tedaviler için en yaygın endikasyondur. En popüler olan TAT yöntemleri akupunktur¹³, kayropaktik¹⁴ ve yoga, olup bunların hepsi bazı durumlarda ağrıyı azaltır. Ancak bu tedaviler orta derecede etkilidir ve birinin diğerine üstünlüğünü veya konvansiyonel tıbbi tedavilere üstünlüğünü destekleyen çok az veri vardır. Çeşitli sağlık uzmanlığı öğrencileri arasında TAT nin benimsenmesini değerlendiren bir derlemede tip öğrencileri en kritik bulunmuştur.

Yaşlı Hastada Ağrı Kontrolü

Yaşlı yetişkinlerin ağrıyı genç kohortlara göre bildirme olasılığı daha yüksektir ve genellikle birden fazla komorbiditeleri vardır. Bu popülasyonda ilaca bağlı yan tesir riski artmış olduğundan tedaviye düşük dozda başlanır ve doz yavaş artırılır. Opioid ve nonopioid analjeziklerin terapötik etkilerini azaltan yaşa bağlı fizyolojik faktörler dağılım hacminde ve proteine bağlanmada değişiklikler, metabolizmanın azalması, ilaahın azalması ve farmakolojik



ŞEKİL 27-3. Ağrı tedavisinde kombine edilecek ilaçların rasyonel seçiminde ilaçların etki mekanizmaları esas alınmalıdır. Değişik etkileri olan ilaçların kombine edilmesi aditif veya sinerjistik analjezik etki yapar ve yan etkileri en aza indirir. NMDA= N-metil-D-aspartat; PAG = periaqueductal gri; RVM = rostral ventromedial medulla.

TABLO 27-5

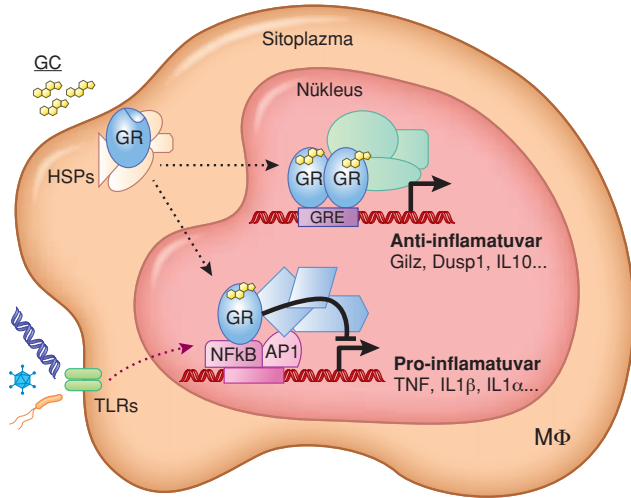
KRONİK AĞRI İLE İLİŞKİLİ PSİKOSOSYAL FAKTÖRLER

Birçok ağrı şikayetleri
İşten memnuniyetsizlik/düşük ücret
Yetersiz başa çıkma becerileri
Korku-savunma davranışı
El emeği, fiziksel olarak stresli iş
Obezite
Somatizasyon
Sigara kullanmak
Düşük seviyeli aktivite düzeyi
Devam eden dava
Yaşlılık
Düşük eğitim seviyesi
Daha yüksek ağrı yoğunluğu, sakatlık
Nörolojik semptomlar
Anksiyete
Depresyon modu
Emosyonel stres

TABLO 27-6

KRONİK BEL AĞRISININ FARKLI ETİYOLOJİLERİ İÇİN TEDAVİ KANITLARI

KOŞUL	PREVALANS	TEDAVİ
Bel fitiğundan lumbosakral radikülopati	Yıllık yaygınlık %5-15	Epidural steroidlerin kısa süreli rahatlama sağlayabileceğinin orta-dereceli kanıtı, uzun süreli rahatlama için zayıf kanıtlar. Cerrahinin 2 yıla kadar rahatlama sağlayabileceğinin güçlü kanıtı, ancak uzun süreli rahatlama için çelişkili kanıtlar. Duloksetin için zayıf kanıt.
Spinal darlık	65 yaş ≥ %5-10 <50 yaş nadir	Epidural steroidlerin anlamlı kısa süreli rahatlama sağlayabileceğinin zayıf kanıtı, uzun-süreli rahatlama için negatif kanıtlar Cerrahinin en az 2 yıl rahatlama sağlayacağını kanıtı Farmakolojik tedavi için zayıf veta negatif kanıt
Dejeneratif disk hastalıklarından diskojenik ağrı	Eksenel bel ağrısı olan hastaların %20-40'ı	İntradiskal tedavi ile kısa-süreli rahatlama çelişkili kanıtlar Yapılandırılmamış veya yapılmamış tedaviye kıyasla, cerrahinin 2 yıla kadar az bir rahatlama sağlayacağını zayıf, çelişkili kanıtları ve cerrahinin konserve tedaviden daha etkili olmadığı İnjesiyon için negatif kanıt
Facet artrit	Eksenel bel ağrısı olan hastaların %10-15'i, yaşla birlikte artar	Radyofrekans denervasyonu ile rahatlama çelişkili kanıtlar Steroid injesiyonu ve cerrahi için olumsuz kanıt
Sakroilyak eklemler ağrısı	L5 omurgadan aşağı eksenel bel ağrısı olan hastaların %15-30'da	Steroid injesiyonu ile kısa süreli rahatlama için ılımlı kanıtlar Radyofrekans denervasyonu ile rahatlama için zayıf kanıtlar Minimal invazif cerrahi için zayıf kanıt
Miyofasiyal ağrı	%20, ancak hastaların %75'den fazlasında birincil nedene bindirilebilir	Egzersiz, kas gevşemesi ve NSAİİ lar için güçlü kanıtlar Antidepresanlar için zayıf, çelişkili kanıtlar. Farmakolojik tedavi akut bel ağrısında, kronik olandan daha etkilidir



ŞEKİL 32-1. Glukokortikoid reseptörü (GR) sinyal yolağı. Sebest GR ü sitoplazmiktir ve liganda bağlamak için yetkinliğini sağlayan ısı şoku proteinlerine (HSP' ler) bağlanır. GR liganda bağlandığında, yapısal değişikliğe uğrar, nükleusa taşınır ve orada glukokortikoid yanıt elemanına (GRE) bağlanır. Spesifik olarak palindromik GRE'na (iki onaltılık kafadan kuyruğa [ters] yarım bölge, üç temel çiftle ayrılmıştır) bağlanabilir veya toll benzeri reseptörlerin (TLR) aşağıdaki efektör pro-inflamatuar transkripsiyon faktörleri olan AP1 ve NFκB ile protein-protein etkileşmesi yoluyla DNA'ya bağlanır. Her iki durumda, bir dizi koaktivatör ve koinhibitör proteinler, bölgeye özgü bağlayıcı bir şekilde GR ile birleşir. GR tarafından, sırasıyla DNA ya direkt bağlanma ve geçme yoluyla makrofajda (MΦ) aktive edilen ve inhibe edilen bazı genler listelenmiştir. GC = glukokortikoid.

immüno-supresif özellikleri hem antiinflamatuar (IL10, dual spesifik fosfat [Dusp 1], GK-indüklenebilir lösin-fermuar [GILZ], TNFAIP3/A20 ve diğerleri) hem de AP1-/NF-κB-derivesi pro-inflamatuar genlerin inhibisyonu sonucu ortaya çıkar.

GKlerin yaygın etki göstermeleri, GR proteininin esasen vücutta her hücre tipinde ekprese edilmesinden kaynaklanır. GR her bir hücre tipinde, spesifik fizyolojik etkisi olan yüzlerce geni aktive ve inhibe eder. GR bağlama ve GK tarafından regüle edilen transkriptomların son yıllarda yapılan genom çapındaki analizleri, GR etkisinde yakından ilgili olan hücre tiplerinde (örn., değişik tip alyuvarlar) bile GR-tarafından regüle edilen genlerin sadece %15 nin örtüştüğü bildirilmiştir. Kromatin paketleme ve transkripsiyon faktörü bağlamaya erişebilirlik, GR ile etkileşen yardımcı proteinlerin (örn., hücre içinde GR ye-ve özellikle bağlanma bölgesine bağlanan ko-aktivatör ve ko-inhibitörler) içeriği gibi hücreye spesifik olan değişkenlerle birlikte hücrenin fizyolojik durumu, GR fonksiyonunu özelleştirmede önemli rol oynar.

Glukokortikoidlerin Çeşitli Dokulardaki Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri

Glukokortikoidler ve İnflamasyon

GK'ler esas olarak inflamasyonu suprese etmeleri nedeni ile yaygın olarak kullanılırlar.³ Antiinflamatuar etkileri, inflamatuvar sitokinler (TNF, IL1α, IL1β, IL12p40, IL6), kemokinler (Cxcl10, Ccl2, Ccl3, Ccl4, Ccl5) ve hücre adezyon moleküllerini (ICAM, ELAM) dramatik şekilde azaltmaları ile birlikte, makrofajlar, endotel hücreleri, fibroblastlar ve diğer hücre tiplerinde diğer inflamasyon mediyatörlerinin (siklooksijenaz-2 ve fosfolipaz A₂ aktivitesi sonucu meydana gelenler: prostaglandinler, lökotrienler ve araziidonik asid metabolitleri gibi) oluşmasına bağlıdır. Bu transkripsiyonel değişiklikler, lökosit ve lenfosit trafiğini azalttığı gibi, bazı hücre alt gruplarında hem proliferasyonun azalması hem de apoptozisin artmasına bağlı olarak, sayıları da azalır ve daha düşük bir inflamasyon ortamı oluşur. Özellikle immatür ve transforme olmuş lenfositlerdeki GR aracılı apoptozis nedeni ile bazı hematolojik malignitelerde GK'ler seçilecek ilaçlardır.

Fizyolojik olarak inflamasyon durumunda, inflamasyonu kontrol eden lokal mekanizmalar iflas ettiğinde hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksın³ inflamatuvar sitokin sinyalleri tarafından aktivasyonu nedeni ile GK üretimini tetiklenir. Aşırı HPA aktivitesinin baskılanmasına neden olan hipotalamusa negatif feedback döngüsü nedeni ile bu etki direktir ve kendi kendini kısıtlar. Farmakolojik olarak uzun etkili veya yüksek-doz GK kullanılması HPA-tarafından yapılan inhibisyona duyarlı değildir ve immüno-supresyona ve enfeksiyona duyarlılığın artmasına neden olur. GK'lerin immün hücreler

üzerine etkisi ayırım gözetmeksizin baskılayıcı değildir, fakat düzenleyicidir ve genellikle Th1'i suprese ederken, Th2-tipi T-hücre yanıtlarını tercih ederler; benzer şekilde GK'ler makrofajların homeostatik anti-inflamatuar fenotipe bağlanmasını desteklerken, inflamatuvar makrofajların fonksiyonunu inhibe ederler.

Glukokortikoidler ve Karaciğer, Adipöz Doku ve Kasta Metabolizmaları

Adlarından da anlaşıldığı gibi endojen GK'ler glukoz, lipid ve protein metabolizmasının kritik mediyatörleridir. GK'ler karaciğerde, kısmen karaciğerin glukagona olan duyarlılığını artırarak, açlık, uyanıklık ve stres durumlarında normal kan glukoz düzeyini dengelemek için gereklidir. Bu durum glukoneojenezi stimüle etmelerine bağlıdır (aslında GR, PEPCK gibi glukoneojenezin hız kısıtlayıcı enzimlerini kodlayan genleri aktive eder). GK'ler karaciğerde yağ asidi metabolizmasının regülasyonunda da rol oynarlar; adipöz dokuda hem adiposit farklılaşmayı artırır hem de lipolizi azaltılır ki bu iki durum birlikte yağ birikimini destekler. Sonuç olarak GK'ler glukoneojenez için gerekli olan amino asidi sağlamak için proteolizi desteklerken, iskelet kasında protein sentezini inhibe ederler.

Aşırı GK'in, anahtar rolü oynayan metabolik dokular-karaciğer, adipöz doku ve kaslar-üzerindeki toplam sistemik etkisi en iyi olarak hipofiz veya adrenokortikal adenom veya uzun süreli GK tedavisinden sonra ortaya çıkan Cushing sendromlu hastalarda (Bölüm 214) aydınlatılmıştır. Bu etkiler, karaciğerde glukoneojenezin artmasına bağlı olarak glukoz intoleransı ve insülinin periferik glukoz utilizasyonu, açlık ve postprandial hiperglisemi üzerindeki etkisinin antagonize edilmesi ve insülin sensitivitesinin azalmasıdır⁴ -tip II diyabet ve metabolik sendromun tipik belirtileri (Bölüm 216). Cushing sendromlu hastada hem trigliserid ve total kolesterol seviyesinin artmasına hem de visceral adipöz dokuda adipotik farklılaşmaya bağlı olarak genellikle dislipidemi vardır; nihayetinde sentripetal adipositeye öncülük eder. Sonuç olarak kasta fazla miktarda dolaşan GK'lerin katabolik etkileri iskelet kasında atrofi ve zayıflamaya neden olur.

Glukokortikoidler ve Kardiyovasküler Sistem

GK'ler kan volümü ve basıncı, normal damar tonusu ve kardiyak debiyi sürdürmek için gereklidir. Sonuç olarak yüksek doz GK'e sürekli maruz kalanlarda kan basıncı yükselir-hem Cushing hastalarında hem de GK ile tedavi edilen hastalarda görülen bir etki. Cushing sendromunda bu etki kısmen böbreklerde su ve tuz retansiyonunun artmasına bağlıdır. Bu durum GR den çok MR'in endojen kortizol ile aktive edilmesine bağlıdır. Sentetik GK'ler MR'e bağlanmazlar; vazokonstriktör, vazopresin ve katekolaminlere duyarlılığı artırırken vazodilatatörlerin (örn., prostaglandinler ve endotelial nitrik oksid) sentezini inhibe ederler, anjiyotensin II reseptörlerinin duyarlılığını artırılır ve bunların sonucunda periferik damar rezistansını artırarak, GR-aracılı etkilerden bağımsız bir şekilde kan basıncını etkilerler (Bölüm 70).

Glukokortikoidler ve Kemikler

GK tedavisinin istenmeyen en önemli yan tesirlerinden biri de osteoporoz (Bölüm 230)⁵ ve osteonekrozdur (Bölüm 234). GK'ler normal kemik fizyolojisinde anahtar hücre tipleri olan osteoblast ve osteoklastları etkilerler (Bölüm 230). GK'ler normal kemik büyümesi ve gelişmesi üzerinde etkilidirler; kısmen osteoklast maturasyonu için kritik bir büyüme faktörü olan RANK ekspresyonunu, onların sahte reseptörü olan osteoprotegerin'in ekspresyonunu osteoblastların ve stromal hücrelerin etrafını sarak inhibe ederek, aktive ederler ve böylece osteoklastojenezi stimüle ederler; sonuçta kemik rezorbsiyonuna neden olurlar. GK'ler aynı zamanda osteoblastların proliferasyonunu ve farklılaşmasını inhibe ederler (stromal hücrelerin farklılaşmasını osteoblastlardan adipositlere değiştirerek) ve apoptozu hızlandırır. Klinik olarak bu aktivite sonucunda, özellikle uzun süre (3 aydan fazla) kullanıldıklarında belirgin kemik kaybı meydana gelir ve kırık riski artar; bifosfanatlar ile birlikte kullanıldıklarında bu risk azalır.⁶

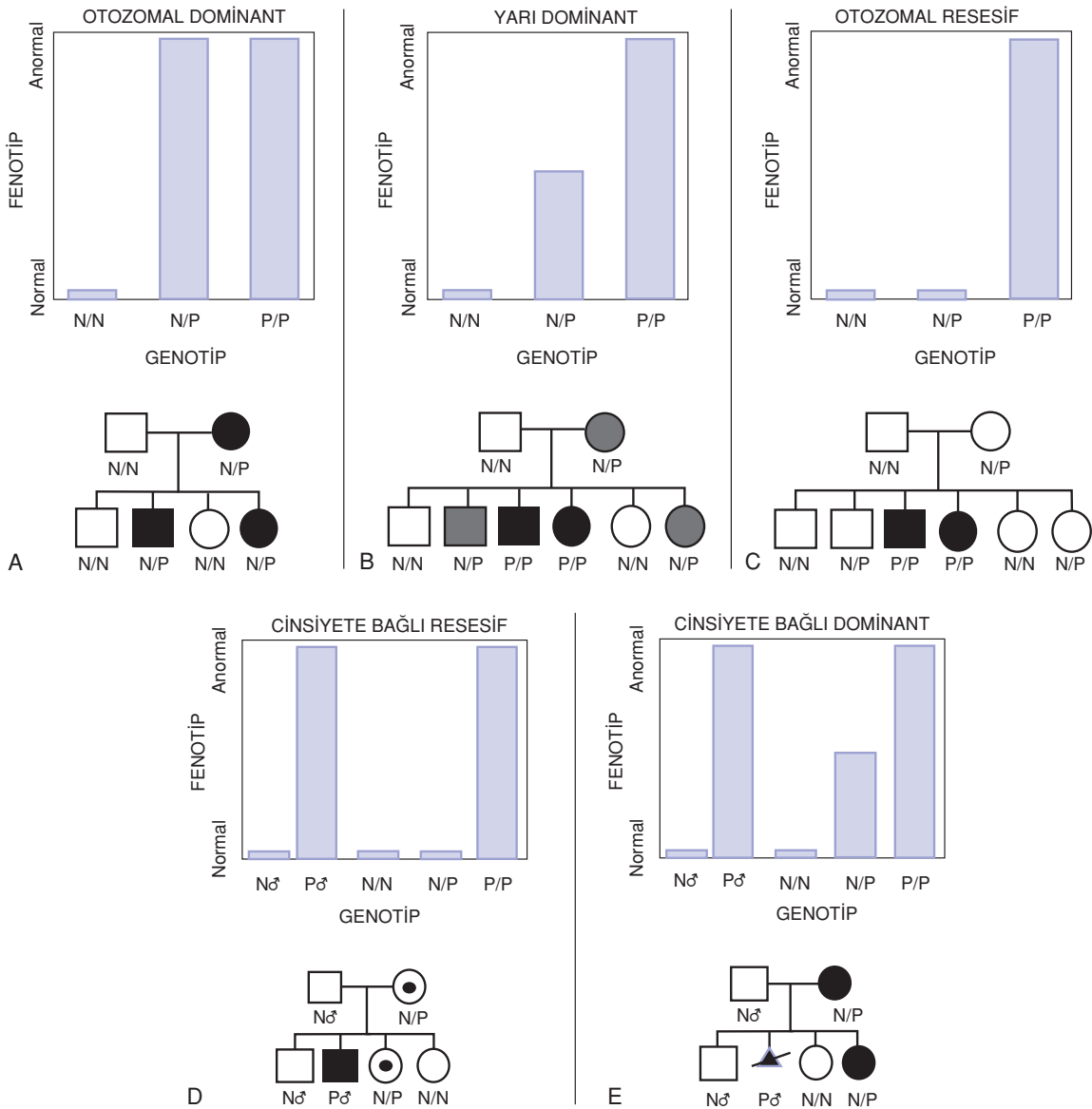
Glukokortikoidler ve Santral Sinir Sistemi

GK'ler normal seviyede hipokampusta öğrenme ve belleği artırmada kritik öneme sahiptirler. Fazla GK'in (sürekli stres döneminde verilenler dahil) hipokampusta hücre sayısını azalttığı, belleği bozduğu ve ruh hali, biliş ve muhakemeyi değiştirdiği bilinmektedir. Benzer şekilde travmaya bağlı akut streste yeterli düzeyde GK koruyucu etkili olmasına rağmen, yüksek dozda tekrar-tekrar kullanılmaları kronik stresi taklid eder ve bazolateral

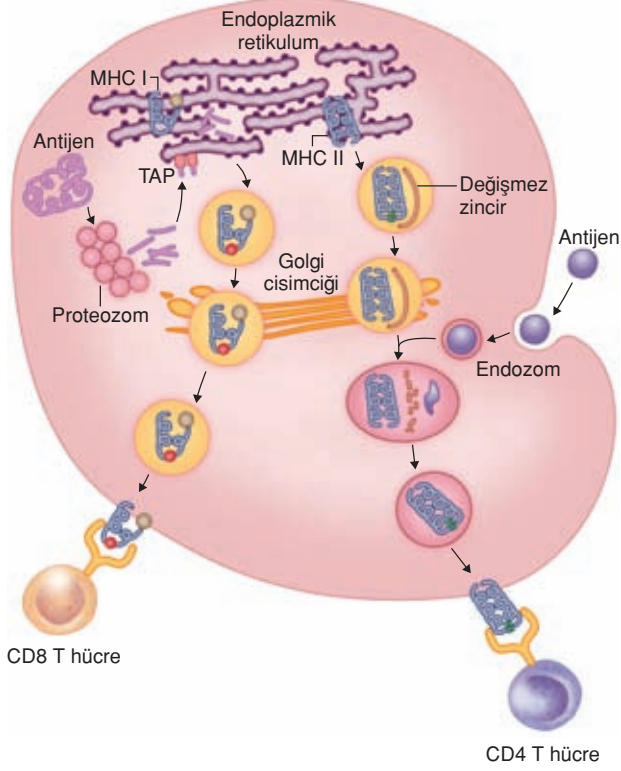
bileşik heterozigottur (ikisi de farklı ve her ikisi de varyant). Sadece bir X kromozomuna sahip oldukları için erkekler X kromozomu üzerindeki genler için ya hemizigot normal ya da hemizigot varyant durumundadır. Y kromozomunun üzerinde, X ve Y'nin psödototozomal genleri olarak adlandırılan, X üzerindeki genlerin alelleri olan bazı genler vardır. Bu genlerin; otozomal genotipler, homozigot normal, homozigot varyant, heterozigot veya bileşik heterozigot olmak üzere bazı genotipleri vardır.

Otozomal dominant kalıtım, genin bir otozom (cinsiyet kromozomu değil) üzerinde yer aldığı, heterozigot fenotipin ve homozigot varyant (veya bileşik heterozigot) genotipin anormal olduğu bir bozukluktan kaynaklanan modeldir (Şekil 36- 2A). Heterozigot genotip, homozigot mutattan çok daha yaygındır ve ebeveynin heterozigot olması durumunda, varyant iki alelden sadece birinde mevcuttur ve her bir yavruya aktarılma ihtimali %50'dir. Bir soy ağacını analiz ederken, otozomal dominant kalıtım, özelliğin ebeveynden çocuğa dikey aktarımı ile tanımlanabilir. Dominant kalıtımda bir nüans vardır. Bir özellik, heterozigot fenotipin homozigot varyantla aynı

olması durumunda otozomal dominant olarak adlandırılır (bkz. Şekil 36-2A). Bu durum çok az sayıda insan hastalığı için geçerli olduğu ortaya çıkarılmıştır. Huntington hastalığı da bunlardan biridir. Diğer dominant özellikler için, heterozigot fenotipin şiddeti, iki homozigot durumun (normal ve varyant) ortasında bir düzeydedir (Şekil 36-2B). Klasik örnek olarak ailevi hiperkolesterolemi verilebilir; heterozigot fenotip orta (LDL-C seviyeleri 350-550 mg / dL), homozigot (veya bileşik heterozigot) varyant fenotip ise çok daha şiddetli (LDL-C seviyeleri >600 mg / dL) derecede hiperkolesterolemiye neden olur. Bu durum semidominant (veya eksik dominant) olarak adlandırılır. İnsanlarda, her iki ebeveynin aynı gendeki patojenik varyantlar için heterozigot olduğu çok az sayıda çiftleşme olacağından, bu tip patojenik varyant oldukça nadirdir, bu nedenle bu durum yaygın olarak gözlenmez. Yaygın kullanımda “gerçek” otozomal dominant veya semidominant geçiş gösteren insandaki bütün özelliklere otozomal dominant denir. Dominant kalıtımın son bir tipi, en iyi ABO kan grubu sisteminin kalıtım modeli olarak

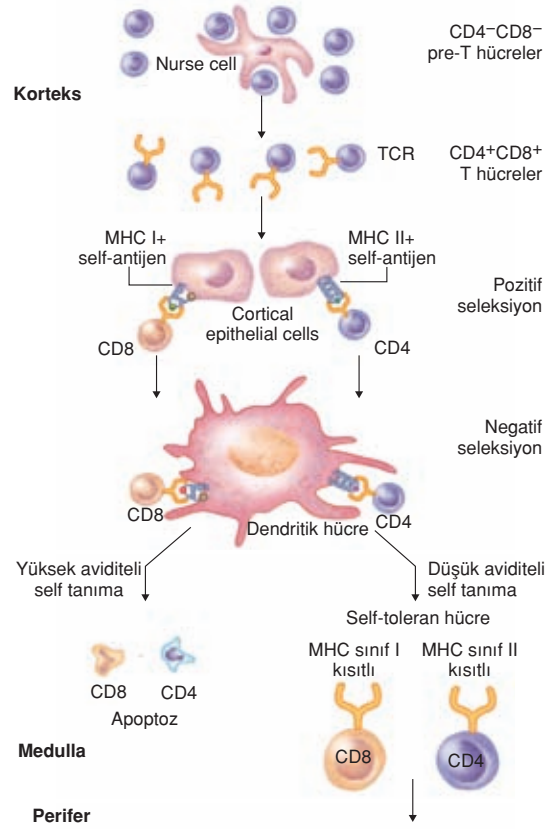


ŞEKİL 36-2. Kalıtım şekilleri. Klasik Mendel kalıtım şekillerinde ailelerde görülen kalıtım örüntüsü, gendeki varyantların biyolojik etkileri tarafından belirlenir. Otozomal dominant kalıtım (A), anormal varyant alelin yalnızca bir kopya olduğunda bir fenotipe neden olduğunu ve normal aleli geçersiz kıldığını yansıtır. Varyantın iki kopyası, tek varyant ile aynı şiddete neden olur. Semidominant kalıtımda (B), anormal varyantların etkileri aditifdir. Bu nedenle varyantın iki kopyası bir kopyadan daha şiddetlidir. Otozomal resesif kalıtımda (C), anormal varyantın bir kopyası çok az anormalliğe neden olur veya hiç bir anormalliğe neden olmaz ve bu nedenle sadece iki varyant aleli olan bireylerde bozukluk vardır. Cinsiyete-bağlı kalıtım kalıpları (D, E), erkeklerin genin yalnızca bir kopyasına sahip olduğu ve dolayısıyla daha az alel kombinasyonuna sahip olduğu uyarısı ile birlikte otozomal kalıtım modellerindeki düşüncelere paraleldir. Semboller: kare = erkek; daire = kadın; siyah sembol = etkilenmiş birey; ortasında nokta olan daire = taşıyıcı birey; beyaz sembol = etkilenmemiş birey; çarpı işaretinin olduğu siyah üçgen = sonlandırılmış gebelik.



ŞEKİL 40-1. Antijen işleme ve majör histu-uyumluluk kompleksi (MHC) moleküllerine yükleme yolları. Sitosolik proteinler, özel peptit taşıyıcıları (TAP) tarafından endoplazmik retikuluma taşınan peptit fragmanlarını oluşturmak için proteozom tarafından parçalanır. Peptidler MHC sınıf I moleküllerine bağlandıktan sonra, MHC-peptid kompleksleri endoplazmik retikulumdan salınır ve CD8+ T-hücre adı verilen hücre içi kesecikleri (TRC'ler) için ligandlar oldukları hücre yüzeyine giderler. Hücre dışı yabancı antijenler, endozom adı verilen hücre içi keseciklere alınır. Endozomlardaki pH kademeli olarak azaldıkça, antijenleri peptit fragmanlarına parçalayan proteazlar aktive olur. MHC sınıf II molekülleri içeren veziküllerle kaynaştıktan sonra antijen bağlama olduğuna antijenik peptitler yerleştirilir. Yüklü MHC sınıf II peptid kompleksleri, CD4+ T hücrelerinin TCR'leri tarafından tanındıkları hücre yüzeyine taşınır.

Buradan, timosit, timik mikro-ortam tarafından modüle edilen birçok farklılaşma ve seçim aşamasından geçer ve sonuç, ikincil lenfoid dokulara göç etmeye ve antijenik peptitleri tanımaya hazır bir T hücrenin oluşumu olur. Timositlerin erken evreleri, çoğunlukla epitel hücrelerle birbirlerini etkiledikleri timik kortekste kalırlar. Sonrasında, kortikomedüller bileşkede dendritik hücreler ve makrofajlarla karşılaştıkları medullaya göç ederler. Timik stromal hücreler IL-7 gibi lenfopoetik büyüme faktörleri salgılayarak T-hücre proliferasyonunu düzenlerler. TCR'nün epitelial hücreler ve dendritik hücreler/ makrofajlar üzerindeki MHC molekülleri ile birbirini etkilemesi timositin geleceğini belirler. Timik epitelial hücreler üzerindeki peptid/ MHC komplekslerinin TCR tarafından düşük düzeyde tanınması "pozitif seleksiyon" ile sonuçlanır. Bu tanıma olayı, hücreleri apoptotik hücre ölümünden kurtarır ve yalnızca, sonraki ikamette dalak ve lenf düğümlerinde T hücreleri aktivasyonu için kritik olan MHC moleküllerini tanıyabilen fonksiyonel reseptörlere sahip T hücrelerinin yaşamasını sağlar. Pozitif seçimi takiben, timositler, otoreaktif T hücrelerinin negatif seçimine aracılık etmek için seçici olarak çevresel doku antijenlerini eksprese eden ve sunan timik medüller epitel hücrelerine doğru göç eder. Hiçbir MHC antijen kompleksine uymayan reseptör taşıyan timositler ise ihmal edilerek ölür. TCR ve peptid/MHC kompleksi arasında yüksek afiniteli ilişki, bunu gösteren T hücrenin apoptotik ölümüne neden olur. Bu "negatif seçilme" olayı, kendi antijenlerine özgüllük gösteren T hücrelerini yok eder ve bir çok otoantijene karşı "santral tolerans"tan sorumludur. Timositlerin yaklaşık %1'nin bu sıkı seçilme olayını geçebildiği tahmin edilmektedir. Seçimden geçerken, T hücreleri, sırasıyla MHC I ve II proteinleri ile temas eden ve T hücrelerine daha dayanıklı bir sinyal sağlayan TCR ile etkileşimleri stabilize etmeye yardımcı olan hücre yüzeyi moleküllerinin düzenli ekspresyonu ile farklılaşmaya devam eder. Hem CD4 hem de CD8 eksprese eden çift pozitif timositler başlangıçta CD4 ekspresyonunu kapatır ve bunun TCR sinyalinin büyüklüğü üzerinde bir

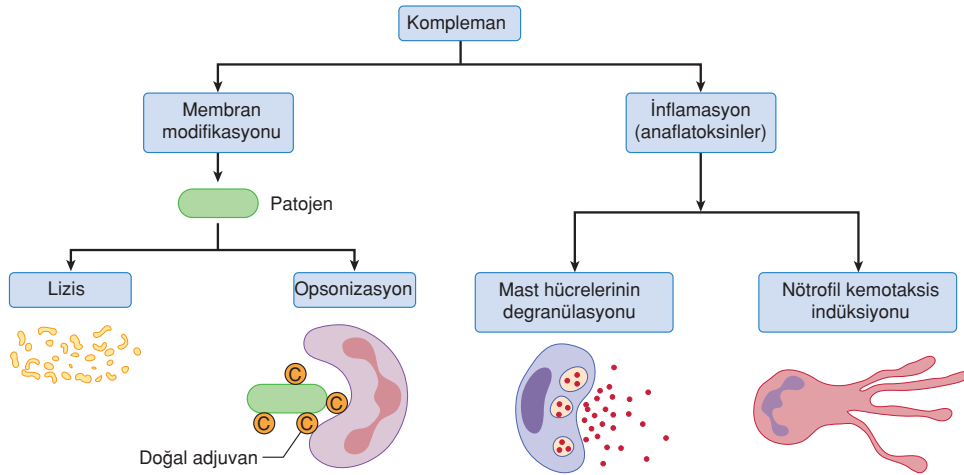


ŞEKİL 40-2. Timusta T hücrelerinin olgunlaşması. T hücre soyuna bağlı öncüler gelir ve T hücre reseptörü (TCR) genlerini yeniden düzenlemeye başlar. Kortikal epitelial hücrelerde self majör histu-uyumluluk kompleksine (MHC) bağlanan reseptörleri olan olgunlaşmamış T hücreleri, hayatta kalmak için sinyaller alır (pozitif seçim). Kortiko medüller kavşakta, hayatta kalan T hücreleri, dendritik hücreler ve makrofajlar tarafından sunulan kendi antijenlerini araştırır. Kendi antijenlerine güçlü tepki veren T hücreleri apoptoz (negatif seçim) ile silinir. Çevreye salınan T hücreleri kendine karşı toleranslıdır ve self-MHC şartıyla yabancı antijenleri tanır.

etkisi yoksa, hücre varsayılan olarak bir CD8 varsayılını olacak ve bir CD8+ sitotoksik T lenfosit olacaktır. Bununla birlikte, CD4 kaybı, TCR sinyali kaybıyla sonuçlanırsa, hücre daha sonra bir CD4+ T yardımcı hücre olacaktır. Bu tek pozitif hücreler, kemokinler ve adezyon moleküllerini kullanarak dalak, lenf düğümleri ve mukozal lenfoid dokular dahil olmak üzere dolaşım yoluyla ikincil lenfoid organlara göç için hazır olan olgun T hücreleridir. Aktivasyon ve efektör fonksiyon için uygun antijenik sinyali alana kadar bu dokularda inaktive veya naif hücreler olarak bulunurlar.

T Hücre Aktivasyonu ve Aksesuar Moleküller

T hücre aktivasyonu, TCR komplekslerinin sekonder lenfoid organlarda antijen sunan hücre yüzeyindeki MHC molekülü ile sunulan antijenik peptidleri tanıması ile başlar. Naif T hücrelerinin aktivasyonu için başlıca antijen sunan hücreler dendritik hücrelerdir. T-hücre aktivasyonu için ilk sinyal olan TCR tarafından MHC-peptid tanıması, reseptör kümelenmesine ve TCR'nin sinyal bileşeni olan CD3 protein kompleksinin hücre içi bölümünün reseptörle ilişkili tirozin kinazlar tarafından fosforilasyonuna yol açar. Bu olaylar çekirdeğe sinyal iletir ve T hücrelerinin aktivasyonunu başlatır. Koreseptörler CD4 ve CD8 ayrıca, sırasıyla MHC sınıf II ve sınıf I molekülleri ile etkileşimleri yoluyla T-hücre aktivasyonundaki başlangıç olayları için kritiktir ve CD3 aracılı sinyalleri destekler. Yine de, TCR ve koreseptörleri tarafından iletilen bu ilk aktivasyon sinyali, sağlam T-hücre hayatta kalması ve farklılaşması için tek başına yeterli değildir. T hücre üzerindeki yardımcı moleküllerin ve antijen sunan hücre üzerindeki ligandlarının etkileşimi ile tamamlanması gerekir. T hücre üzerindeki, en iyi bilinen ve çalışılmış olan kostimülatuar molekül, aktive antijen sunan hücreler üzerinde eksprese edilen CD80/CD86 ligandlarına bağlanan CD28 molekülüdür (sırasıyla B7.1 ve B7.2 olarak da bilinir). CD28' ile bağlanma T hücrelerine ikincil veya kostimulatör bir sinyal sağlar. Antijen sunan dendritik hücre tarafından



ŞEKİL 44-1. Kompleman sistemin işlevi. Kompleman sisteminin en önemli işlevi, patojenin membranını aktivasyon fragmanları kümeleriyle kaplayarak değiştirmektir. C4b ve C3b'nin kompleman reseptörleri ile etkileşime girdiği opsonizasyonu kolaylaştırır. Başka bir durumda, belirli gram-negatif bakteri ve virüslerde olduğu gibi, membran-atak kompleksi ile organizmayı parçalar. Komplemanın ikinci kritik işlevi, hücreleri aktive etmek ve böylece inflammatuar ve immün yanıtları sağlamaktır. Kompleman fragmanları C3a ve C5a (anafilatojenler olarak bilinir), mast hücreleri gibi birçok hücre tipini içeriklerini salması için uyarır ve fagositik hücreleri iltihaplanma bölgelerine (kemotaksi) göç etmesi için uyarır. Opsonizasyon ve hücre aktivasyonu aracılığıyla, kompleman adaptif immün yanıtı hazırlamak, kolaylaştırmak ve başlatmak için doğal adjuvan olarak hizmet eder. Kompleman aktivasyonu birkaç saniye içinde gerçekleştiğinden, doğal bağışıklık sistemi başlangıçta çoğu patojeni, özellikle de vasküler boşluğa girmeye çalışan patojenleri bağlar. Gösterileceği gibi. Bu temel işlevler ayrıca bağışıklık komplekslerini işlemek ve otoimmüniteyi önlemek için de gereklidir. (Arthritis Foundation. *Primer on the Rheumatic Diseases*. 12th ed. Atlanta, GA: Arthritis Foundation; 2001).

TABLO 44-1**KONAK SAVUNMASINDA BAKTERİ VE VİRÜSLERE KARŞI KOMPLEMAN SİSTEMİ**

AKTİVİTE	OYUNCULAR
Opsonizasyon	(C3b>C4b, C1q, MBL)*
Lizis içeren membran hasarlanması (membran atak kompleksi)	(C5b-C9)
Pro-inflamatuar yolla hücresel aktivasyon (anafilatojenler ve reseptörleri)	(C3a, C4a, C5a)

*C3b kompleman sisteminin majör opsoninidir. C1q ve Mbl (mannoz veya mannoz bağlayıcı lektin) ikisi de sırayla klasik ve lektin yolu aktivasyonunda yer alır, ayrıca bir hedefe bağlanma üzere spesifik reseptörlerine de bağlanır.

TABLO 44-2**KOMPLEMAN SİSTEMİNİN BELİRGİN ÖZELLİKLERİ**

Ağırlıklı olarak kan içinde bulunan eski doğal bağışıklık sistemi ("damar içi boşluğun koruyucusu")
 Bakteri ve virüsleri hızla opsonize etme ve parçalama yeteneğine sahiptir (hedeflediği dokuda milyonlarca aktif parça biriktirebilirler)
 Saniyeler içinde çalışır!
 Proteinlerin çoğu karaciğer tarafından sentezlenir.
 Sürekli dönüşüm halinde (AP proteini C3, saatte %1 ila %2 oranında işlenir)
 AP ayrıca sıkı kontrol gerektiren bir geri besleme veya amplifikasyon döngüsüne sahiptir.
 Hümmoral bağışıklık sisteminin efektör kolu (IgM ve IgG)
 Kendi kendine enkazın temizlenmesi için kritik (atıkları toplar)
 İmmünglobulinler ve albüminin sonra, kompleman proteinleri kanda en bol bulunanlar arasındadır.
 Doğal adjuvandır (neredeyse tüm yabancı entijenler kompleman fragmanlarıyla kaplıdır); adaptif bağışıklık tepkisini harekete geçirir.
 Aktivatör eksikliği, bakteriyel enfeksiyonlara veya otoimmüniteye (SLE) yol açar.
 Regülatör eksikliği, yaralanma veya dejenerasyon bölgelerinde istenmeyen hücresel ve doku hasarına yol açar (aşırı aktivasyon): aHUS, AMD

aHUS = atipik hemolitik üremik sendrom; AMD = yaşa bağlı makula dejenerasyonu; AP = alternatif yolu; Ig = immünglobulin; SLE = sistemik lupus eritematozus.

sistemi kaskadını aktive etmek için bir mikrobiyal membran üzerindeki bir antijene bağlanan immünglobulin M (IgM) veya IgG tarafından yönlendirilirse daha hızlı çalışır. Antikorlar ve lektinler, aktivasyon sürecini patojenin yüzeyine yönlendirir. Genel olarak, kompleman kaskadı, bir patojeni, özellikle de bakterilerin yüzeyine bağlanmak üzere tasarlanmıştır. Plazma ve membran kompleman aktivasyon regülatörleri aktivasyonun normal "kendini" hücrelerde oluşumunu engeller.

TABLO 44-3**HASTALIKLARDA KOMPLEMAN İSTEMİNİN ROLÜ**

Otoantikör tarafından aktivasyon (bağışıklık komplekslerinin oluşumu)

Modifiye edilmiş kendi antijenlerimize bağlanma (doku hasarı ve atıkların temizlenmesi)

- Dejeneratif süreçler (yaşa bağlı makula dejenerasyonu gibi yaşlanma hastalıkları)
- Hücre ve doku hasarı (iskemi-reperfüzyon hasarı; atipik hemolitik üremik sendrom)

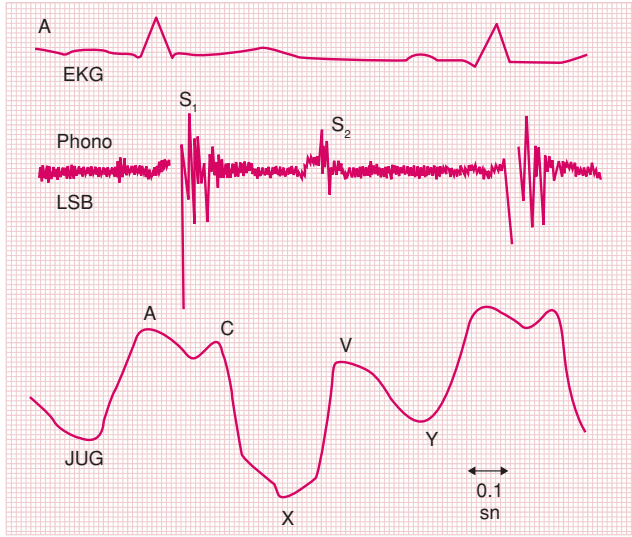
Kompleman aracılı patolojinin çoğu, alternatif yolun amplifikasyon döngüsü etrafında döner. Bu geri besleme amplifikasyon döngüsü, bir immün yanıtta erken aktivasyonu tetiklemede anataktır; ancak, normal kendi ve hasarlı kendi üzerinde aşırı aktivasyonu önlemek için sıkı bir şekilde düzenlenmelidir. Kompleman sistemi ile ilişkili proteinlerin yaklaşık yarısı, özellikle alternatif yolun amplifikasyon döngüsünün homeostazını korumak için aktivasyon ve efektör fonksiyonlarının kontrolüne adanmıştır.

Klinik tıpta, kompleman sistemi üç patolojik sürece katılır: (1) bakteriyel enfeksiyonlara ve otoimmüniteye karşı artan duyarlılığa yol açan fonksiyonel aktivitede kalıtsal bir azalma, (2) otoantikörler ve immün komplekslerin aktivasyonu üzerinden istenmeyen doku hasarına aracılık etmek, (3) regülatörlerde genetik varyantları taşıyan bireylerde doku hasarı bölgelerinde aşırı aktivasyon (Tablo 44-3, Tablo 44-4).

Komplemanın nasıl aktive edildiği ve nasıl kontrol edilebileceği ile ilgili bilgiler, anti-C5 monoklonal antikor tedavisi gibi terapötik ajanların geliştirilmesine işaret eder ve bunlar yakın zamanda birçok komplemana bağlı hemolitik bozukluğa tedavi etmek için onaylanmıştır.

KOMPLEMAN AKTİVASYONU**Klasik Yol**

IgM veya IgG'nin bir hedef antijene bağlanması, mikropları yok etmek için bu olağanüstü güçlü ve hızlı hareket eden yolu aktive eder (Şekil 44-2, Şekil 44-3). Klasik yol reaksiyon kaskadı, mikroorganizmaların membran yüzeylerini opsonize etmek ve bozmak için tasarlanmıştır. Tabii ki, otoantikörler da ayrıca bu oldukça etkili klasik yolu tetikleyebilir. İmmün komplekslerin aracılığıyla kompleman eylemi daha sonra hücresel ve doku hasarına yol açabilir. Otoantikörlerin ve kompleman aracılı hastalıkların örnekleri, immün hemolitik anemiler, myastenia gravis ve büllöz pemfigoidir. Bu hastalıklardaki temel sorun veya patolojik kusur, otoantikör oluşumudur. Toleransın kırılması nedeniyle benliğin yanlış tanımlanması meydana gelir. Bu patolojik durumda kompleman sistemi otoantikörün emriyle çalışmaktadır.



ŞEKİL 45-2. Normal jugüler venöz basınç. Phono: fonokardiyogram; ECG = Elektrokardiyogram; JUG = jugüler ven; LSB = left sternal border; S₁ = birinci kalp sesi; S₂ = ikinci kalp sesi.



ŞEKİL 45-3. Internal Jügüler venin tipik distansiyonu. (http://courses.cvcv.vccs.edu/WisemanD/jugular_vein_distention.htm. adlı siteden)

TABLO 45-6 VENÖZ BASINÇ VE NABIZ ANORMALLİKLERİ VE KLİNİK ÖNEMLERİ

Pozitif hepatojügüler reflü	Kalp yetmezliği, özellikle sol ventrikül sistolik disfonksiyonu şüphesi (ekokardiyografi önerilir)
Belirgin x ve y inişi olmaksızın artmış sistemik venöz basınç, pulsus paradoksus, durgun prekordiyum	Kardiyak tamponat şüphesi
Keskin y inişi ile birlikte artmış sistemik venöz basınç, Kussmaul bulgusu, durgun prekordiyum	Konstriktif perikardit şüphesi (kardiyak kateterizasyon ve BT veya MRG önerilir)
Kısa ve keskin y inişi beraberinde artmış jugüler venöz basınç, Kusmaul işareti, pulmoner HT veya triküspit yetmezliği kanıtı	Restriktif kardiyomiopati şüphesi (kardiyak kateterizasyon ve BT veya MRG önerilir)
Belirgin a dalgası beraberinde ortalama sistemik venöz basınç artmış olabilir veya olmayabilir	Triküspit darlığını, pulmoner darlığa bağlı sağ ventrikül hipertrofisine ve pulmoner hipertansiyonu ekarte et, (Doppler ekokardiyografi önerilir)
Keskin y inişi beraberinde belirgin v dalgası	Triküspit yetmezliği şüphesi, (etiyojolojiye karar vermek için Doppler ekokardiyografi veya kardiyak kateterizasyon önerilir)

BT = bilgisayarlı tomografi; MRG = manyetik rezonans görüntüleme.
Braunwald E, ed. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997.

Karotid Nabızı

Karotid nabızı; hacmi ve kontürü açısından değerlendirilmelidir. Karotid nabızı; aort yetmezliği, arteriovenöz fistül, hipertiroidizm, ateş veya anemiye sekonder yüksek atım hacmi olan hastalarda normalden daha şiddetli ve daha sık olabilir (Şekil 45-4). Aort yetmezliği ve arteriovenöz fistülde nabız iki tepeli (pulsus bisferiens) bir yapıya sahiptir. Karotid tepe vurusu; valvüler aort darlığında gecikir (Bölüm 66), azalmış atım hacminin olduğu her hangi bir durumda ise normal kontüre sahiptir ancak azalmış amplitüdü vardır.

Kalbin İnspeksiyonu ve Palpasyonu

Prekordiyum inspeksiyonu, obstrüktif akciğer hastalığına bağlı aşırı havalanmayı veya puberte öncesi gelişen sağ ventrikül hipertrofisine bağlı olarak göğsün sol yarısındaki asimetriyi ortaya koyabilir. Hasta sırt üstü yatarken veya sol lateral dekübit pozisyonunda iken palpasyon yapılabilir. Adı geçen ikinci pozisyonda, sol ventrikül apeks göğüs duvarına daha da yaklaşır ve maksimum vuru şiddeti ve diğer durumların palpasyonunu yapma imkânını artırır. Sol ventrikül (kardiyak apekte) veya sağ ventriküle (parasternal üçüncü veya dördüncü interkostal aralık) ait sistolik kaldırış ve inişler gibi düşük frekanslı durumlar en iyi biçimde avuç tabanı ile hissedilir. Hasta sol lateral dekübit pozisyonda iken bu teknikte diyastolde ileri kalp yetmezliği vakalarında görülen S₃ galo veya azalmış sol ventrikül esnekliğinin olduğu vakalarda S₄ palpasyonu da mümkün olabilir. Sol ventrikül apeksi, ileri kalp yetmezliği olan hastalarda daha geniş bir alana yayılmış ve hatta bazen belirgin diskinetik olabilir. Kardiyak üfürümlerin titreşim eşdeğeri olan trilleri hissetmek için en iyi bölge avcun distal kısmıdır. Tanım olarak triller, 4/6 derece ve üstü şiddetteki üfürümü ifade eder. Yüksek frekanslı olaylar en iyi parmak uçlarıyla hissedilir; örneğin mitral darlıkta mitral açılma sesi veya pulmoner hipertansiyonda şiddetli pulmoner ikinci ses gibi.

Osültasyon

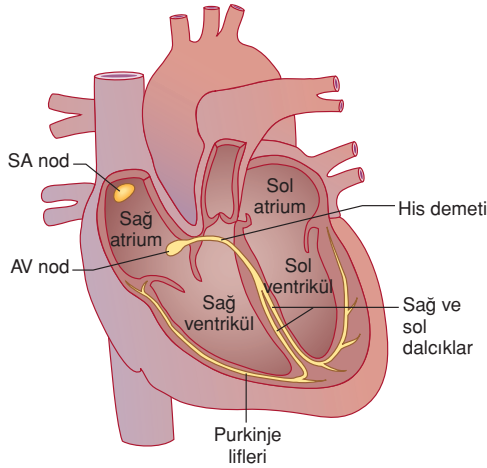
Büyük bir oranda mitral kapagın ve – daha az oranda da – triküspit kapanması ile oluşan birinci kalp sesi (Şekil 45-5), mitral darlığı ve intakt kapak yaprakçık hareketi olan hastalarda daha şiddetli olabilir buna karşın mitral yetmezliğin sebep olduğu tam kapanmama durumunun olduğu hastalarda daha zayıf olabilir (Bölüm 66). İkinci kalp sesi, primer olarak aort kapagın kapanması ile oluşur ancak pulmoner kapagın kapanması da sıklıkla duyulabilir vaziyettedir. Normal bireylerde ilk önce, daha şiddetli olan aort kapagın kapanması duyulur, daha sonra pulmoner kapagın kapanması duyulur. Ekspirasyon ile her iki ses de teorik olarak maskelenir. Buna karşın inspirasyonla sağ ventrikülün artmış atım hacmi ikinci kalp sesinin belirgin biçimde çift duyulmasına yol açar. Sağ dal bloğu veya atriyal septal defekti (Bölüm 61) olan hastalarda çiftleşme sabit olabilir. Sol dal bloğu veya uzamış sol ventrikül boşalmasının diğer nedenlerinin olduğu hastalarda bu çiftleşme paradoksik olabilir. Sistemik hipertansiyon varlığında ikinci sesin aortik bileşeninin şiddeti artarken aort darlığı olan hastalarda şiddeti azalır. Pulmoner hipertansiyon varlığında ikinci sesin pulmoner bileşeninin şiddeti artar.

Erken sistolik ejeksiyon sesleri, aort veya pulmoner kapagın zorlamayla açılması ile ilişkilidir. Bu sesler, hareketli kapağı olan konjenital aort darlığında; aortik kapagın büyük kuvvetle açıldığı hipertansiyonda; ve özellikle kalp debisinin arttığı durumların olduğu sağlıklı genç bireylerde yaygındır. Midsistolik veya geç sistolik kliklere büyük çoğunlukla mitral kapak prolapsusu yol açar (Bölüm 66). Klikler, görece olarak yüksek frekanslı sesler olup en iyi şekilde stetoskopun diyaframı ile duyulur.

Üçüncü kalp sesi (S₃) erken diyastoldeki hızlı ventriküler doluşa karşılık gelir. Özellikle atım hacminin arttığı normal çocuklarda ve genç atletlerde görülebilir. Ancak yaklaşık olarak 40 yaş sonrasında S₃ görülmesi anormal olarak kabul edilmelidir. Erken diyastolde ventriküler doluş hacminin arttığı (örn. mitral yetmezlik) veya erken diyastolde basıncı arttıran (örn. ileri evre kalp yetmezliği) durumlar, buna yol açar. Sol ventriküler S₃ galo en iyi apekte duyulurken sağ ventriküler S₃ sol parasternal sınırda dördüncü interkostal boşlukta duyulur. Her ikisi de en iyi biçimde stetoskopun çam kısmı ile duyulur. Dördüncü kalp sesi (S₄) genç bireylerde nadiren görülebilir ancak azalmış ventriküler kompliyans nedeniyle atriyal kontraksiyon sırasında 40 veya 50 yaş üzeri erişkinlerde sıkça duyulur. Hipertansiyonu, kalp yetmezliği veya iskemik kalp hastalığı olan hastalarda hemen hemen her zaman bulunan bir bulgudur. Mitral stenozun açılma sesi, daha az sıklıkla da triküspit darlıkta ventriküler doluşun hızlı fazının başlangıcından önce mekanik diyastolün başında duyulur. Açılma sesi yüksek titreşimli olup en iyi diyaframla duyulur.

QRS Kompleksi

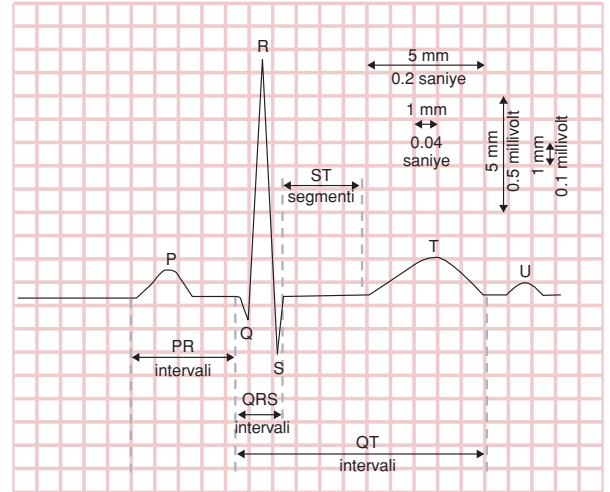
Ventriküler kas elektriksel aktivasyonunu yansıtan QRS kompleksi, koroner arter hastalığı, kardiyomiopati, metabolik anormallikler ve diğer rahatsızlıkları olan hastalarda önemli bilgiler taşır. Büyük harfler (Q, R, S) büyük genlik sapmalarını (≥ 5 mm veya 0,5 mV) gösterirken, küçük harf harfleri (q, r, s) düşük genlik sapmalarını (< 5 mm veya 0,5 mV) belirtir. Q, q, S ve s dalgaları, izoelektrik taban çizgisinden negatif sapmalardır, R ve r dalgaları ise pozitif sapmalardır. Q ve q dalgaları ilk negatif defleksiyonlardır, buna karşın S ve s dalgaları, pozitif defleksiyonu (R veya r dalgası) izleyen negatif defleksiyonlardır; QS kompleksi tamamen negatif bir sapmadır. Q dalgaları önceki infarktüsü yansıtabilir (Bölüm 62-64). R ' veya r ' dalgası, bir S (veya s) dalgasından sonraki ikinci bir pozitif sapmayı ifade eder. QRS kompleksinin süresi ventriküler depolarizasyon için gereken süreyi yansıtır. Ventriküler aktivasyon genellikle en az 0,075 saniyeyi (75 milisaniye, neredeyse iki küçük kutu) gerektirir. QRS süresi için normal aralığın üst sınırı ile ilgili bazı tartışmalar vardır; ancak yakın tarihli bir fikir birliği belgesi bu süreyi 0,11 saniye (110 milisaniye, yaklaşık 3 küçük kutu) olarak belirtmiştir. QRS süresi uzarsa, intraventriküler ve/veya interventriküler iletim gecikmesi var



ŞEKİL 48-1. Kardiyak ileti sistemi. Normal ileti sistemi; sinoatrial (SA) nodal komplekste pacemaker hücrelerini, özelleşmiş intra-artial ileti yolu (Bachman yolu dahil), atriyoventriküler (AV) nod, His-Purkinje sistemini ve çalışan atrial ve ventriküler myokardı barındırır.

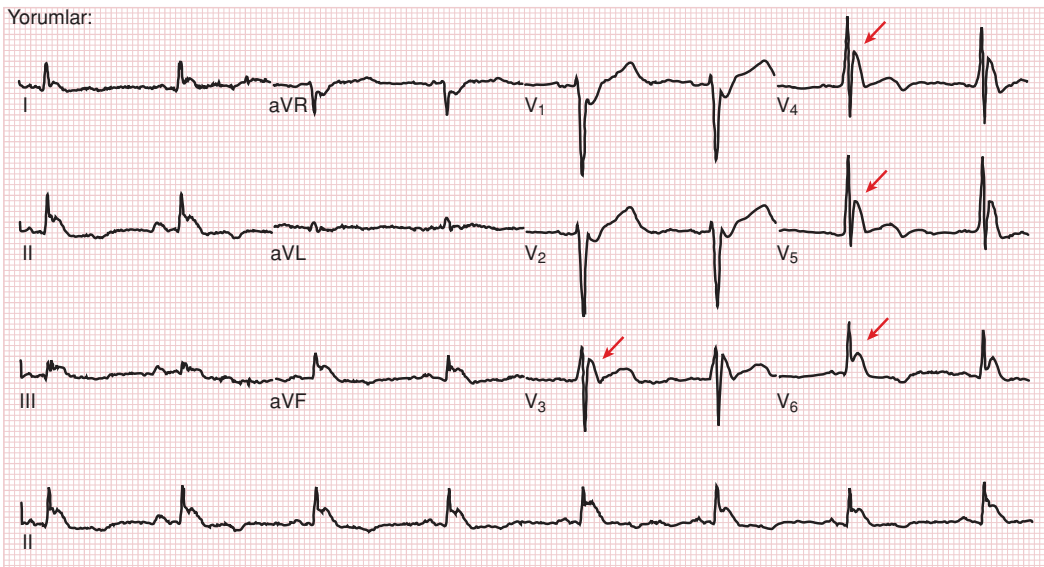
TABLO 48-1 NORMAL ELEKTROKARDİYOĞRAFİK ARALIKLAR

Kalp hızı	50-100 atım/dk
P dalgası süresi	< 0.12 sn (120 msn)
PR aralığı	0.09 (90 msn)-0.20 sn (200 msn) arası
QRS süresi	0.075 (75 msn)-0.11 sn (110 msn) arası
QTc	0.45 sn (450 msn) erkek, 0.46 sn (460 msn) kadın
QRS eksen	-30- +90 derece



ŞEKİL 48-2. Normal EKG çizimi. Sinoatriyal düğüm depolarizasyonu yüzeyel EKG'de görünmez; P dalgası atriyumların mekanik kasılmasına tekabül eder. PR aralığı atriyumdan, atriyoventriküler nod yoluyla His-Purkinje sistemine iletimi gösterir. QRS kompleksi ventriküler kas depolarizasyonunu yansıtır. ST segment ve T dalga ventriküler repolarizasyon karşılık gelmektedir. J noktası, QRS kompleksinin sonu ile ST segmentinin başlangıcı arasındaki kavşakta yer alır. QT aralığı, QRS başlangıcından T dalgası sonuna kadar olan aralığı ifade eder. Kılavuz çizgilerine dikkat edin. Yatay eksen, her 1 mm'lik çizgi ("küçük" kutu) 0,04 saniyeyi (40 milisaniye) belirtir; "büyük" bir kutu 0,2 saniyeyi (200 milisaniye) belirtir. Dikey eksen 1 mm (küçük kutu) 0,1 mV'ye karşılık gelir; 10 mm (iki büyük kutu) bu nedenle 1 mV anlamına gelir.

Yorumlar:

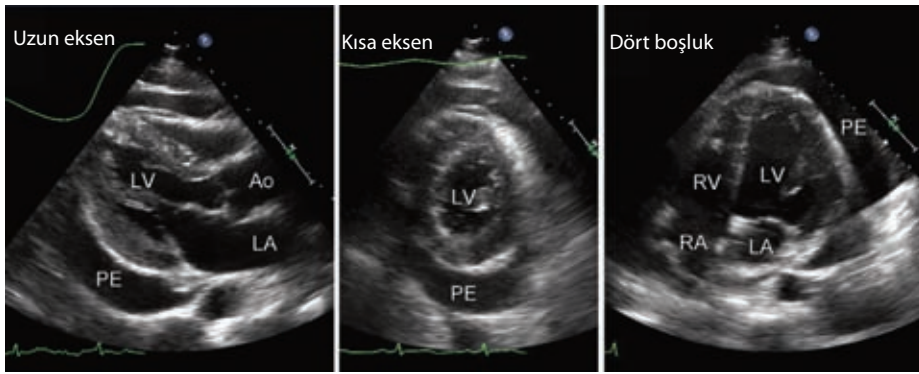


ŞEKİL 48-3. J dalgası (Osborn'dan). Bu EKG, derin hipotermi (26,6 °C), diyabetik ketoasidoz ve hipokalemi olan 40 yaşındaki diyabetik bir kadında kaydedildi. V₃-V₆'daki masif J dalgalarına ve I, II ve aVF'deki daha küçük J dalgalarına dikkat edin. Diğer dikkate değer bulgular arasında sinüs bradikardisi ve QT uzaması bulunur.

TABLO 49-4 BİLİLEN TANILARDA EKOKARDİYOĞRAFI ENDİKASYONLARI—devamı

TANI	ANAHTAR EKO BULGULARI	EKO LİMİTASYONLARI	ALTERNATİF YAKLAŞIMLAR
Kardiyak tümörler	Tümör litlesinin büyüklük, konum ve fizyolojik etkileri	Ekstrakardiyak tutulum gösterilemez Malign ve bening ayrımını yapamaz, kitlenin trombüsten ayrımı yapılamaz	TOE BT MRG Intrakardiyak EKO
PULMONER HİPERTANSİYON (BÖLÜM 75)			
	PA basınç tahmini Sol ventrikül hastalıklarının görüntülenmesi Sağ ventrikül boyut ve fonksiyonları Birlikte olan TY	Dolaylı PA ölçümü Pulmoner vasküler rezistansın doğru biçimde ölçmek güçtür	Kardiyak kateterizasyon
KONJENİTAL KALP HASTALIKLARI (BÖLÜM 61)			
	Anatomik anormalliklerin görüntülenmesi ve değerlendirilmesi Fizyolojik anormalliklerin nicel ölçümü Kavite genişlemesi Ventrikül fonksiyonu	Doğrudan intrakardiyak basınç ölçümü yoktur Görüntü kalitesi kötüyse komplike anatomiler değerlendirilemeyebilir (TEE yardımcı olabilir)	MRG Kardiyak kateterizasyon TOE

2D = iki boyutlu; 3D = üç boyutlu; AS = aortik stenoz; KAH = koroner arter hastalığı; BT = bilgisayarlı tomografi; EF = ejeksiyon fraksiyonu; HCM = hipertrofik kardiyomiyopati; LA = sol atriyal; LV = sol ventrikül; LVEDP = sol ventrikül diastol sonu basıncı; LVOT = sol ventrikül çıkış traktusu; MR = mitral regurjitasyon; CMR = kardiyak manyetik rezonans görüntüleme; MV = mitral kapak; ΔP = basınç gradyenti; PA = pulmoner arter; PET = pozitron emisyon tomografi; RV = sağ ventrikül; TEE = transözofajiyel ekokardiografi; TR = triküspid regurjitasyon; TTE = transtoraks ekokardiografi; VSD = ventriküler septal defekt. Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography*, 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018'den alınmıştır



ŞEKİL 49-9. Perikardiyal efüzyon. Parasternal uzun eksen (sol), kısa eksen (orta) ve apikal dört boşluk pencerede perikardiyal efüzyon (PE) ile uyumlu büyük kardiyak yapıların anterior ve posteriorunda ekosuz boşluk görülür. Ao = aort; LA = sol atriyum; LV = sol ventrikül; RA = sağ atriyum; RV = sağ ventrikül. Video 49-5'e bakınız.

fakat genç, normal yetişkinlerin sadece %5'inde bulunur. Aort yetmezliği varlığı, gizli aort kapağı veya aort kökü anormallliği olasılığını düşündürür.

PFO (Bölüm 61) normal bireylerin %25-35'inde bulunur ve renkli Doppler veya kontrast ekokardiografiyle saptanabilir. Valsalva manevrasının kullanılması, sağ atriyumda hafif basınç artışı müteakip kısa süreli sağdan sola şanta yol açarak PFO saptanmasını kolaylaştırır. Klinik olay olmayan hastalardaki PFO'nun önemi net değildir. Ekokardiografide görülen diğer sık anatomik varyasyonlar; sol ventriküldeki aberan kordları (veya "ağlar"); kapaklarla ilişkili küçük, dikey, hareketli ekoları (Lambli uzantıları); ve sol ve sağ atriyumdaki normal kabartıyı içerir.

Başka nedenlerle istenen çalışmalarda da beklenmeyen anormal bulgular bulunabilir. Biküspid aort kapak, popülasyonun %1-2'sinde bulunur. Bu hastaların çoğu yaşamlarının geç dönemlerine kadar semptomsuzdurlar. Bu nedenle de çoğunda tanı ekokardiografi ile "rastlantısal" olarak konur. Sık ve beklenmedik ekokardiografik tanı olan aort kapak sklerozu, kapak fonksiyonu normal olsa bile kardiyovasküler hastalık ve artmış miyokard infarktüsü için risk belirticidir.

verebilmek için modifiye edilebilir. Eğitim programları gereksiz ekokardiogram isteklerini azaltabilir ve belki de gerekli ekokardiogram isteği sayısını arttırabilir. Bu durum tecrübeli kardiyologlar için de geçerlidir.^{A2,A3}

Ekokardiografik bulgular diğer klinik verilerle birlikte yorumlanmalıdır. Eğer ekokardiografik veriler, klinik veriler ile uyumsuz ise, incelemeyi isteyen doktor, ekokardiografiyi yapan ile bir araya gelip net olmayan alanları bulmak ve bir sonraki basamaktaki en iyi tanısal aşamayı belirlemek için görüntüleri tekrar gözden geçirmelidir.

SINIF A Sınıfı Kaynaklar

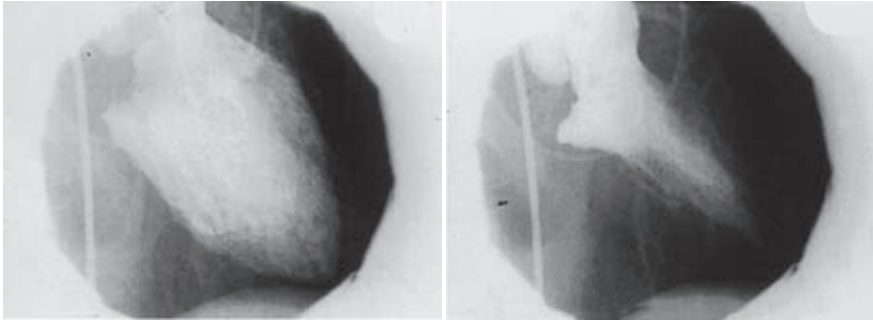
- A1. Lindekeiv H, Loche ML, Mathiesen EB, et al. Echocardiographic screening of the general population and long-term survival: a randomized clinical study. *JAMA Intern Med.* 2013;173:1592-1598.
- A2. Dudzinski DM, Bhatia RS, Mi MY, et al. Effect of educational intervention on the rate of rarely appropriate outpatient echocardiograms ordered by attending academic cardiologists: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2016;1:805-812.
- A3. Bhatia RS, Ivers NM, Yin XC, et al. Improving the appropriate use of transthoracic echocardiography: the Echo WISELY trial. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1135-1144.

SEÇİLMİŞ KAYNAKLAR

Seçilmiş Kaynaklar için lütfen şu adresten "Expert Consult" sitesini ziyaret edin: <https://expertconsult.inkling.com>.

EKOKARDİYOĞRAFİK VE KLİNİK BULGULARIN BİR ARARAYA GETİRİLEREK DEĞERLENDİRİLMESİ

Ekokardiografi isteğinin; yapılacak çalışma ve ilgili semtom ve bulgular için özel bir nedeni olmalıdır. Ekokardiografi inceleme klinik soruya cevap



ŞEKİL 51-4. Sol ventrikülografi örneği. Ventriküler kontur diastolde (sol) ve sistolde (sağ) görülüyor.

TABLO 51-3 KALP KATETERİZASYONUNUN KOMPLİKASYONLARI

MAJÖR KOMPLİKASYONLAR

Ölüm
Serebrovasküler olay
Myokard infarktüsü, şok
Ventriküler taşikardi veya fibrilasyon

NADİR ANCAK CİDDİ KOMPLİKASYONLAR

Aort diseksiyonu
Kalp perforasyonu
Tamponad
Kalp yetmezliği
Kontrast ajanlara reaksiyon, anafiaksi
Nefrotoksisite
Aritmiler, kalp bloğu, asistol, supraventriküler taşiaritmiler dahil
Kanama, lokal veya retroperitoneal dahil
Enfeksiyon
Protamin reaksiyonu
Vasküler komplikasyonlar, tromboz, emboli, vasküler hasar, psödoanevrizma dahil

koordineli, tekdüze, neredeyse eşmerkezli içe doğru hareketidir. Koordinesiz kasılmalar ciddiyetlerine göre adlandırılır (örneğin, orta veya şiddetli hipokinezi, akinezi ve anevrizma-diskinezi). Fokal anormal duvar hareketi; iskemi, infarktüs veya anevrizmanın varlığını gösterir. LV ejeksiyon fraksiyonu, ejekte edilen diyastolik volümün bir yüzdesi olarak hesaplanır (normali %50 ile 70 arasındadır).

Kateterizasyon İşlemini Takiben Perkütan Koroner Girişimler

Tanısal koroner anjiyografi tamamlandıktan sonra koroner revaskülarizasyon ihtiyacı (Bölüm 65) değerlendirilir. Uygun semptomatik koroner arter tıkanıklıkları varsa, kararın hasta ile görüşülmesi ve önceden rıza gösterilmesi koşuluyla aynı seansta perkütan koroner girişim (PKG) yapılabilir. Alternatif olarak, hasta tıbbi tedavinin artması (veya azalması) için veya daha sonraki bir tarihte koroner arter by-pass greft cerrahisi veya hatta PCI ile ilgili tartışmalar için refere edilebilir.

KARDİYAK KATETERİZASYON KOMPLİKASYONLARI

Tanısal kardiyak kateterizasyon için riskler ölüm için %0,2'den az, miyokard infarktüsü için %0,5'den az, inme için %0,07'den az, ciddi aritmi için %0,5'den az ve tromboz, kolesterol embolizasyonu (Bölüm 116),² ve transfüzyon gerektiren kanama veya psödoanevrizma (Tablo 51-3)³ dahil majör vasküler komplikasyonlar için ise %1'den azdır. Vasküler komplikasyonlar femoral arter yaklaşımında, radyal arter yaklaşımına göre daha sık görülür. Brakiyal arter yaklaşımı, sadece ne femoral ne de radyal erişim mümkün olmadığında kullanılan, en yüksek vasküler komplikasyon oranına sahip yaklaşımdır. Hastalar tanısal kateterizasyon için rutin olarak antikoagüle edilmez. Radyal yaklaşım için, önceden var olan antikoagülasyon genellikle kesintisiz olarak sürdürülebilir. Warfarin veya yeni oral antikoagülan kullanan ve femoral yaklaşımla kateterizasyon uygulanan hastalarda kateterizasyon, antikoagülasyon kesintiye

uğramadan gerçekleştirilebilir; bununla birlikte, kanama riski genel olarak daha fazla olacaktır, bu nedenle antikoagülasyon genellikle işlemden iki veya üç gün önce kesilir. Mekanik kapak replasmanından sonra warfarin alan bir hastada warfarin, kateterizasyondan yaklaşık 3 gün önce kesilir, uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) monitörize edilmeli ve hastaya işlem zamanına kadar köprü tedavisi olarak heparin uygulanmalıdır; işlemden sonra warfarin yeniden başlatılacaktır.

İnsüline bağımlı diyabeti olan hastalarda elektif kateterizasyonlarda, makul diyabetik kapsamı sağlamak ve hipoglisemiden kaçınmak için genellikle işlem sabahı her zamanki sabah insülin dozunun yarısı verilir. Hastada kateterizasyon sonrası kontrasta bağlı akut böbrek hasarı olması durumunda laktik asidoz oluşumunu önlemek için çalışmadan önce metformin kesilmelidir. Hipertansiyon ve diğer tıbbi durumlar için ilaçlar genel olarak işlemin yapılacağı sabah da dahil olmak üzere devam edilir.

Genellikle kateterizasyondan 2 ila 3 gün sonra klinik olarak belirgin hale gelen kontrast kaynaklı nefropati nadirdir.⁴ Diyabetli veya böbrek yetmezliği olan hastalar ve herhangi bir nedenle dehidrate olan hastalar, kontrasta bağlı akut böbrek hasarı için üç ila beş kat daha fazla risk altındadır. Böbrek yetmezliği olan hastalar ve diyabet veya dehidratasyon nedeniyle kontrast kaynaklı böbrek yetmezliği riski yüksek olan hastalar için, idrar çıkışını artırmak için sodyum klorür ile hidrasyon kullanılabilir.^{4a} Buna rağmen son veriler, hastaların başka türlü hidrate tutulduğu güncel bakımda sodyum klorürün faydası hakkında sorular doğurmaktadır.^{4b}

N-asetsistein (Mucumyst) veya sodyum bikarbonat ile tedavi artan bir değere sahip değildir ve kontrast nefropatiyi önlemek için rutin olarak önerilmemektedir.^{4a,4b} Oral statinin işlem öncesi uygulanması (örn. rosuvastatin, ya akut koroner sendromlu hastalar için kabulde 40 mg, ardından günde 20 mg yada diyabetli ve kronik böbrek hastalığı olan hastalarda iki gün önce ve üç gün sonra 10 mg) akut böbrek hasarı riskini yaklaşık %50 azaltabilir.^{4b}

Kontrast maddeye bağlı olumsuz reaksiyonlar nadirdir, genel insidans %5 veya daha az olmakla birlikte potansiyel olarak ciddidir. Allerji öyküsü olan hastaların %10 ile 12'sinde ve önceki bir kontrast radyografik incelemede reaksiyon bildirilen hastaların %15'inde olumsuz reaksiyonlar meydana gelir. Kontrast maddeye karşı üç tip alerji vardır: kütanöz ve mukozal belirtiler; düz kas ve minör anafilaktoid yanıtlar; laringeal veya pulmoner ödemi içeren kardiyovasküler ve majör anafilaktoid yanıtlar. Kortikosteroidlerle ön tedavi, ürtiker dışındaki tüm reaksiyon türlerinin azaltılmasında yardımcıdır. Kontrast maddeye karşı daha önce alerjik reaksiyon bildiren hastalar prednizon (işlemden önceki akşam ve sabah 60 mg oral) ve difenhidramin (işlemin sabahı oral 25 ila 50 mg) ile önceden tedavi edilmelidir. Önceden bilinen anafilaktoid reaksiyonları olan hastalar, aynı dozda steroidlerle önceden tedavi edilmelidir. Bir histamin 2 reseptör blokörüyle (örneğin simetidin) rutin tedavinin herhangi bir yararı yok gibi görünmektedir.

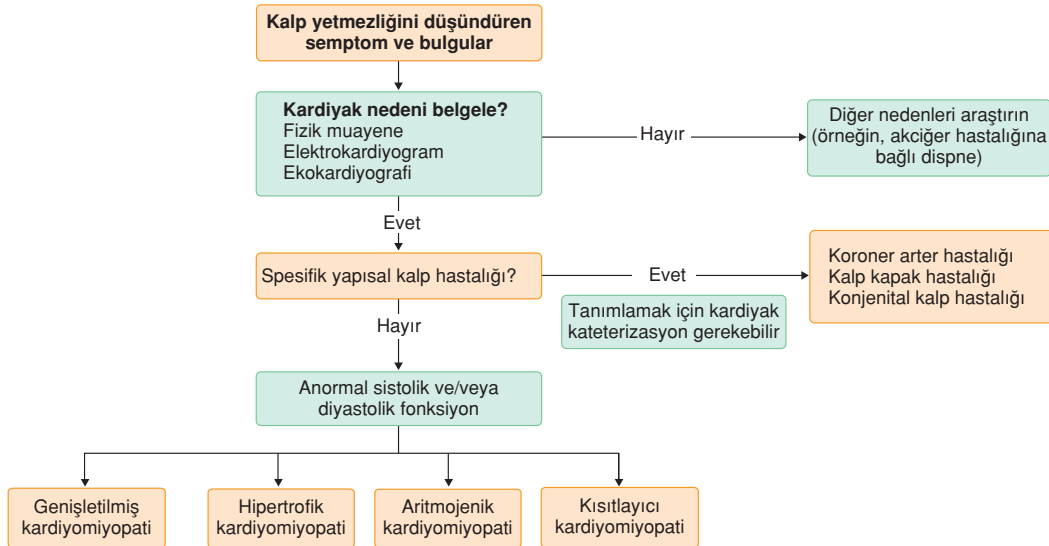
Kalp kateterizasyonu sırasında ve sonrasında hipotansiyon, vazovagal yanıt, gizli retroperitoneal kanama, miyokardiyal iskemi veya infarktüs veya kardiyak tamponatdan kaynaklanabilir. Vazovagal hipotansiyon, volüm yüklemesi ve atropin (intravenöz olarak 0,5 ila 1,0 mg) ile tedavi edilir. Sırt ağrısı ile birlikte hipotansiyon, retroperitoneal kanama ve hematoma düşündürür. PKG veya diğer kardiyak müdahaleler sırasında veya sonrasında ortaya çıkan kardiyak tamponad nedenli hipotansiyon, hızlı tanı, acil perikardiyosentez ve altta yatan durumun (örn., koroner perforasyon) tedavisini gerektirir (Bölüm 68).

Sınırdaki sol ventrikül fonksiyonu veya kritik kalp kapak hastalığı olan hastalarda pulmoner konjesyon gelişebilir. Solunumu ve hemodinamik fonksiyonu bozan konjesyon, Bölüm 99'da belirtildiği gibi oksijen, diüretikler,

TABLO 54-1 MİYOKARDİYAL HASTALIK PROFİLLERİ

	HİPERTROFİK	GENİŞLETİLMİŞ	TANIMLAYICI	ARİTMOJENİK
Nedenler	Genetik	Miyokardit (bkz. Tablo 54-3) Metabolik/endokrin Genetik	İnfiltratif veya depo hastalıkları (bakınız Tablo 54-7) Endomiyokardiyal (örn. Löffler, karsinoid) Genetik	Genetik
Ejeksiyon fraksiyonu	Artmış	Azalmış	25-50%	LV ve RV normal veya son aşamaya kadar hafif azalmış
LV diyastol sonu boyutu	Genellikle azalmış	Artmış	Normal	LV ve RV normal veya son aşamaya kadar hafif artmış
LV duvar kalınlığı	Artmış	Normal	Normal veya hafif artmış	Normal
Atrial size	Artmış	Artmış	Artan; büyük olabilir	Atriyum son aşamaya kadar normal
Kapak hastalığı	Mitral regurgitation (SAM)	Mitral (fonksiyonel); geç evrelerde triküspit yetersizliği	Mitral ve triküspit yetersizliği, nadiren şiddetli	
Yaygın semptomlar	Dispne; göğüs ağrısı, senkop Sonraki dönem: ortopne, PND	Dispne, yorgunluk Sonraki dönem: ortopne, PND	Nefes darlığı Sonraki dönem: ortopne, PND, sağ kalp yetmezliği	Çarpıntı, senkop Son aşama: sağ ve/veya sol kalp yetmezliği
Aritmi	Atriyal fibrilasyon, ventriküler taşikardi; iletim bloğu (PRKAG2'de), mitokondriyal; Fabry hastalığı	Ventriküler taşiaritmiler; Chagas hastalığında kalp bloğu, dev hücreli miyokardit, laminopatiler	Atriyal fibrilasyon; sarkoid, amiloidoz, desminopadite iletim bloğu	Biventriküler ektopi ve taşikardi

LV = sol ventrikül; PRKAG2 = protein kinaz, AMP ile aktive olan, gama 2 katlitik olmayan alt birim mutasyonu; SAM = mitral kapağın sistolik ön hareketi; PND = paroksizmal gece dispnesi.



ŞEKİL 54-1. Kardiyomiopati sınıflandırmasına ilk yaklaşım. Kalp yetmezliği ile uyumlu semptom veya bulguların değerlendirilmesi, öncelikle bunların kardiyak bir nedene atfedilebileceğinin doğrulanmasını içerir. Bu sonuç genellikle rutin fizik muayene ve elektrokardiyografiden açıkça görülse de, ekokardiyografi kalp hastalığını doğrulamaya yardımcı olur ve birincil kapak hastalığını veya doğuştan kalp hastalığını düşündüran fokal anormallikler gibi diğer kalp hastalıklarının varlığına dair ipuçları sağlar. Bu durumlar hariç tutulduğunda, kardiyomiopatinin Tablo 54-1'de gösterildiği gibi genellikle dilate, kısıtlayıcı veya hipertrofik olduğu kabul edilir. Görünürde normal kardiyak yapısı ve kontraksiyonu olan hastaların zaman zaman diyastolik disfonksiyonla uyumlu anormal intrakardiyak akış paternleri sergiledikleri bulunur, ancak semptomlarının diğer nedenleri için de dikkatle değerlendirilmelidir. Diyastolik disfonksiyonu olan hastaların çoğu, sıklıkla kronik hipertansiyon ve diyabet ortamında sol ventrikül hipertrofisi için en azından sınırdaki kriterler gösterir. Belirgin bir dilatasyon veya bir kısıtlayıcı kardiyomiopati paterni olmaksızın orta derecede azalmış bir ejeksiyon fraksiyonu, bazen minimal dilate kardiyomiopati olarak adlandırılır; bu, ya farklı bir antiteyi ya da akut ve kronik hastalık arasında bir geçişi temsil edebilir.

dirençli göğüs ağrısı olabilir veya sorunlu supraventriküler aritmiler görülebilir.

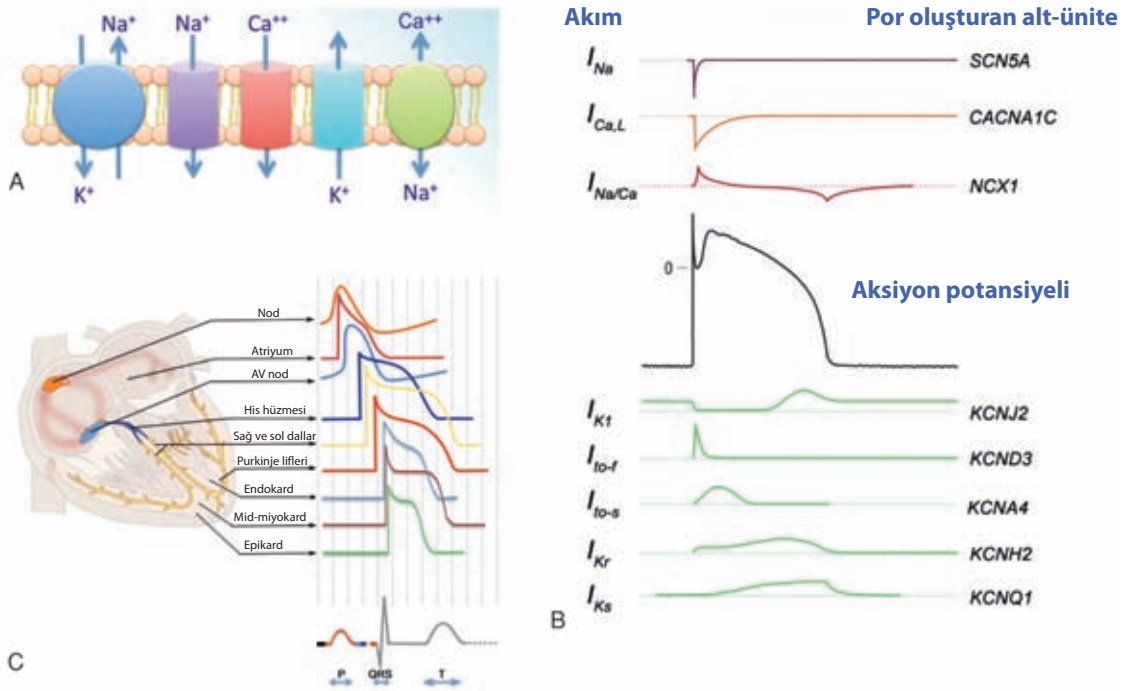
TANI

Yeni kardiyomiopati tanısı konan tüm hastalarda alınması gereken üç ile dört kuşaklık bir aile öyküsü, ailesel hastalık olasılığının ve kalıtım biçiminin belirlenmesine yardımcı olur. İlk tanısal değerlendirme, erken kalp hastalığı veya ölüme odaklanan bir aile öyküsü, kardiyovasküler semptomlara odaklanan kapsamlı bir tıbbi öykü, dikkatli bir fizik muayene, 12 derivasyonlu bir elektrokardiyogram ve iki boyutlu bir ekokardiyogramı içerir.³

Genel değerlendirme, hipertrofik kardiyomiopati ile ilişkili sendromlar veya metabolik bozukluklarla ilişkili hastalarda tanısal ipuçları sağlayabilir. Örneğin, Noonan sendromu boy kısalığı, gelişimsel gecikme, kutanöz anormallikler (*cafe au lait* lekeleri), hipertelorizm, pitozis, arkaya doğru döndürülmüş düşük kulaklar ve perdeli boyun ile karakterizedir. Bu özellikler daha az yaygın olan LEOPARD sendromu ile paylaşılır. Anjiyokeratomlar,

anhidroz, nöropatili Raynaud benzeri semptomlar, kornea verticillata, retinal vasküler dilatasyon, kulak çınlaması, diyare ve proteinüri Fabry hastalığının tipik özellikleridir (Bölüm 197).

Kardiyovasküler sistemin klinik muayenesi genellikle normaldir. Sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu varlığında, arteriyel nabız hızlı bir yukarı ve aşağı vuruşa sahiptir (bazen bir bisferiens karakteri ile), apeks atımı sürekli veya çifttir (sol ventrikül kasılmasının takip ettiği palpabl bir atriyal uyarıyı yansıtır) ve oskültasyon en çok sol sternal kenarda duyulan ve sağ üst sternal kenara ve apekse yayılan sistolik ejeksiyon üfürümünün gösterir (Bölüm 45). Sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu olan hastaların çoğunda, mitral kapağın sistolik anterior hareketi nedeniyle mitral kapak yaprakcıklarının birleşmemesinden kaynaklanan mitral yetersizlik üfürüm de vardır. Afterload veya venöz dönüşü azaltan (örneğin ayakta durma, Valsalva manevrası, amil nitritin solunması) veya kontraktileti artırarak (örneğin ekstrasistol sonrası atım) fizyolojik ve farmakolojik manevralar üfürümün yoğunluğunu



ŞEKİL 55-1. İyon kanalları ve kardiyak aksiyon potansiyeli. **A**, Kardiyak eksitabilite ve kardiyak aksiyon potansiyelinin oluşumunda yer alan anahtar kanallar. İçeride doğru akımlar Na⁺ kanalları (mor) ve Ca²⁺ kanalları (kırmızı) tarafından taşınır. Repolarize edici akımlar öncelikle K⁺ kanalları (mavi) tarafından taşınır. Na⁺ /K⁺ ATPaz, K⁺ karşılığında hücreden Na⁺ pompalayan ve dinlenme iyonik gradyanları ve dinlenme membran potansiyelini oluşturmak için gerekli olan enerji gerektiren bir değiştiricidir. **B**, Kardiyak aksiyon potansiyeli sırasında aktif olan iyonik akımların zaman seyri ve rölatif güçleri. İçeride doğru olan akımlar downward defleksiyonlar ve dışı doğru olan akımlar upward ile temsil edilir. **C**, Kalbin farklı bölgelerinden aksiyon potansiyelleri ve bunların yüzey elektrokardiyogramıyla ilişkisi belirtilir. (Marbán E. Cardiac channelopatilerinden uyarlanmıştır. *Nature*. 2002;415:213-218.)

bileşeni olan I_{Ks} ve elektrojenik Na⁺-Ca²⁺ değişirici dahil olmak üzere birkaç dışarı doğru repolarize edici akımla dengelenir, böylece, faz 2 olarak bilinen aksiyon potansiyelinde bir plato ile sonuçlanır. Faz 2 sonunda dışı doğru potasyum akımları arttığında ve kalsiyum akımı azaldığında aksiyon potansiyeli hızlı repolarizasyon fazı olan Faz 3'e ilerler. İçeri doğru doğrultucu potasyum akımı I_{K1}, repolarizasyonun bu son aşamasına önemli ölçüde katkıda bulunur ve aksiyon potansiyelini dinlenme zar potansiyeline veya hücrenin başka bir aksiyon potansiyeli için hazırlandığı faz 4'e geri getirir.

Atriyal kardiyomiyositlerden ve His-Purkinje sisteminin hücrelerinden alınan aksiyon potansiyeli kayıtları, daha önce açıklananlara niteliksel olarak benzerdir, ancak esas olarak repolarize potasyum akımlarının farklı ekspresyonunu yansıtan aksiyon potansiyeli süresini kısaltma (atriyal hücreler için) veya uzatma (Purkinje hücreleri için) eğiliminde olmaları gibi bazı önemli farklılıklar vardır (bkz. Şekil 55-1C).

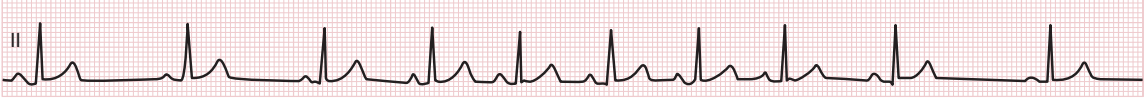
Sinoatriyal düğümdeki (SAN) ve atriyoventriküler düğümdeki (AVN) nispeten küçük hücre popülasyonları, faz 4 sırasında spontan depolarizasyondan ve aksiyon potansiyellerinin tetiklenmesinden sorumlu olan iyonik akımlarının benzersiz tamamlayıcılarını ifade eder. Pacemaker hücreleri ventriküler miyositlerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha az I_{K1} ekspresyonu eder ve sonuç olarak minimum Vm -65 mV'dir ve çalışan ventriküler kardiyomiyositlerle aynı ölçüde repolarize olmazlar. Ek olarak, pacemaker hücreleri, hiperpolarizasyon ile aktive edilen ve sodyum tarafından taşınan funny akım olarak bilinen, I_f özelliğini gösterir. Faz 4 sırasında I_f'nin aktivasyonu hücre zarını yavaşça depolarize eder. Ek olarak, bir subsarkolemmal kalsiyum saati, sodyum-kalsiyum değişim akımı, I_{NCX}, aracılığıyla voltaj saatine bağlanan bir süreç olan sarkoplazmik retikulumdan Ca²⁺'nın spontane, ritmik salınımı yoluyla diastolik depolarizasyona katkıda bulunur. Düğüm hücrelerinde minimum hızlı içeri doğru I_{Na} olduğu için, bu spontan faz 4 depolarizasyonu tarafından tetiklenen aksiyon potansiyeli, I_{Ca,L} ve I_{Ca,T} tarafından taşınan kalsiyum akımlarının aktivasyonundan kaynaklanır. I_f ve I_{Ca}'nın büyüklüğü ve dolayısıyla faz 4 depolarizasyonunun eğimi ve ayrıca pacemaker hücrelerinde aksiyon potansiyelinin artış hızı, kronotropik bir yanıt üreten adrenerjik uyarı tarafından artırılır.

Ventriküler miyokardiyum gibi kalbin farklı kompartmanların da bile, iyonik akımların yoğunluğundaki önemli bölgesel heterojenlik nedeniyle, tüm

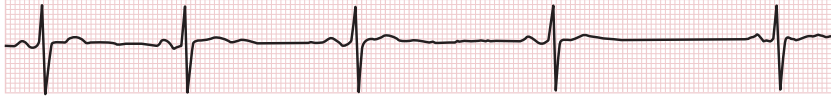
ventriküler aksiyon potansiyelleri aynı değildir (bakınız Şekil 55-1C). Bu heterojenliğin çoğu, çeşitli repolarize edici K⁺ akımlarının gücündeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Örneğin, gap junction kanalları yoluyla elektriksel eşleşme bu içsel heterojenliği azaltsa da, epikardiyal, mid-miyokardiyal ve endokardiyal hücrelerden kaydedilen, hem istirahat hem de özellikle örneğin hız değişikliğine neden olan provokatif uyarılarda veya farmakolojik ajanlarda aksiyon potansiyelleri morfolojileri önemli farklılıklar gösterir. Ayrıca, aksiyon potansiyeli morfolojisi statik değildir; fizyolojik durumdaki değişikliklere yanıt olarak değişir. Artmış kalp hızı sırasında gözlenen aksiyon potansiyelinin normal kısalmasını yansıtan aksiyon potansiyeli süre adaptasyonu, diastol sırasında ventriküler dolum için yeterli zamanı koruyan bir mekanizma sağlar. Bu adaptasyon, en azından kısmen, bu akımlardan sorumlu olan kanalların aktivasyon ve inaktivasyon kinetiği ayrıca bunların otonom sinir sistemi tarafından düzenlenmesi gibi çeşitli sinyal kaskadları tarafından modülasyonu ile düzenlenir. Bununla birlikte, iyonik akımların maladaptasyonu, edinsel kalp hastalık formlarının sık görülen bir tezahürüdür ve bu patolojik elektriksel remodelling, kardiyak elektrofizyolojideki iintrinsic heterojenlikleri artırabilir ve aritmik davranışı destekleyen bir substrat oluşturabilir.

Uyarının Yayılımı

Sağlam kalpte, aksiyon potansiyelleri sadece üretilmez, aynı zamanda atriyal ve ventriküler miyokardiyum boyunca bir uyarı dalgası olarak hücreden hücreye yayılır. Başarılı bir yayılma için, mevcut uyarılmış hücre, uyarılmayı bekleyen hücrelerin membran potansiyeli, Vm, olan eksitasyon eşik potansiyellerine gelmesi için yeterli yükü sağlamalıdır. Hücreler arası kanalların dizilerini içeren gap junctionlar, hücreden hücreye bu elektriksel dalganın akışı için yapısal temeli sağlar. Yayılımın başarılı olması için, güvenlik faktörü olarak bilinen eksitasyon siklusu sırasında üretilen yükün tüketilen yüke oranı 1'den büyük olmalıdır. Sinirlerden farklı olarak, insan kardiyomiyositlerinin aksiyon potansiyel süresi 200 milisaniye mertebesinde oldukça uzundur. Bu daha uzun aksiyon potansiyeli süresi, her miyositin bir sonraki kalp atışından önce kasılma ve gevşeme için yeterli zamana sahip olması için gereklidir. Kardiyak siklusta çok erken gelen impulslar normal aksiyon potansiyelleri üretmeyecektir. Uyarı, hızlı yukarı yönlü depolarizasyon veya plato fazı sırasında meydana gelirse (0 ila 2 fazları), sodyum kanalları hızlı



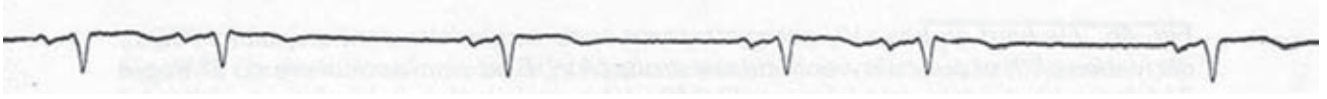
ŞEKİL 58-1. Sinüs aritmisi. Otonom tonustaki normal varyasyonlarla dalgalanma gösteren sinüs hızındaki değişimlere dikkat ediniz.



ŞEKİL 58-2. Sinüs bradikardisi. Progresif sinüs bradikardisi - bu durumda uyurken yükselen vagal tonusla ilgili.



ŞEKİL 58-3. Taşi-bradi sendromunun elektrokardiyografik kanıtı. Hızlı ventriküler yanıtı atriyal fibrilasyon, ardından sinüs bradikardisine dönüşüm.



ŞEKİL 58-4. Sinoatriyal blok. Sinoatriyal çıkış bloğu, muhtemelen tip 2, sinüs hızının tam katına eşit bir duraklama ile karakterize edilir.

TABLO 58-1 BRADİKARDİLER

SİNÜS NOD DİSFONKSİYONU

Sinüs bradikardisi <45 atım/dk Sinoatriyal çıkış bloğu

Birinci derece

İkinci derece

Üçüncü derece

Sinüs arresti Bradikardi-taşikardi sendromu

ATRİYOVENTRİKÜLER BLOK

Birinci derece

İkinci derece

Mobitz tip I (Wenckebach fenomeni)

Mobitz tip II

Yüksek derece (ör. 2 : 1, 3 : 1)

Üçüncü derece

Atriyoventriküler düğüm

His-Purkinje sistemi

Sinüs Bradikardisi ve Sinüs Nod Disfonksiyonu

Sinüs bradikardisi (Şekil 58-2) genellikle sinüs hızının dakikada 60 atımdan az olması olarak tanımlanır. Bununla birlikte, özellikle istirahat halinde dakikada 45 ila 50 atım kadar düşük sinüs hızlarının fizyolojik olarak normal olabileceğine dikkat edilmelidir. Sinüs düğümü disfonksiyonu, sinüs bradikardisi, sinoatriyal (SA) çıkış bloğu, sinüs ritmi sırasında sinüs arresti (>2-3 saniyelik duraklama), kronotropik yetersizlik ve taşikardi-bradikardi (taşi-bradi) sendromunu içeren bir grup bozukluğu kapsar.¹ Yorgunluk, baş dönmesi, senkop veya presenkop (Bölüm 45 ve 56) veya kalp yetmezliğinin kötüleşmesi (Bölüm 52) gibi semptomlarla birlikte sinüs nod disfonksiyonuna hasta sinüs sendromu denir. Taşi-bradi sendromu sıklıkla atriyal fibrilasyonun (AF) sonlanmasının ardından sinüs düğümü toparlanmasında uzun süreli gecikme ile tanımlanır (Şekil 58-3). SA çıkış bloğu, sinüs düğümünden çevreleyen atriyal dokuya giderken impuls gecikmesi veya blokajı ile oluşan elektrofizyolojik fenomeni ifade eder (Şekil 58-4). SA çıkış bloğu birinci derece, ikinci derece (tip I veya 2) ve üçüncü derece olabilir. Yüzey EKG'sinden birinci derece SA bloğunu teşhis etmek zordur. İkinci derece SA çıkış bloğu tip 1, sinüs

duraklamasından önce ilerleyen PP kısalması ile kendini gösterir. Duraklamadan sonraki PP aralığı, duraklamadan önceki PP aralığının iki katından büyük olmalıdır. İkinci derece SA çıkış bloğu tip 2, sinüs hızının tam katına eşit bir duraklama ile karakterize edilir (yani, duraklamadan önce ve sonra sabit PP aralığı). Yüksek dereceli SA çıkış bloğu, alta yatan PP aralıklarının mutlak katına karşılık gelen bir duraklama ile birden fazla P dalgasının yokluğu anlamına gelir. Üçüncü derece SA blok, sinüs P dalgalarının tamamen yokluğu ile sonuçlanır.

Kronotropik yetersizlik, egzersiz veya diğer fizyolojik talebe yanıt olarak sinüs hızının uygun şekilde artırılmaması anlamına gelir. Çoğu hastada, kronotropik yetersizlik, maksimum kalp hızının dakikada 100 atımın altında olmasıyla kendini gösterir.

ATRİYOVENTRİKÜLER İLETİM BOZUKLUKLARI

AV iletim bozuklukları, AV düğümündeki veya AV düğümünün altındaki His-Purkinje sistemindeki (HPS) anormal iletimi ifade eder. AV iletim sistemi yoluyla impuls iletimi, öncelikle ventriküllere aşırı hızlı iletimi önlemek için azalan bir şekilde ileten AV düğümü ile sınırlıdır. Normal AV düğümü nadiren dakikada 200 vuruştan daha hızlı iletir ve yaşlanma ile yavaşlar. AV düğümü, otonomik tonustan büyük ölçüde etkilenir ve artan sempatik ve azalan parasempatik tonus durumunda dakikada 200'den fazla iletim gerçekleştirebilir. HPS sistemi aracılığıyla iletim daha hızlıdır ve nondecrementaldır.

AV blokları birinci, ikinci, yüksek ve üçüncü derece olarak sınıflandırılır. Birinci derece AV bloğu yanlış bir adlandırmadır, çünkü gerçekte hiçbir şey bloke edilmez - daha ziyade, genellikle AV düğümünde, uzayan bir PR aralığı ile kendini gösteren gecikme vardır (Şekil 58-5). İkinci derece AV blok Mobitz tip I (Wenckebach) veya Mobitz tip II olarak ikiye ayrılır. Mobitz tip I, bir P dalgasından sonra nihai blok ile progresif PR uzaması ile tanımlanır (Şekil 58-6). İlk PR uzaması en fazladır, sonraki RR aralıkları kısılır ve bloke P dalgasını izleyen PR aralığı, bloke P dalgasından önceki son iletilen PR aralığından daha kısadır. Mobitz tip I genellikle AV düğümünde oluşur. Öncesinde PR uzaması olmaksızın bir P dalgasından sonra iletinin ani başarsızlığı ile karakterize edilen Mobitz tip II, genellikle AV düğümünün altındaki iletim hastalığını temsil eder. 2:1 bloğu olan hastalarda (her QRS için iki P dalgası), bloğun AV düğümünde Mobitz I mi yoksa AV düğümünün altında Mobitz II mi olduğunu belirlemek zor olabilir. AV düğümdeki iletim

Supraventriküler Taşıaritmiler

Supraventriküler taşikardiler (SVT'ler), üç veya daha fazla atım dakikada 100 atımdan fazla olan aritmiler olarak tanımlanır (Tablo 58-4). Düzenli veya düzensiz olabilen atımlar genellikle dar komplekstir, ancak dal bloğu (aberasyon) veya aksesuar yol üzerinden iletim ile ilişkili olduğunda geniş kompleks olabilir. Atriyal dilatasyon, akut miyokard infarktüsü, pulmoner emboli, akut veya kronik inflamatuvar durumlar veya atriyal miyokard veya perikardı içeren önceki cerrahiden kaynaklanan skarlar atriyal taşıaritmeyi nedenleri arasındadır.

SVT tipini teşhis etmek için en önemli tanınal ipuçları ventriküler yanıt hızı, düzenlilik ve biliniyorsa taşikardinin aniden başlamasıdır. QRS sinüs taşikardisi, atriyal flutter, AV nodal re-entran taşikardi, AV resiprokal taşikardi ve atriyal taşikardi sırasında düzenli iken, AF, değişken AV bloku atriyal çarpıntı, çoklu atriyal prematüre kasılmalar ve multifokal atriyal taşikardide düzensizdir. Ani başlangıç ve sonlanma, akut AF, atriyal flutter, AV nodal re-entran taşikardi, AV resiprokal taşikardi ve atriyal taşikardiyi düşündürür. Kademeli başlangıç ve yavaşlama sinüs taşikardisi, kronik AF, atriyal erken kasılmalar ve multifokal atriyal taşikardiyi düşündürür.

TABLO 58-4 SUPRAVENTRİKÜLER TAŞIKARDİLER		
	R-R ARALIĞI	P DALGA MORFOLOJİSİ
ATRİAL TAŞIKARDİLER		
Sinüs taşikardisi	Düzenli	II, III, aVF'de pozitif; aVR'de negatif
Sinüs nod re-entran taşikardi	Düzenli	II, III, aVF'de pozitif; aVR'de negatif
Atriyal taşikardi, tek odaklı	Düzenli	P sinüsten farklı
Atriyal taşikardi, çok odaklı	Düzensiz	Üç veya daha fazla farklı P dalgası morfolojisi
Atriyal flutter, tipik: Saat yönünün tersine	Düzenli; düzensiz ise değişken AV bloğu	Testere dişi flutter dalgaları; düzenli dalga formu; II, III, aVF'de negatif, V ₁ 'de pozitif, V ₆ 'da negative II, III, aVF'de
Atriyal flutter: tipik olmayan	Düzenli; düzensiz eğer AV bloğu değişken ise	Pozitif; V ₁ 'de negatif; V ₆ 'da pozitif
Atriyal flutter: tipik olmayan	Düzenli; düzensiz eğer AV bloğu değişken ise	Tipik atriyal flutterdan farklı model (saat yönünün tersine veya saat yönünde)
AV JUNKTİONAL TAŞIKARDİLER		
AV re-entri (aksesuar yolları kullanarak)		
Ortodromik	Düzenli	ST-T dalgasında retrograd P
Antidromik	Düzensiz önceden uyarılmış atriyal fibrilasyon hariç, düzenli önceden uyarılmış	Retrograd P, kısa RP
Yavaş ileten	Düzenli	T dalgasının sonunda veya sonrasında Retrograd P (uzun RP)
Atriyofasiküler (antidromik)	Düzenli preeksite	Retrograd P, kısa RP
AV nod re-entri, tipik (yavaş-hızlı)	Düzenli	Retrograd P, QRS tarafından gizlenir veya QRS'nin sonunu değiştirir (kısa RP)
Tipik olmayan (hızlı-yavaş)	Düzenli	T dalgasının sonunda veya sonrasında Retrograd P (uzun RP)
Diğerleri (yavaş-yavaş)	Düzenli	PR-RP yaklaşık olarak eşit
Paroksizmal olmayan junktional taşikardi*	Düzenli, yavaş hızda	AV disosiasyon
Otomatik junktional taşikardi*	Düzenli	AV disosiasyon

*Başlangıç konumu genellikle infranodaldır.

AV = atriyoventriküler.

SİNÜS TAŞIKARDİSİ

Sinüs taşikardisi (Şekil 58-14) hemen hemen her zaman anksiyete, egzersiz, anemi, hipotansiyon, hipoksemi, ateş, tirotoksikoz veya kalp yetmezliği gibi duygusal veya fiziksel strese fizyolojik bir yanıt olan bir aritmidir. Kalp hızında kademeli bir artış ve azalma ile karakterizedir ve nadiren dakikada 180 atımı aşar. Nadir durumlarda, minimum strese yanıt olarak gelişen ve normal yanıtın yavaşlayacağı zamanın ötesinde devam eden sinüs taşikardisi ile karakterize, uygunsuz sinüs taşikardisi adı verilen fizyolojik olmayan bir durum olabilir.

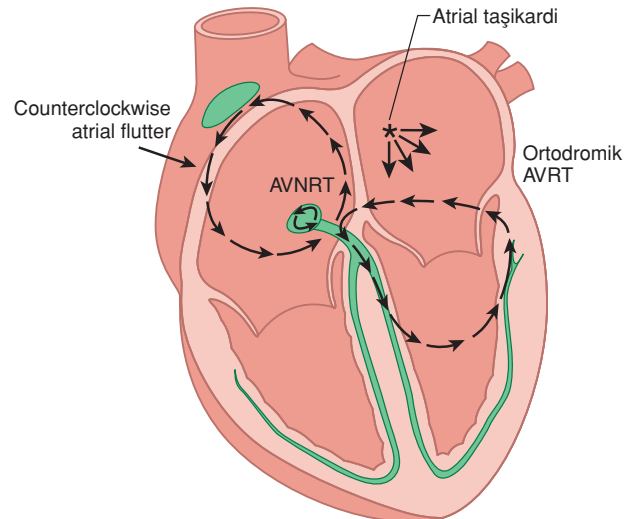
Sinüs nod re-entri, sinüs düğümünde re-entrinin neden olduğu nadir bir SVT şeklidir. Fizyolojik ST'nin aksine, aniden başlar, sıklıkla erken bir atriyal atımla tetiklenir ve aniden biter. P dalga morfolojisi sinüs ritmi ile aynıdır ve semptomlar için gerekirse β -blokerler tercih edilen tedavidir.

ATRİAL TAŞIKARDİ

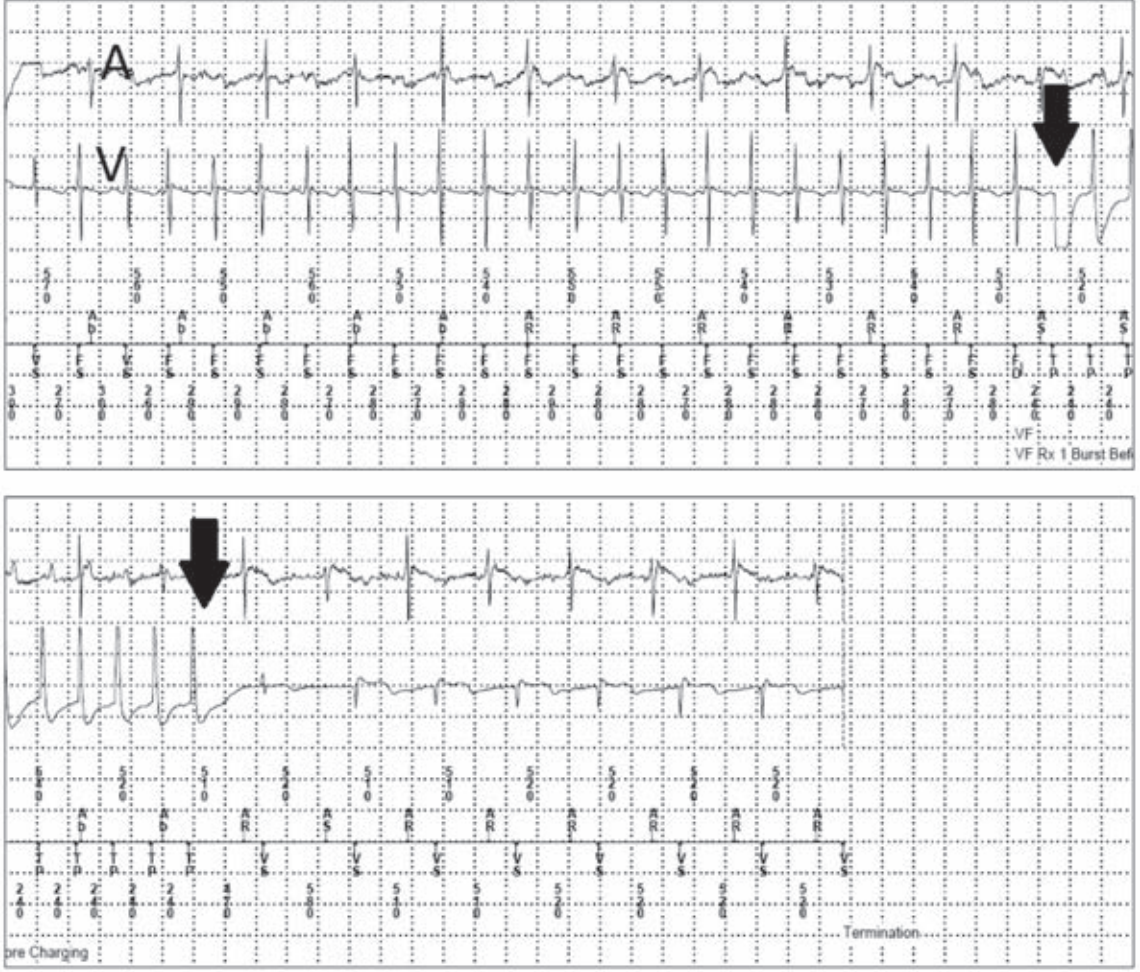
Atriyal taşikardi terimi, atriyumdaki fokal anatomik lokasyonlardan kaynaklanan ve sentrifugal patern ile yayılan bir grup SVT'yi ifade eder (Şekil 58-15). Bu konumlar arasında pulmoner venler, sağ atriyumdaki crista terminalis, triküspit veya mitral anulus, koroner sinüs, atriyal septum, sol atriyal apendiks, aortomitral continuity veya önceki kalp ameliyatından kalan skar dokusu bölgeleri bulunur. Genellikle dakikada 200 atımı nadiren aşan düzenli ritimler olan atriyal taşikardiler genç yaşta ortaya çıkabilir, ancak daha sık olarak yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkar. Atriyal taşikardilerde mekanizma re-entri, tetiklenmiş aktivite veya otomasiyeye bağlı olabilir. Atriyal taşikardinin bazı formları sürekli ve taşikardi ile ilişkili kardiyomi-yopatiye yatkınlık oluşturabilir (Bölüm 54). Atriyal taşikardinin diğer formları paroksizmaldir ve tedavi olmaksızın kendiliğinden geçebilir. Kalıcı olduğunda, atriyal taşikardiler ilaçlarla (kalsiyum kanalı veya β -blokerler veya diğer antiaritmik ilaçlar) tedavi edilebilir. Atriyal taşikardinin elektriksel haritalanması ve ablasyonu (Bölüm 60) oldukça etkilidir ve giderek artan bir şekilde birinci basamak tedavi olarak sunulmaktadır. Üç veya daha fazla P dalga morfolojisi ile karakterize atriyal taşikardinin benzersiz bir formu olan multifokal atriyal taşikardi (Şekil 58-16), dakikada atım hızı 100 atım veya daha fazla olduğunda dolaşan wandering atriyal pacemakerden ayrırt edilir.



ŞEKİL 58-14. 120 atım/dakikada sinüs taşikardisi.



ŞEKİL 58-15. Supraventriküler taşikardinin yaygın formlarının yeri ve mekanizmasının şeması. AVNRT = atriyoventriküler nodal reentran taşikardi; AVRT = atriyoventriküler re-entran taşikardi.



ŞEKİL 60-2. Ventriküler taşikardi (VT) için implante edilebilir kardiyoverter-defibrilatör tedavisinden intrakardiyak depolanan elektrogramlar (atriyal [A], ventriküler [V] ve işaret kanalları). Hızlı VT (270 msn) uygun şekilde saptanır ve 240 msn'de (oklar arasında) antitaşikardi pacing tedavisini başlatır, bu da bir şoka gerek kalmadan taşikardiye ağrısız bir şekilde başarıyla sonlandırır. VT sırasında VA disosiasyonu belirgindir.

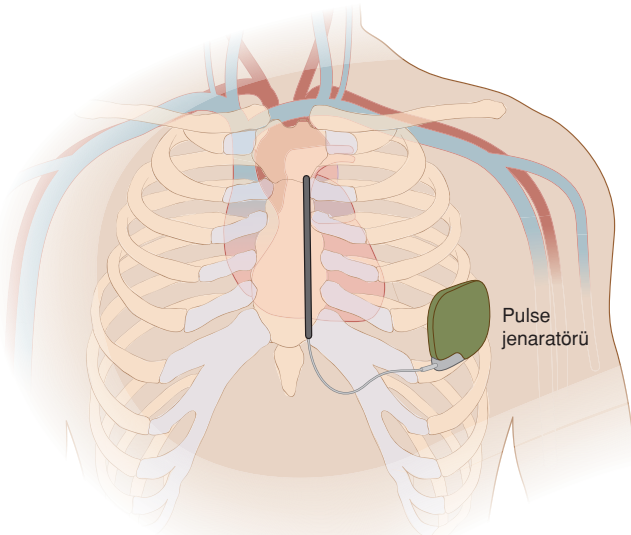
ritim ayırıcıları ve antitaşikardi pacingi dahil etmek, senkop riskini önemli ölçüde artırmadan, standart ICD programlamaya kıyasla uygunsuz cihaz şoklarını %50 ve mortaliteyi %30 azaltabilir. ICD'leri olan birçok sporcu, fiziksel yaralanma veya aritmiyi sonlandırmakta başarısız olmadan güçlü ve rekabetçi sporlara katılabilir.⁷

Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi

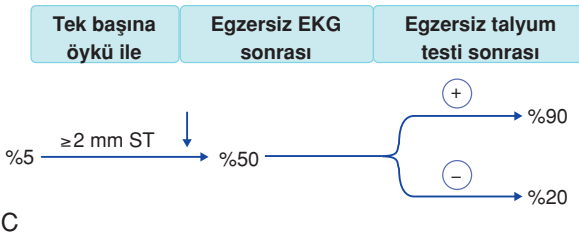
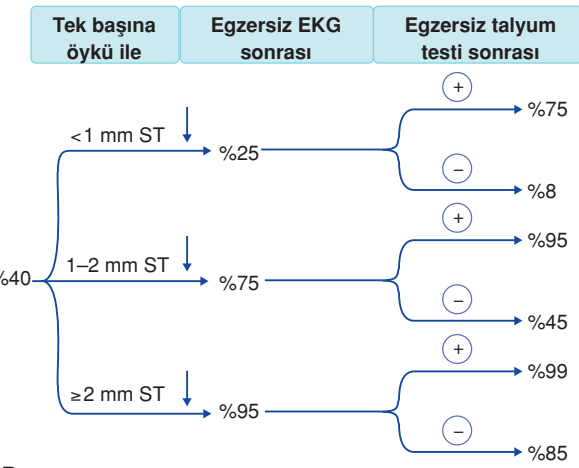
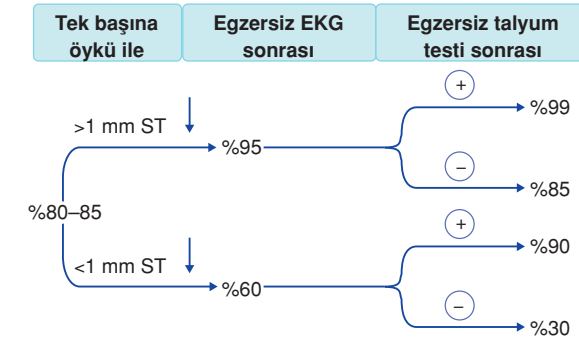
120 milisaniyeden daha uzun QRS süresi ile gösterilen anormal ve uzun süreli ventriküler aktivasyon, sıklıkla bozulmuş sistolik fonksiyon içeren sol ventrikülün zayıf koordineli, senkronize olmayan aktivasyonuna katkıda bulunur. Özellikle apekten yapılan sağ ventriküler pacing de gecikmiş bir aktivasyon sekansı ve bunun sonucu olarak interventriküler ve intraventriküler mekanik dissenkroniye yol açar. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT), -en yaygın olarak lateral sol ventrikülü hızlandırmak için bir elektrotun sağ ventriküle ve diğerinin koroner venöz sisteme transvenöz yerleştirilmesiyle- her iki ventrikülün senkronize pacingini (biventriküler pacing) gerektirir (Şekil 60-4).

CRT için Endikasyonlar

Sağ ventrikül septum ile sol ventrikül serbest duvarı arasındaki pacing zamanının optimizasyonu, daha senkron ventriküler kasılmayı teşvik eder ve ventriküler hacimlerde azalma, sistolik fonksiyonda iyileşme ve kalp yetmezliğinde klinik iyileşme ile birlikte "reverse remodelling" ile sonuçlanır (Bölüm 53). Sistolik fonksiyonu azalmış, QRS süresi 120 milisaniyeden uzun olan ve sınıf III veya ayakta sınıf IV kalp yetmezliği olan hastalarla ilgili klinik çalışmalarda⁸, kılavuza uygun tıbbi tedaviye CRT eklenmesi, hastaneye yatışlarda yaklaşık %30 azalma ve toplam mortalitede %24 ila 36 azalma ilişkilidir. Kalp yetmezliği semptomlarında ve yaşam kalitesinde fonksiyonel iyileşme



ŞEKİL 60-3. Pulse jenaratörünün şeması ve subkutan defibrilatör için elektrot konumu. (Bardy GH, Smith WM, Hood MA ve diğerlerinin izniyle. Tamamen subkutan implante edilebilir kardiyoverter-defibrilatör. *N Engl J Med.* 2010;363:36-44.)



ŞEKİL 62-4. Farklı hasta gruplarında koroner arter hastalığının yaklaşık olasılıkları. A, Tipik anjina pektoris olan bir hastada non-invaziv test öncesi ve sonrası koroner arter hastalığının yaklaşık olasılığı. Bu yüzdeler, elektrokardiyografi (EKG) ve egzersiz talyum testinin ardışık kullanımının, tipik anjina pektoris olan bir hastada koroner arter hastalığı olasılığını nasıl etkilediğini göstermektedir. B, Atipik anjina semptomları olan bir hastada non-invaziv test öncesi ve sonrasında koroner arter hastalığının yaklaşık olasılığı. C, Asemptomatik; ancak yaş itibarıyla koroner arter hastalığı riski olan hastada non-invaziv test öncesi ve sonrasında koroner arter hastalığının yaklaşık olasılığı. (Branch WB Jr, ed. *Office Practice of Medicine*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1994:45'den esinlenerek yeniden çizilmiştir)

Nükleer Kardiyak Görüntüleme

Eş zamanlı elektrokardiyografik testle birlikte tek-foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ile stres miyokardiyal görüntüleme (Bölüm 50) anormal istirahat EKG'si bulunan hastalarda ve LV hipertrofinin neden olduğu repolarizasyon anormallikleri bulunan hastalarda, sol dal bloğu bulunanlar ve dijital alanlar gibi ST segment yanıtları doğru olarak yorumlanamayan hastalarda koroner arter hastalığı tanısında özellikle yararlıdır. Koroner arter hastalığının (özellikle çoklu damar hastalığı) belirlenmesinde, hastalıklı damarların yerini gösterebilen ve korelasyon gösteren bölgesel perfüzyon bozukluklarının saptanmasında ve iskemik ve infarktlı miyokardiyumun büyüklüğü ve yaygınlığının tanımlanmasında duyarlılık ve spesifikliği tek başına egzersiz elektrokardiyografiden daha üstündür. Kademeli egzersiz ile sağlanacak ek tanıl ve prognostik bilgi nedeniyle koşu bandı testi bu türden fiziksel aktiviteyi gerçekleştirebilecek kapasiteye sahip hastalarda tercih edilir. Ancak, yeterli egzersizi yapamayan hastaların %40-50'sinde

TABLO 62-6

STABİL ANJİNA BULUNAN FARKLI HASTA TİPLERİNDE ÖNERİLEN NON-İNVAZİF TESTLER

Efor anjina, miks anjina, yürüme ile anjina, öncesinde miyokardiyal infarktüs olsun veya olmasın tokluk anjinası	Koşu bandı EKG test
Normal istirahat EKG	Egzersiz miyokardiyal perfüzyon sintigrafisi (²⁰¹ Tl, ^{99m} Tc-sestamibi) veya egzersiz ekokardiyografi
Anormal, yorumlanamaz istirahat EKG	Dipridamol, adenozin veya regadenozon miyokardiyal perfüzyon sintigrafisi, dobutamin stres ekokardiyografi
Egzersiz için uygun olmayan	
Normal veya sınırda anormal istirahat EKG ile birlikte atipik göğüs ağrısı veya tanıl olmayan stres EKG, özellikle kadınlarda	Egzersiz miyokardiyal perfüzyon sintigrafisi, egzersiz ekokardiyografi
Vasospastik anjina	Göğüs ağrısı sırasında EKG, STsegment ambulator EKG, egzersiz testi
Tipik anjinal dilate iskemik kardiomyopati veya aşırı durgun veya sersemlemiş miyokardın değerlendirilmesi için	Radyonüklid ventrikülografi ile bölgesel ve global ejeksiyon fraksiyonu veya iki-boyutlu ekokardiyografi, radyonüklid miyokardiyal perfüzyon sintigrafisi; seçilmiş hastalarda pozitron emisyon tomografisi ile akum ve metabolik çalışmalar
Sendrom X	Koşu bandı egzersiz stres EKG, pozitron emisyon tomografisi ile koroner kan akımı, Doppler prob
Bilinen şiddetli aortik stenoz veya stabil anjina ile birlikte hipertrofik kardiomyopati	Egzersiz stres testleri kontrendike; seçilmiş hastalarda dipridamol, adenozin veya regadenozon miyokardiyal perfüzyon sintigrafisi; koroner anjiyografi tercih edilir
Hafif aortik kapak hastalığı veya tipik efor anjinası ile birlikte hipertrofik kardiomyopati	İhtiyatlı koşu bandı miyokardiyal perfüzyon sintigrafisi; dipridamol, adenozin veya regadenozon miyokardiyal perfüzyon sintigrafisi

EKG = 12-lead electrocardiogram.

Braunwald E, Goldman L, eds. *Primary Care Cardiology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003'den modifiye edilmiştir.

dipridamol, adenozin veya regadenozon ile farmakolojik vazodilatör stres testi ile birlikte miyokardiyal perfüzyon görüntüleme tercih edilen non-invaziv test yaklaşımı olabilir.

Stres Ekokardiyografi (Bölüm 49)

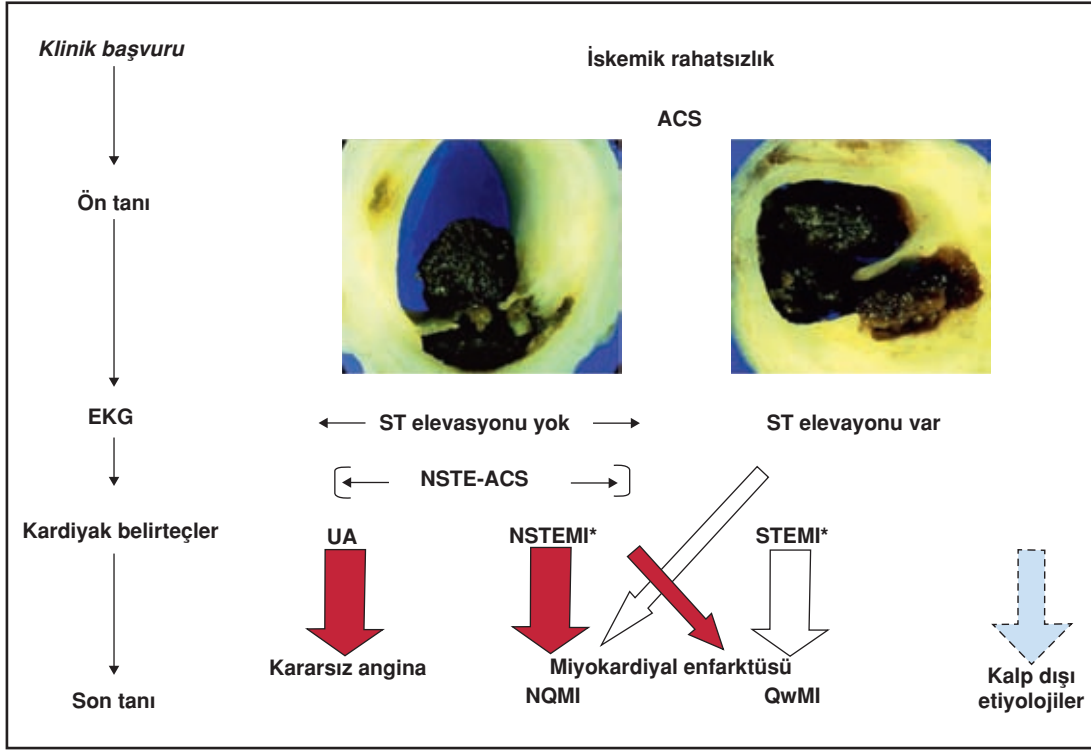
Egzersiz veya farmakolojik stresle birlikte iki-boyutlu stres ekokardiyografi yeni duvar hareket anormalliklerini belirleyerek bölgesel iskemiye saptayabilir (Bakınız. Şekil 49-7). Yapısal kalp hastalığı, odacık boyutları ve kapak fonksiyonları ile ilişkili ek klinik bilgi kolaylıkla elde edilebilir. Egzersiz ekokardiyografi, koroner arter hastalığının varlığını stres miyokardiyal perfüzyon görüntüleme ile elde edilene benzer bir doğrulukla saptayabilir ve iskemik miyokard segmentlerini lokalize etmek ve ölçmek için yararlıdır. Farmakolojik stres test, genellikle egzersizi gerçekleştiremeyen hastalarda ve egzersiz ile yeterli kalp hızlarına ulaşamayan hastalarda dobutamin ile gerçekleştirilir.

Stres Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme (Bölüm 50)

CMR ile farmakolojik stres perfüzyonu, birçok merkezde giderek daha fazla kullanılmaktadır ve şüpheli koroner arter hastalığına ek olarak yapısal kalp hastalığı varlığının saptanmasında ek tanıl beceri sağlar. Gadolinium kontrastlı CMR geçirilmiş Mİ skarının tanısında en doğru yöntemdir (Bakınız. Şekil 50-13).

Tanısal Koroner Anjiyografi

Non-invaziv tanısal testlerdeki sürekli gelişime karşın invaziv koroner anjiyografi (Bölüm 51) koroner arter hastalığının anatomik tanımı için altın



ŞEKİL 63-1. Akut koroner sendrom (AKS). Çeşitli AKS'li hastalardan semptomatik, morfolojik, elektrokardiyografik (EKG) ve serolojik bulgular. AKS'li hastalar sıklıkla göğüs ağrısından yakınırlar. Eğer etkilenen koroner arter, yeni oluşan trombüs ile tamamen tıkalıysa (sağda gösterildiği şekilde, hastanın EKG'sinde ST segment elevasyonu ortaya çıkar, kardiyak belirtiler takipte yükselir ve hasta ST segment elevasyonlu miyokard enfarktüsü (STEMI) tanısı alır. Bazı hastalarda, başlangıçta ST elevasyonu non-Q dalgalı miyokard enfarktüsüne yol açabilir. Eğer etkilenen koroner arter yeni oluşan trombüsle kısmen tıkalıysa (solda gösterildiği şekilde), hastanın EKG'sinde ST segment elevasyonu izlenmez. Eğer kardiyak belirtiler yükselmezse, hasta kararsız anjina (USA) tanısı alır. Kardiyak belirtiler hospitalizasyon süresince negatif kalır veya yükselmezse son tanı kararsız anjina olarak kalır. Eğer kardiyak belirtiler yükselirse, hasta ST elevasyonsuz MI (NSTEMI) tanısı alır. NSTEMI olarak gelen çoğu hastada NQMI gelişir ama az bir bölümünde Q dalgalı MI gelişir.

trombositten zengin trombüs sebebiyle oluşan subtotal koroner arter oklüzyonu, etkilenen arterde kan akımını bozar. Bu arter tarafından beslenen miyositlerde oksijen ihtiyacı ve sunumu arasındaki denge bozulur. Rüptüre plak bölgesinden, trombositten zengin trombüsün distal embolizasyonu kan akımındaki bozulmaya katkıda bulunur. Eğer ihtiyaç-sunum arasındaki denge-sizlik geçici olursa, etkilenen miyositlerde iskemi gelişir ancak ölmezler, çünkü iskemi süresi nekroz oluşturmak için yetersizdir. Hasta tipik olarak; istirahat sırasında ortaya çıkan kardiyak göğüs ağrısından yakınırlar ancak miyonekrozun serolojik bulguları olan troponin artışı veya CK-MB artışı yoktur, tanı kararsız anjina'dır. Tam tersi; ihtiyaç ve sunum arasındaki dengesizlik sürekliyse, iskemik miyositler ölmeye başlar ve enfarktüs gelişir. Hasta, tipik olarak istirahat sırasında ortaya çıkan kardiyak göğüs ağrısından yakınırlar ve miyonekrozun bulguları ST elevasyonsuz MI tanısını doğrular (Şekil 63-1).

KLİNİK BULGULAR

Semptomlar

NSTE-AKS'li hastalar, tipik olarak aralıklı veya tekrarlayıcı olabilen retros-ternal baskı, sıkıştırma ve ağırlıklı hissinden yakınırlar (Bölüm 45). Eğer ataklar aralıklı ve tekrarlayıcı ise, her atağın süresi birkaç dakikadan birkaç saate kadar değişiklik gösterebilir. Göğüs ağrısı, sol kola, boyuna, çeneye yayılabilir ve terleme, bulantı, karın ağrısı, dispne veya senkop eşik edebilir.

NSTE-AKS'nin sızlama, göğüste belirsiz rahatsızlık hissi, epigastrik ağrı, akut başlangıçlı hazımsızlık, açıklanamayan yorgunluk veya dispne gibi atipik klinikle başvuruları da nadir değildir. Bu atipik yakınmalar, sıklıkla daha gençlerde (25-40 yaş) ve daha yaşlılarda (>75 yaş), kadınlarda ve diyabetik, kronik böbrek yetmezliği ve demanslı hastalarda görülür.

Fizik Muayene

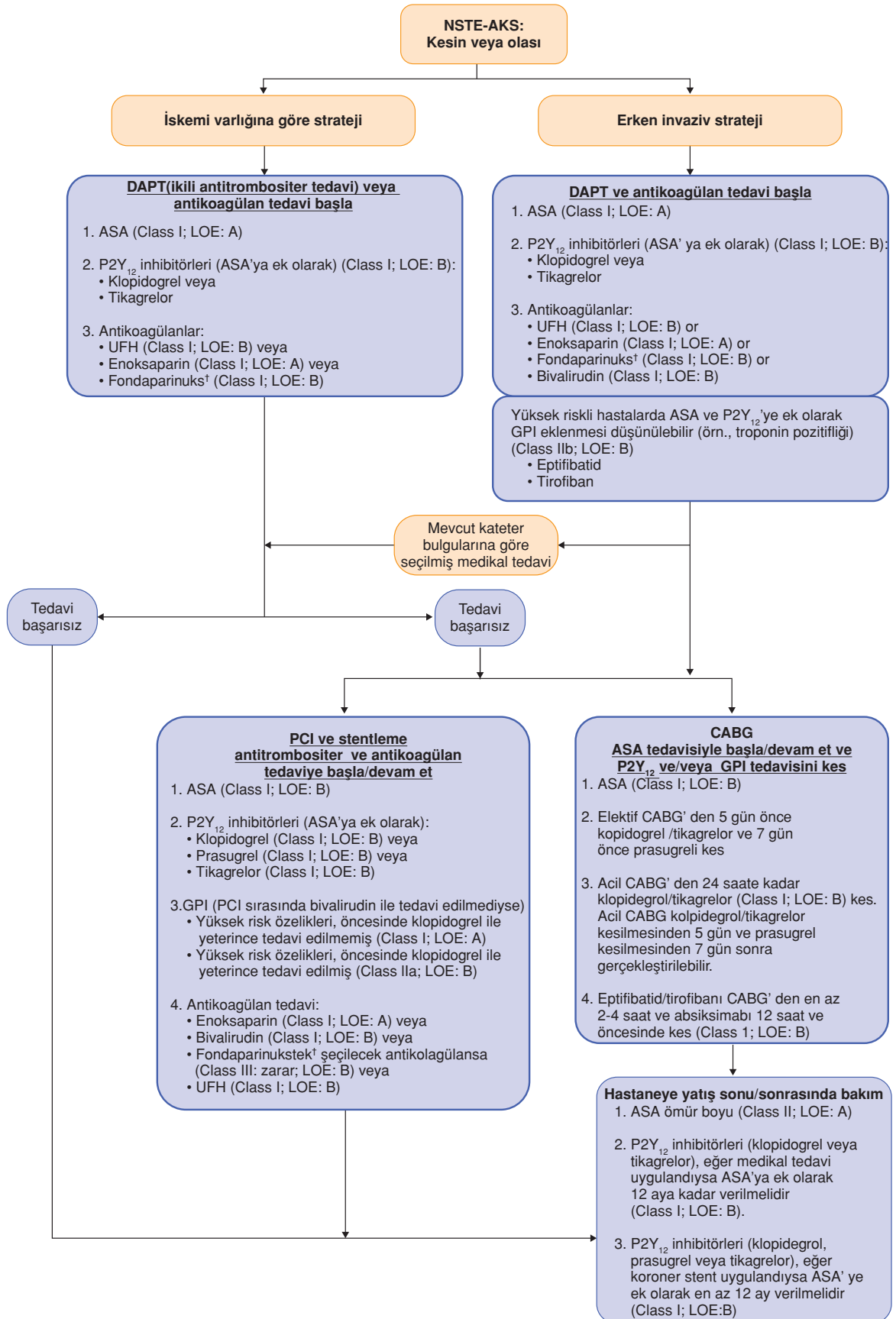
NSTE-AKS'li hastaların sıklıkla fizik muayeneleri doğaldır. Nadiren baziller ral veya venriküler gallo, hipotansiyon veya periferik hipoperfüzyon gibi sol ventrikül disfonksiyon bulguları (Bölüm 52) NSTE-AKS'ye eşlik edebilir veya hemen sonrasında ortaya çıkabilir. Fizik muayenenin önemli bir amacı da

hastanın semptomlarının non-kardiyak sebeplerini (örn.; kostakondrit, pnömotorax, pulmoner emboli, pnömoni) ve diğer kardiyak hastalıkları (örn.; aort diseksiyonu, perikardit, ciddi sistemik arteriyel hipertansiyon, aritmiler; Bölüm 45) dışlamaktır. Üst ve alt ekstremiteler arasındaki kan basıncı farkı, azalmış akciğer sesleri, sürtünme sesi, sternal palpasyon ile ağrı NSTE-AKS dışı sebepleri akla getirmelidir. Fizik muayenedeki yüksek tansiyon, taşikardi, solukluk, terleme veya tremor diğer bulgular, sırasıyla kontrolsüz hipertansiyon (Bölüm 70), aritmiler (Bölüm 58 ve 59), anemi (Bölüm 149) veya tiro-toksikoza (Bölüm 213) işaret eder.

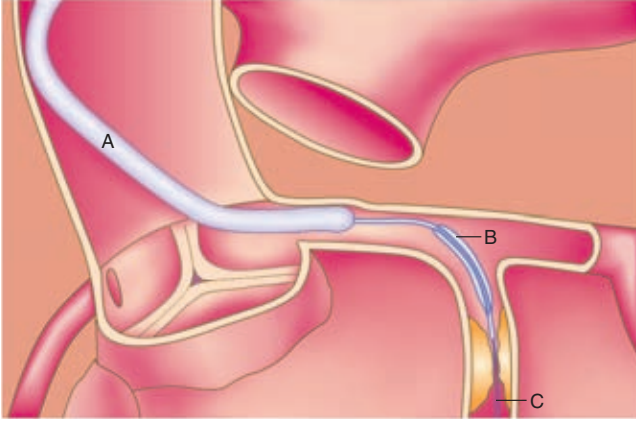
TANI

AKS şüphesi olan hasta hızlı bir şekilde değerlendirilmelidir; çünkü yerinde ve doğru tanı, uygun tedavinin zamanında başlamasını sağlayarak komplikasyonları azaltır. İlk değerlendirme, subjektif semptomların, miyokardiyal iskemi, MI veya diğer sebeplerden dolayı olup olmadığının belirlenmesine yönelik olmalıdır. AKS olasılığı; hikaye, fizik muayene ve elektrokardiyogram (EKG) ile öngörülebilir. Akut tabloda; ateroskleroz için geleneksel risk faktörlerinin varlığı veya yokluğu, hastada AKS olup olmadığının belirlenmesinde; hastanın semptomlarında, EKG bulgularından ve miyonekrozun serolojik bulgularından daha az önemlidir. Sonuç olarak bu uzun dönem risk faktörleri; hastanın AKS için değerlendirilmesini, hastaneye yatırılmasını veya tedavi edilmesini belirleyen ana faktörler değildir. İleri yaş, DM, ekstrakardiyak vasküler hastalık, sol kola, boyun ve çeneye yayılan göğüs ağrısı olan hastalarda miyokardiyal iskemi ve MI olma olasılığı yüksektir. Miyokardiyal iskemi de anjinal semptomlara, EKG bozuklukları (örn., Q dalgaları, multiple prekordiyal derivasyonda >1 mm ST segment depresyonu veya elevasyonu veya T dalga inversiyonu) veya troponin ve CK-MB serum konsantrasyonlarında artış eşlik eder.

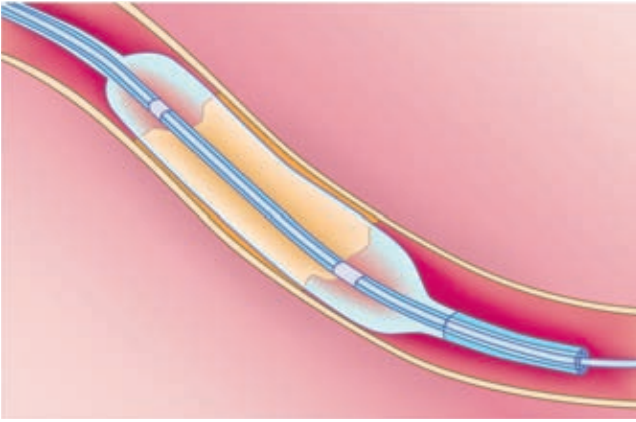
Bilinen koroner arter hastalığı olan bir hastada, tipik semptomların varlığında etiyolojide miyokardiyal iskemi ve MI düşünülmelidir, özellikle hasta semptomlarının önceki anjina atakıyla benzer olduğunu söylüyorsa. Bunun



ŞEKİL 63-3. ST elevasyonsuz akut koroner sendromlu (NSTE-AKS) hastaya yaklaşım. *Enoksaparin veya fondaparinux, fraksiyone olmayan heparine (UFH) tercih edilir. ASA = aspirin; CABG = koroner arter bypass grefti; D/C = devam etme; DAPT = ikili antiplatelet tedavisi; GP = glikoprotein; PCI = perkütan koroner girişim. (Based on Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e139-228.)



ŞEKİL 65-1. Koroner anjiyoplasti tekniğinin şematik görünümü. Koroner arterin (bu resimde sol ana arter) ağzına bir kılavuz kateter (A) yerleştirilir ve bir balon kateter (B) ince bir kılavuz tel (C) üzerinden lezyona doğru ilerletilir. Balonu şişirme stenotik bölgeyi genişletir. (Balm DS. Percutaneous balloon angioplasty and general coronary intervention. In: Balm DS, ed. *Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention*, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005'den modifiye edilmiştir)



ŞEKİL 65-2. Balon anjiyoplasti kateteri. Kateter iki lümenli oluşur, bir şişirme lümeni ve bir kılavuz tel lümeni. Balonun lateral kenarlarını gösteren iki radyopak işaret, balonun şişirmeden önce konumlandırılmasına yardımcı olur

karışımını taşımak içindir. Floroskopi altında, balon lezyon boyunca ortalanır ve 3 ile 20 atmosfer basınca kadar şişirilir. Balon şişirme, damarı gererek daralmış lümeni genişletir ve çoğu durumda, ateromun hastalıklı segmentle buluştuğu yerde plağın kenarlarında bir yırtılmaya (terapötik diseksiyon) neden olur. Yine kılavuz tel üzerinden hastalıklı bölüme geçirilen aterektomi kateterleri, plağı traş, öğütme, dilimleme veya emme mekanizmasıyla çıkarır. Koroner stentler, hastalıklı damara implante edilmeden önce söndürülmüş bir balon kateter üzerine kıvrılarak yerleştirilen metalik veya polimerik iskele cihazlarıdır. Balon şişirme sırasında, kollabe durumdaki stent, damar lümenini desteklemek için genişler. Balonlar ve aterektomi cihazları, hastalıklı arterler boyunca kaba da olsa yeterli bir kanal oluştururken, stentin destek yapısı lümeni hastalık öncesi boyutlarına yaklaştırabilir. Stent ile doku flepleri duvara "tutturulur" ve yeniden daralma "recoil" sınırlandırılır. Çoğu stentler, metalik iskeleti yüzey alanının sadece yaklaşık %20'sini oluşturacak şekilde tasarlanmıştır, böylece tromboz riskini azaltan endotelizasyona izin verir.¹

Plak, trombosit agregatları ve diğer "debrislerin" distal embolizasyonunu sınırlamak için bir koroner damar içinde hedef lezyonun ötesinde yerleştirilen filtreler, safen ven greftleri gibi gevrek bir endotel içeren damarlarda iskemik komplikasyonları daha da azaltabilir. Geçici bir iskele "scaffold" ve daha sonra biyolojik olarak parçalanma (genellikle birkaç yıldan fazla) sağlayan polimerlerden veya metallerden oluşan stentler, halihazırda yoğun klinik çalışma altındadır.

PKG prosedürü sırasında, girişimsel kardiyolog, kılavuz katetere rast rast madde enjekte ederek hedef damarı floroskopik olarak değerlendirebilir (Şekil 65-3). Koroner arter başarılı bir şekilde açıldığında, tüm kateterler geri çekilir ve arteriyel girişim yeri mekanik basınç, emilebilir bir tıkaç veya uzak dikiş cihazı ile kapatılır. Komorbide olmayan hastalar 3 ile 6 saat içinde ayağa kalkar. Hastaneden taburculuk genellikle 3 ile 6 saat sonra veya işlemden sonraki sabah, arteriyel erişim bölgesi, kardiyak biyobelirteçler ve elektrokardiyogram stabilitesi doğrulandıktan sonra gerçekleşir.

Perkütan Koroner Girişim İçin Hasta Seçimi

PKG gerçekleştirmeye yönelik herhangi bir karar, lezyonun prosedür için teknik uygunluğunu değerlendirmek için deneyimli bir girişimsel kardiyolog tarafından koroner anjiyogramın gözden geçirilmesini (Bölüm 51) içermelidir. Hastalık koroner arter lümenini en az %60 oranında daraltmalı ve damarın maruz kaldığı miyokardın miktarı önemsiz olmamalıdır. Maksimum hiperemi sırasında (genellikle intravenöz adenosin tarafından indüklenen) fraksiyonel akım rezervi (FFR) olarak adlandırılan darlık boyunca ölçülen basınç düşüşü, hemodinamik ciddiyeti yansıtır. Yüzde %20'den fazla basınç düşüşü (FFR <0,80'e karşılık gelir), hastanın PKG'den klinik fayda göreceğini öngörür.^{[1][2]} Daha uzun lezyon uzunluğu, damar tortiyozitesi, kalsifikasyon veya trombüs varlığı ile karakterize lezyonları olan hastalar PKG ile tedavi edilebilir, ancak bu durumlar artan risk ile ilişkilidir. Her bir hasta için, PKG'nin faydaları prosedürel riske ağır basmalıdır. Artan risk taşıyan hasta özellikleri arasında ileri yaş (yani >75 yaş), diyabet, sıklıkla kadınlarda görülen daha küçük damarlar, daha önce geçirilmiş Mİ, sol ventrikül fonksiyonunda önemli bozukluk ve böbrek yetmezliği yer alır.

Prosedürel Başarı ve Komplikasyonlar

Uygun şekilde seçilmiş hastalarda modern tekniklerin kullanılmasıyla, çoğu PKG prosedürü %95'in üzerinde başarı oranına sahiptir. Tek istisna, girişimsel kardiyoloğun tıkanıklık boyunca kılavuz teli geçebilme olasılığının yalnızca yaklaşık %60 ile %90 olduğu ve operatörün uzmanlığına ve tecrübesine göre önemli ölçüde değiştiği kronik total oklüzyondur (lümende %100 tıkanma). Koroner stentlerin ve yardımcı antiplatelet ajanların kullanımının artmasıyla koroner arter kapanması ile nadiren karşılaşmaktadır. PKG uygun şekilde seçilmiş hastalarda deneyimli bir girişimsel kardiyolog tarafından uygulandığında, hastane içi ölüm riski %1'den azdır; Mİ (genellikle küçük, ST segment yükselmesi Mİ) riski yaklaşık %5'tir, öncelikli veya acil CABG cerrahisine duyulan ihtiyaç %1'den az, inme riski %0,1'den az, koroner perforasyon riski %1'den az ve arteriyel giriş yerinde morbidite (yani hematoma, psödoanevrizma veya arteriyovenöz fistül) hastaların %5'inden daha azında görülür. Bu düşük komplikasyon oranlarının bir sonucu olarak, yerinde ameliyat imkanı olmadan PKG, daha yüksek ölüm oranı veya acil CABG ameliyatı oranı ile ilişkili değildir.

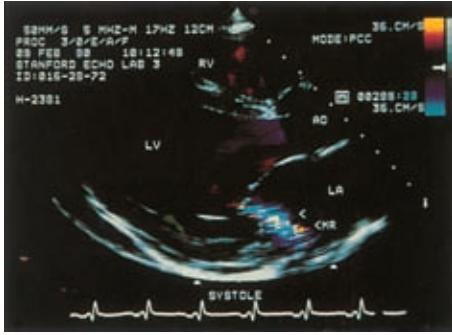
Restenoz ve Tromboz

Restenoz, genellikle iki mekanizmadan birinden kaynaklanan, bir PKG prosedüründen sonra bir arterin yeniden daralmasıdır.² İlk mekanizma olan olumsuz yeniden şekillenme ve elastik yeniden daralma "recoil", damar lümeninin adventisyal daralması ve büzülmesinin neden olduğu mekanik yeniden daralmadır. İkinci mekanizma olan neointimal hiperplazi; balonlar, stentler veya aterektomi cihazlarının neden olduğu hasara yanıt olarak düz kas hücreleri ve matriks proliferasyonundan kaynaklanır. Restenoz, stentsiz balon anjiyoplasti sonrası PKG hastalarının %10 ile %50'sinde genellikle işlemden sonraki ilk 6 ay içinde meydana gelir. Lümen içinde yarı sert bir iskele sağlayan ve istenmeyen yeniden şekillenme ve elastik recoil'in neden olduğu mekanik yeniden daralmayı ortadan kaldırarak restenozu azaltan çıplak metal koroner stentler, tek başına balon anjiyoplasti ile karşılaştırıldığında restenozu yaklaşık üçte bir oranında azaltır.

Çıplak metal stentler, restenozun mekanik komponentini ortadan kaldırmasına rağmen, proliferatif komponenti artırır. Düz kas hücresi bölünmesi ve matriks oluşumu, damar lümenini yeniden daraltmak için stent straları arasında migrate olabilir. Antiproliferatif ilaçlar (örn. Sirolimus, everolimus, zotarolimus ve paklitaksel) içeren ve salgılayan ilaç salınımlı stentler erken tekrarlayan PKG ihtiyacını %5'in altına düşürür.^[3]

Stentleme ile İlgili Seçenekler

Modern ilaç salınımlı stentlerin hem restenoz hem de trombotik komplikasyon oranları düşüktür, bu nedenle çıplak metal stentler artık nadiren kullanılmaktadır.^[4] Bununla birlikte, ilaç salınımlı stent uygulanan hastalar, stent stabil bir hastaya implante edilmişse minimum 3 ile 6 ay ve akut koroner sendrom (kararsız anjina veya miyokard infarktüsü) nedeniyle stent



ŞEKİL 66-6. Mitral yetmezliğin, görüntünün bir kısmının üstüne gelmiş Doppler akım haritalama ile birlikte ilk boyutlu ekokardiyografi. Renkli bilgi, gö rüntüleme düzleminin, üçgen düzlemin apeksinden görüntü düzleminin tabanından 2 küçük oka doğru uzanan kısmında temsil edilir. Mitral yetmezlik (MR) gösterilmiştir (açık oklar) ve sistol sırasında mitral kapak yaprakçıklarından sol atriyumun (LA) poste rior kısmına doğru uzanır. Mitral yetmezlik sinyalinin simgeleyen mozaik renkler, yük sek hızlı türbülans akım için tipiktir. Daha düşük yoğunluklu turuncu-kahverengi sinyal, gö-ğüs duvarı üzerinde alıcandan uzaklaşan akımı temsil eder ve mavi gölgeler de, sol vent-rikül çıkım yolundaki, alıcıya doğru hareket eden kanı temsil eder. AO=aorta; LV=sol ventrikül; RV=sağ ventrikül.

bir korelasyon var gibi görünse de bu korelasyon klinik kararların verilmesinde kullanılmak için çok zayıftır, çünkü kardiyak debi düşük olduğunda üfürüm yumuşak olabilir. Aort darlığının aksine üfürümün şiddeti R-R aralığı ile değişmez. Akut mitral yetersizliğinde geniş "v" dalgasının varlığı, sol atriyum ve SV basınçlarının hızla eşitlenmesini sağlayarak itici gradiyenti düşürür ve üfürümü kısaltabilir. Pulmoner hipertansiyon gelişebilir, bunun sonucu olarak sağ taraflı belirtiler oluşur. Bunların arasında; RV lifti, P₂ şiddetlenmesi ve eğer RV disfonksiyonu gelişirse sağ kalp yetersizliği belirtileri bulunur.

TANI

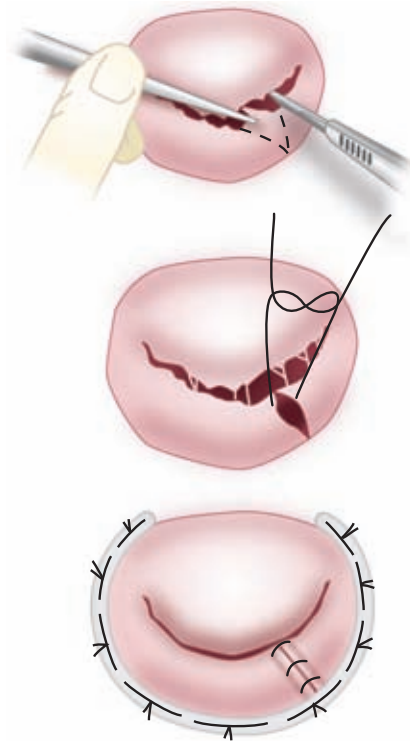
EKG’de çoğunlukla SV hipertrofisi ve sol atriyum anormallikleri görülür. Göğüs radyografisi genelde kardiyomegaliyi gösterir. Kardiyomegalinin yokluğu; mitral yetersizliğinin hafif olduğunu ya da kardiyak dilatasyonun oluşmasına izin verecek ölçüde kronik olmadığını göstergesidir.

Ekokardiyografi, sol atriyum ve SV genişlemesinin derecesini gösterir (Bölüm 49). Mitral kapak ultrasonografik olarak mükemmel görüntülenebilir ve geri akıma neden olabilecek kapak anomalilerine dair ipuçları elde edilebilir. Bazı hastalarda üç boyutlu ekokardiyografi kapagın cerrahi onarımında kullanılabilecek patoanatomik bilgi verebilir. Kapagın renkli Doppler incelemesi (Şekil 66-6) mitral kaçagın ciddiyetinin tespitinde kullanılabilir ancak bu yöntem akımın kendisinden çok akım hızını göstereceğinden yorumlanmasında hata payı olabilir. Doppler tekniği mitral yetersizliğini dışlamak ve hafif-ağır hastalık ayırımında kullanmak için mükemmel bir yöntemdir. Geriye akımın miktarını daha kesin gösteren yeni teknikler bulunmakta birlikte kullanımları yaygın değildir. Standart renkli akım Doppler yöntemi mitral geri akım miktarının kesin tespiti ve lezyonun şiddetinin nihai SV disfonksiyonuna yol açmaya yeterli olup olmadığının belirlenmesi için yeterli olmayabilir. Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (CMRG) (Bölüm 50) yetersizliğin ciddiyetini daha net olarak belirleyebilir. Mitral yetersizliğinin derecesi hakkında şüphe varsa veya cerrahi tedavi düşünülüyorsa, kardiyak kateterizasyon lezyonun ciddiyetinin tayininde yararlı olur (Bölüm 51). Kırk yaşın üzerinde olanlar ile koroner hastalık düşündüren semptomu olanlarda, koroner anjiyografi incelemelere eklenmelidir (Bölüm 62).

TEDAVİ VE PROGNOZ

Ağır Akut Mitral Yetersizliği

Ağır akut mitral yetersizliğinde hastada kalp yetersizliği, hatta şok bulguları vardır. Medikal tedavinin amacı; geriyke kaçan volümü azaltarak ileriye doğru akımı artırıp kardiyak debiyi arttırmaktır (Bölüm 53)10. Arteriyel vazodilatörler, akıma olan sistemik direnci düşürürler ve nispeten aort akımını artırırlar. Eş zamanlı olarak mitral yetmezliğin ve sol atriyal hipertansiyonun miktarını azaltırlar. Fakat hipotansiyon varsa, nitroprussid gibi vazodilatörler, kan basıncını daha da düşüreceğinden kullanılmazlar. Böyle durumlarda aort kapakçı



ŞEKİL 66-7. Mitral kapak onarımının aşamaları. (Cleveland Clinic'ten modifiye edilmiştir. Mitral kapak onarımı. <http://my.clevelandclinic.org/heart/disorders/valve/mvrepair.aspx>.)

sağlamsa intraaortik balon pompası tercih edilir (Bölüm 99). İntraaortik balon pompası sistemik diastolik basıncı yükseltir, ventriküler ard yükü azaltarak ileriye doğru olan kalp debisini artırır.

Kronik Semptomatik Mitral Yetersizliği

Semptomatik mitral yetersizliği olan hastalarda, anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri (mesela 20 mg/gün lizinopril) SV volümünü azaltır ve inoperable kabul edilen hastalarda semptomları iyileştirir, diğer hastalarda sonlanımı değiştirmez. Gözlemsel çalışmalar beta-blokerlerin de bu tür hastalarda fayda sağlayabileceğini göstermektedir. Ancak semptomatik hastalarda medikal tedavi yerine mitral kapak cerrahisi tercih edilir. Atrial fibrilasyon varsa antikoagülasyon endikedir.

Kronik Asemptomatik Mitral Yetersizliği

Mitral yetmezliği olan hastalarda vazodilatörlerin SV hacmini azaltmada veya normal egzersiz toleransını iyileştirmede oldukça az etkisi vardır. Bu durum büyük olasılıkla, kronik asemptomatik mitral yetmezlikte ard-yükün genellikle artmamasından kaynaklanmaktadır. Semptomlar ortaya çıkmadan ard yük azaltılmasına başlamak için kesin bir endikasyon yoktur; çünkü bu konuyla ilgili büyük randomize kontrollü çalışmalar yürütülmemiştir. Daha küçük çalışmalarda ise genel olarak bu tedavilerden net bir fayda sağlanamıştır.

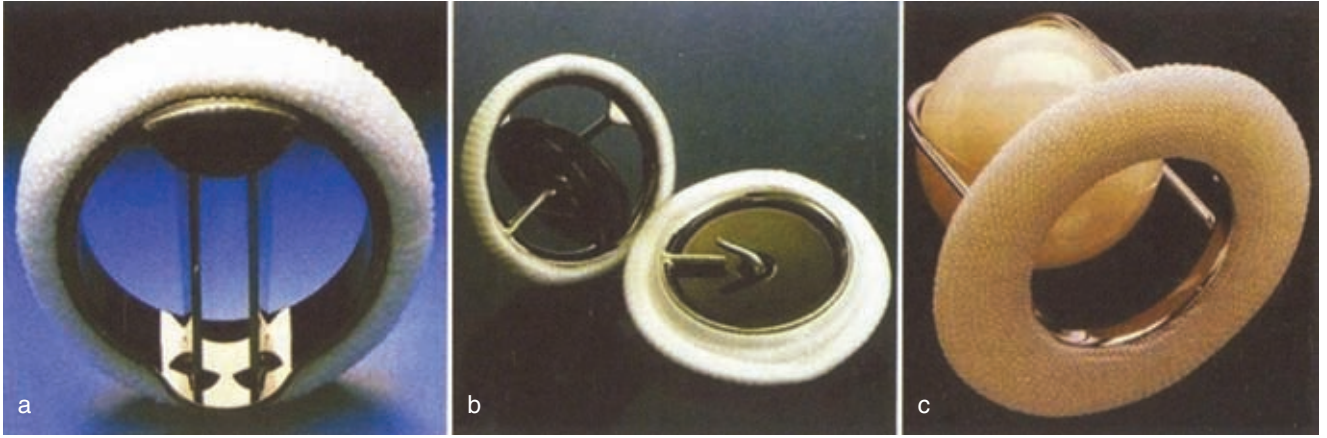
Cerrahi Tedavi

Mitral kapak cerrahisinin zamanı planlanırken, operasyon ve protezin riskleri ile cerrahi ertelendiğinde ortaya çıkabilecek irreversibl SV disfonksiyonunun riskleri tartışılmalıdır. Diğer birçok kapak hastalığında cerrahi yönetimle genellikle protez kapak yerleştirilmesini gerektiren, mitral kapak düzensizliğinde hastanın kendi kapağı tamir edilebilir. Kapağın korunması protezin risklerini ortadan kaldıracağı için, mitral kapak tamiri olasılığı hasta ve doktoru erken operasyona yönlendirmelidir.

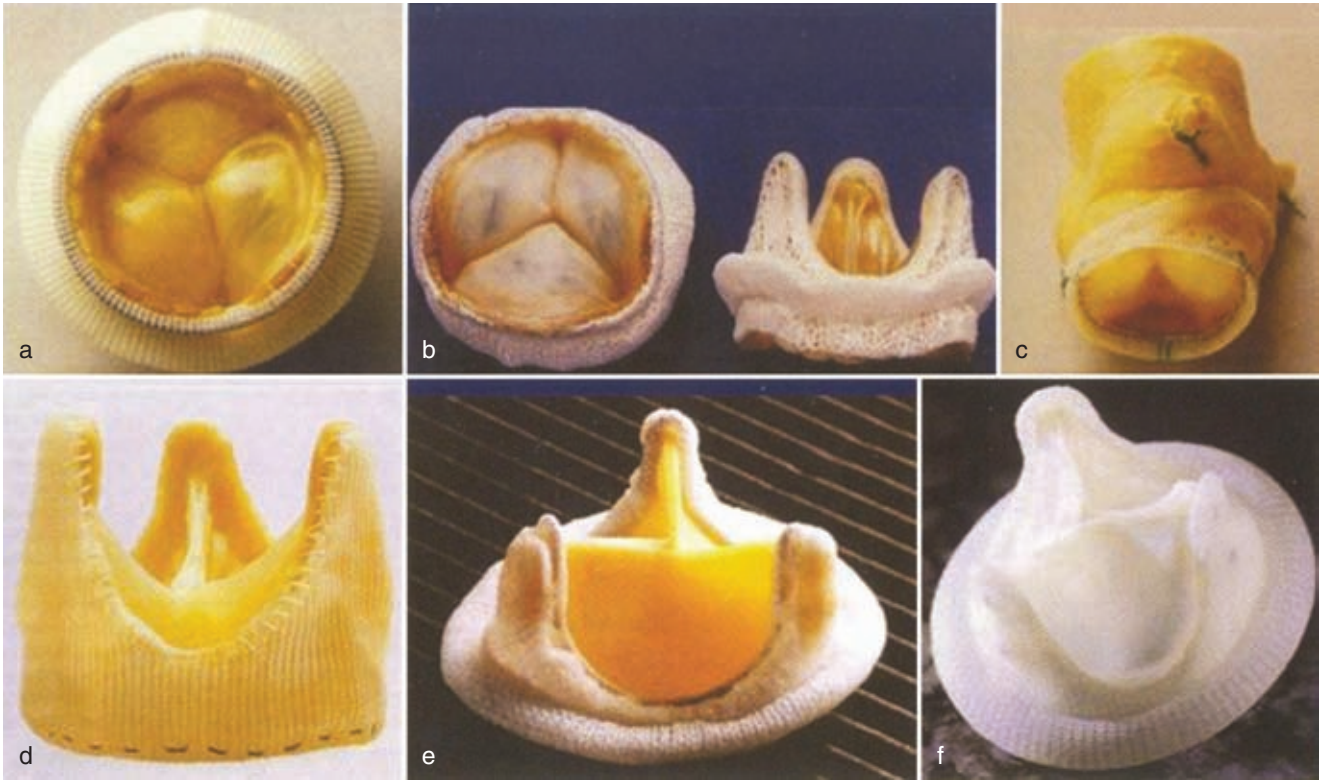
Mitral Kapak Cerrahisinin Tipleri

Mitral Kapak Onarmi

Yapılabiliyorsa mitral kapak onarımı tercih edilen operasyon şeklidir¹¹ (Şekil 66-7). Onarım kapak yeterliliğini yeniden sağlarken, mitral aparatın fonksiyonel faydalarını korur ve protez yerleştirilmesini önler. Onarım en rahat posterior korda rüptürlerinde uygulanabilir; anterior maruziyet ve romatizmal vakalarda onarım daha zordur. Günümüzde, mitral kapak cerrahileri içerisinde kapak onarımlarının yüzdesi, farklı hastanelerde, mitral kapak 90-95 arasında değişmektedir. toplamda Amerika Birleşik Devletleri'nde ortalama %70 dolaylıdır.



A



B

ŞEKİL 66-9. A, Yaygın kullanılan mekanik kapaklar **a**, Bileaflet ,St. Jude Medical kapak; **b**, Medtronic-Hall tilting disc kapak; **c**, Starr-Edwards ball cage kapak (artık üretilmiyor, ama hala kullanılıyor). (Antunes MJ, Burke AP, Carabello B. Valvular heart disease. In: Braunwald E, Rahimtoola SH, eds. *Essential Atlas of Heart Diseases*. 3rd ed. Philadelphia: Current Medicine Group; 2005:296-297). B, Yaygın biyoprotezler: **a**, Hancock modifiye orifisi stentli valv; **b**, Carpentier-Edwards stentli domuz valv; **c**, Medtronic serbest sitil stentsiz valv; **d**, St. Jude Medical Toronto SPV stentsiz kapak; **e**, Carpentier-Edwards perikardiyal kapak **f**, Olog perikardiyal kapak (Grunkemeier GL, Rahimtoola SH, Starr A. Prosthetic heart valves. In: Rahimtoola SH, ed. *Valvular Heart Disease*. Philadelphia: Current Medicine Group; 1997:13.9-13.11'den elde edilmiştir)

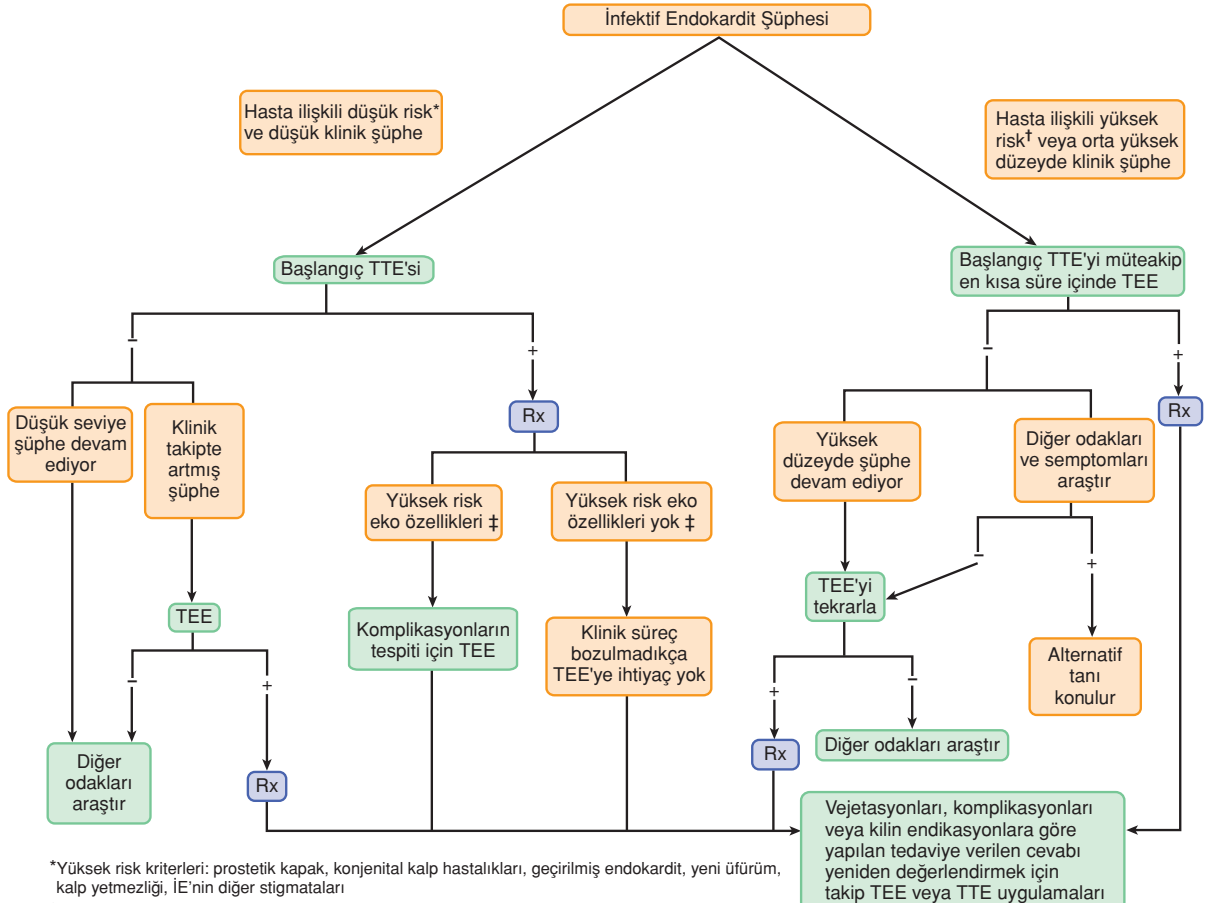
Sınıf A Sınıfı Kaynaklar

- A1. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*. 2016;374:1609-1620.
- A2. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*. 2017;376:1321-1331.
- A3. Lazkani M, Singh N, Howe C, et al. An updated meta-analysis of TAVR in patients at intermediate risk for SAVR. *Cardiovasc Revasc Med*. 2019;20:57-69.
- A4. Wang Y, Zhou Y, Zhang L, et al. Midterm outcome of transcatheter versus surgical aortic valve replacement in low to intermediate risk patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiol*. 2018;71:534-539.
- A5. Michler RE, Smith PK, Parides MK, et al. Two-year outcomes of surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2016;374:1932-1941.
- A6. Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelijs AC, et al. Two-year outcomes of surgical treatment of severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2016;374:344-353.

- A7. Virk SA, Tian DH, Sriravindrarajah A, et al. Mitral valve surgery and coronary artery bypass grafting for moderate-to-severe ischemic mitral regurgitation: meta-analysis of clinical and echocardiographic outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154:127-136.
- A8. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2018;379:2297-2306.
- A9. Feldman T, Kar S, Elmariah S, et al. Randomized comparison of percutaneous repair and surgery for mitral regurgitation: 5-year results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2844-2854.
- A10. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;379:2307-2318.

SEÇİLMİŞ KAYNAKLAR

Seçilmiş Kaynaklar için lütfen şu adresten "Expert Consult" sitesini ziyaret edin: <https://expertconsult.inkling.com>.



*Yüksek risk kriterleri: prostetik kapak, konjenital kalp hastalıkları, geçirilmiş endokardit, yeni üfürüm, kalp yetmezliği, IE'nin diğer stigmataları

†Yüksek riske işaret eden ekokardiyografik özellikler; büyük, hareketli vejetasyonlar, valvüler yetmezlik, perivalvüler ekstansiyonu veya sekonder ventrikül disfonksiyonunu düşündürülen bulgular.

ŞEKİL 67-3. İE şüphesi olan hastalarda ekokardiyografinin tanısal kullanımı için algoritma. TTE = transtorasik ekokardiyografi; TEE = transözofageal ekokardiyografi; (Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132:1435-1486.)

endokarditi dışlamak için yeterli değildir (Şekil 67-3). Bazı özel durumlarda TTE ya da TEE'den hangisi ile başlanması gerektiği zorunluluğa tabii tutulmuştur. TEE, özofageal probdan daha iyi görüntü alınan aort kökü ve bazal septal duvar gibi enfeksiyonun perivalvüler yayılım gösterdiği alanları non invaziv olarak değerlendirmede kullanılır. Bu sebepten dolayı yeni ortaya çıkan ileti defekti ya da persiste eden ateş varlığında olası perivalvüler yayılımı göstermek için TEE ile araştırmaya başlanmalıdır. Benzer şekilde protez kapakları değerlendirmede TEE'nin yüksek hassasiyetinden dolayı prostetik vejetasyon ya da ring apselerini araştırmak için de bu şekilde başlanmalıdır. Ancak intrakardiyak cihazları olan hastaların %5-10'unda elektrot üzerine spesifik değildir. Son olarak da vasküler kateter kaynaklı *S. aureus* bakteriyemiden kaynaklı doğal kapak enfektif endokarditinde kısa süreli tedavi için TEE, klinik parametrelerle (bakteriyemide hızlı iyileşme) beraber değerlendirildiğinde karar verici olabilir. 10 mm'den büyük vejetasyon emboli sıklığı ve mortalite riskinin önemli bir göstergesidir.⁶

Negatif TEE %95 oranında negatif prediktif değere sahiptir. Bununla birlikte klinik olarak endokardit şüphesi yüksekse ve ilk TEE negatifse 3-5 gün içinde tekrar edilen TEE tanyu ortaya çıkarabilir. Eğer TEE yapmak mümkün değilse, teknik sıkıntılar mevcutsa ya da hasta için fazla invaziv olduğu düşünülüyorsa TTE ile başlanabilir.

TEDAVİ

Rx

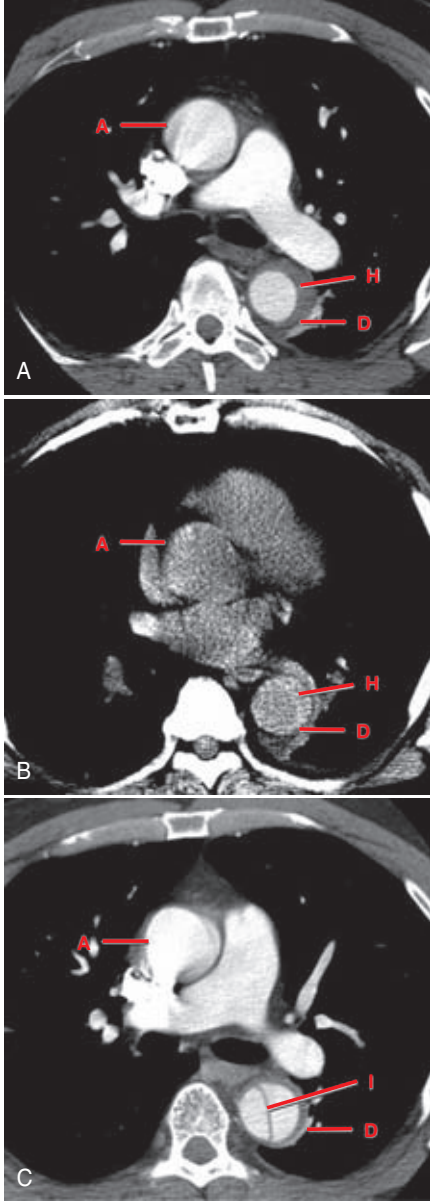
İnfektif endokardit için uygun antibiyotik tedavisi, (Tablo 67-6) sorumlu organizmanın kültürlerden izole edilmesinin rehberliğinde yapılır.⁷⁻⁹ Bununla birlikte sıklıkla kültür sonuçlarını beklenmeden uygun ampirik antibiyotik

tedavisi başlanır. İnfektif endokardit şüphesiyle kabul edilen hastaların hepsine ampirik antibiyotik başlanmasına gerek olmayabilir. Klinik olarak stabil, subakut safhada müracaat eden ve kalp yetmezliği ya da diğer organlara ait komplikasyonları olmayan hastalar, seri kan kültürleri alınarak antibiyotik tedavisi verilmeksizin yakından izlenebilirler. Benzer şekilde hastaneye başvurmadan önce antibiyotik kullanan ve kan kültürü alınmamış, klinik olarak stabil hastalarda antibiyotik tedavisi kandan örneklemeye alma amacıyla kesilebilir, mümkün olan en uzun süre sonra kan kültürleri alınır. Bunun tersine; kliniği kötü akut hastalar, enfektif endokardit komplikasyonunun varlığı ve endokardit için yüksek riskli hastalarda kültür sonuçlarını beklerken uygun ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Endokardit takip ekibinin parçası olan enfeksiyon hastalıkları uzmanı tanısal değerlendirmeye rehberlik etmede ve uygun bir ampirik antibiyotik rejimini tasarlamada kritik öneme sahiptir.

Doğal kapak endokarditi şüphesi varlığında, nafsilin (veya oksasilin)-penisilin-gentamisin ya da vankomisin-gentamisin rejimlerinden herhangi bir tanesi ampirik tedavi rejimi olarak seçilebilir (Tablo 67-7). Nafsilin-penisilin-gentamisin kombinasyonu doğal kapak endokarditli (özellikle streptokok, stafilokok, enterokok ve HACEK grubuna bağlı organizmalarla oluşan) bir çok vakada yeterli olur. MRSA etken olarak düşünülüyorsa, damardan ilaç kullanımı varsa, sağlık hizmeti alma öyküsü ve daha önce benzer enfeksiyonu geçirme öyküsü mevcutsa vankomisin-gentamisin kombinasyonu ampirik olarak başlanmalıdır. Bu rejim ciddi penisilin alerjisi olan hastalarda da kullanılabilir. Protez kapak endokarditi şüphesi varlığında *S. aureus* (Metisiline dirençliler de dahil), koagülaz negatif stafilokok ve gram negatif mikroorganizmaları kapsayacak şekilde vankomisin, gentamisin ve rifampisin ampirik olarak başlanmalıdır.

Spesifik Organizmaların Tedavisi

Organizma kesin olarak tanımlandıktan sonra antibiyotik tedavisi uygun biçimde daraltılmalıdır. Sık görülen mikroorganizmalar için standart rejimler geliştirilmiş ve onaylanmıştır (Tablo 67-6). Yaygın görülmeyen organizmaların



ŞEKİL 69-6. Intramural aortik hematom. Pulmoner arter seviyesinde göğsün kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) taraması, inen torasik aortada (D) intramural hematoma (H) göstermektedir. Hematom, aortik lümen içindeki kontrastın geçişi olmadan aort duvarının hilal şeklinde kalınlaşması olarak görünür. Çıkan torasik aort (A) etkilenmemiştir. B, Hematomun yoğunluğu aort lümenindeki kandan daha fazla olduğu için intramural hematomun aort duvarının parlak bir hilal kalınlaşması olarak görüldüğü kontrastı tutmamış bir BT taramasından alınan görüntü. C, izlem için 1 hafta sonra çekilen kontrastlı BT taramasından alınan görüntüde intramural hematomun intimal flep (I) ile klasik bir aort diseksiyonuna dönüştüğü ve açık bir sahte lümen içinde belirgin bir kontrastın ortaya çıktığı görülmektedir (Eric M. Isselbacher, MD'nin izniyle).

PROGNOZ

Tedavi edilmemiş A tipi diseksiyondan kaynaklanan akut ölüm oranı saatte yaklaşık %1'dir ve her iki tipteki diseksiyondan ölümlerin çoğu semptomların başlamasından sonraki 7 gün içinde meydana gelir. Hastalar ilk 2 yıl içerisinde en yüksek komplikasyon riskine sahiptir, ancak ilk hastaneye kaldırıldıktan sonra hayatta kalan hastalar, tıbbi olarak veya cerrahi olarak tedavi edilip edilmediklerine bakılmaksızın, genellikle daha sonra iyi durumdadırlar. Sürekli kan basıncı kontrolü, aort yetmezliği, tekrarlayan diseksiyon, anevrizma oluşumu ve anevrizma rüptürü gibi uzun vadeli komplikasyon riskini azaltabilir. Bazen ilerleyici aort genişlemesi tipik olarak semptomsuz gerçekleşir, dolayısıyla ilaç tedavisi ile izlenen hastalar, anatomilerinin stabil

olması koşuluyla, ilk 2 yıl boyunca 6 aylık aralıklarla ve daha sonra yıllık olarak seri aort görüntülemesi ile yakından izlenmelidir.

TAKAYASU ARTERİTİ

Takayasu arteriti nedeni bilinmeyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Ortanca başlangıç yaşı 29'dur ve kadınlarda erkeklere göre sekiz kat daha siktir. Asya ve Afrika'da, Avrupa veya Kuzey Amerika'da olduğundan daha sık görülür. Erken evre, aort ve dallarını içeren aktif inflamasyon ile karakterizedir. Hastalık genellikle değişken bir hızda, intimal hiperplazi, medial dejenerasyon ve obliteratif değişikliklerle birlikte sklerotik bir aşamaya ilerler. Ortaya çıkan arteriyel lezyonların çoğu stenotiktir, ancak anevrizmalar da meydana gelebilir.

Takayasu arteriti aort ve dallarını tutar ve bazen pulmoner arteri de tutar. Hastalık en çok aorttaki dallanma noktalarında, özellikle aortik ark, brakiyosefalik damarlar ve abdominal aortta belirgindir. Takayasu arteriti yaygın veya düzensiz olabilir ve etkilenen alanlar, değişken uzunluktaki normal aort alanları ile ayrılabilir.

KLİNİK BULGULAR VE TANI

Çoğu hasta başlangıçta yorgunluk, baş ağrısı, ateş, gece terlemeleri, artralji ve kilo kaybı dahil olmak üzere sistemik bir inflamatuvar sürecin semptomlarını geliştirir.¹³ Bununla birlikte, tanı anında, hastaların %90'ında, tipik olarak üst ekstremitelerde ve bazen alt ekstremitelerde klaudikasyon ile vasküler yetmezlik semptomları vardır.

Fizik muayenede, Takayasu arteritinin bazen "nabızsızlık hastalığı" olarak adlandırılmasının nedeni ile tutarlı olarak, genellikle üst ekstremitelerde nabız yokluğu ve kan basıncında azalma görülür. Etkilenen arterlerin üzerinde uğultu duyulabilir. Hastaların %50'den fazlasında renal arter tutulumu nedeniyle hipertansiyon vardır, ancak nabızların azalması nedeniyle rutin muayenede hipertansiyonun teşhis edilmesi zor olabilir. Proksimal aort tutulumu aort kapak yetersizliğine neden olabilir. Koroner arterlerin ostiumunun tutulumu anjina veya miyokard infarktüsüne neden olabilir ve hastalarda miyokard infarktüsü, hipertansiyon veya aort yetersizliği nedeniyle kalp yetmezliği gelişebilir. Karotis arter tutulumu serebral iskemiyeye veya felce neden olabilir. Abdominal anjina, mezenterik dolaşımın bozulmasından kaynaklanabilir.

Akut faz sürecindeki laboratuvar anormallikleri arasında yüksek C-reaktif protein (CRP) seviyesi, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), anemi, hafif lökositoz ve yüksek immünoglobulin seviyeleri bulunur. Teşhis en iyi aortografi, BT anjiyografi veya MR anjiyografi ile konulur. Bu testler genellikle poststenotik dilatasyon veya ilişkili anevrizmalarla birlikte aortun darlığını ve aortun dallarının darlığını veya oklüzyonunu gösterir.

TEDAVİ VE PROGNOZ

Kortikosteroidler (örn. Prednizon 60 - 100 mg/gün, genellikle aylarca devam edilir ve yalnızca semptomlar veya inflamasyon kanıtı azaldığında azaltılır) akut inflamatuvar evre için birincil seçenek ajandır ve konstitüsyonel semptomları iyileştirmede, ESR'yi düşürmede ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatmada etkili olabilir. Tek başına kortikosteroid tedavisi etkisiz olduğunda kullanılan ek immünosupresif ilaçlar arasında interlökin-6 reseptör antikoruna tolilizumab (162 mg/hafta subkütan olarak)¹⁴ ve metotreksat (15 - 25 mg/hafta) bulunur. Medikal tedavinin majör komplikasyon riskini azaltıp azaltmadığı ya da yaşamı uzatıp uzatmadığı bilinmemektedir.

Perkütan balon anjiyoplasti, aort ve dallarının kısa darlık lezyonlarını etkili bir şekilde genişletebilir, ancak restenoz yaygındır. Koroner, karotid veya renal arterler gibi önemli damarları bypass etmek veya yeniden yapılandırmak veya aort yetmezliğini tedavi etmek için ameliyat gerekli olabilir. İdeal olarak, akut iltihaplanma aşamasında ameliyat yapılmamalıdır.

Hastaların yaklaşık %50'sinde tanıdan sonraki 10 yıl içinde nüks gözlenir.¹⁵ Takayasu arteriti teşhisi konan hastalarda 15 yıllık toplam sağkalım oranı yaklaşık %85, majör komplikasyonları olan hastalarda yaklaşık %65 ve majör komplikasyonları olmayan hastalarda yaklaşık %95'tir. Ölümlerin çoğu felç, miyokard infarktüsü veya kalp yetmezliğinden kaynaklanır.

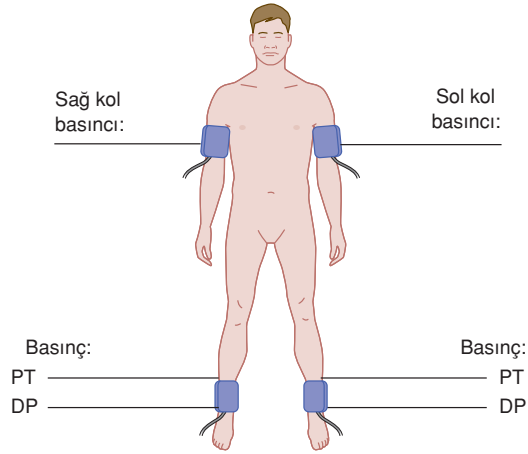
DEV HÜCRELİ ARTERİT

Dev hücreli arterit (Bölüm 255) tipik olarak orta büyüklükteki arterleri etkiler, ancak vakaların %15'inde aortu ve aortik arkın dallarını içerir.^{16,17} Aortun daralması nadirdir, ancak çıkan aort duvarının zayıflaması lokalize torasik aort anevrizmalarına ve ikincil aort kapağı yetmezliğine neden olabilir. Aortik arkın dalları daralırsa semptomlar Takayasu arteritinde görülenlere benzer olacaktır. Aortun ve birincil dallarının arteriyografik lezyonları genellikle Takayasu arteritine benzer, bu nedenle Takayasu arteriti ve dev hücreli

ABİ nasıl ölçülür?

PARTNERS Programı ABİ Yorumlaması

0.90 üzeri — Normal
0.71-0.90— Hafif düzey obstrüksiyon
0.41-0.70— Orta düzey obstrüksiyon
0.00-0.40— Ciddi obstrüksiyon



SAĞ ABİ

En yüksek sol ayak bileği ölçüm
En yüksek kol ölçümü =

SOL ABİ

En yüksek sol ayak bileği ölçüm
En yüksek kol ölçümü =

ÖRNEK

En yüksek ayak bileği ölçümü = 92 mm Hg
En yüksek kol ölçümü = 164 mm Hg = 0.56 (ABİ yorumlama grafiğine bakınız)

ŞEKİL 71-1. Basınc ölçümlerinin yapılması ve ankle-brachial index (ABİ) hesaplanması. ABİ hesaplanması için el Doppler cihazı ile her iki kol ve ayak bileğinden sistolik basınçlar ölçülür. Hem sağ hem sol ayak için dorsalis pedis ve posterior tibial arter ölçümleri yapılarak, elde edilen en yüksek sistolik basınç değeri, sırasıyla sağ ve sol kol için en yüksek sistolik kan basıncı ölçümüne bölünür. PARTNERS = PAD [peripheral arterial disease] Awareness, Risk, and Treatment: New Resources for Survival.

TABLO 71-1

PERİFERİK ARTER HASTALIĞI İÇİN RİSKLİ HASTALAR

- Yaşı >65 olmak
- Yaşı 50-64 arasında olup ateroskleroz için risk faktörleri olması (örn. Diyabetes mellitus, sigara içme öyküsü olması, hiperlipidemi, hipertansiyon; bkzn Bölüm 46) veya periferik arter hastalığı için aile öyküsü olması.
- Diyabetes mellitusu olan yaşı <50 olanlar ve ilave 1 ateroskleroz risk faktörü olması
- Başka bir damar yatağında bilinen aterosklerozu olması (örn. koroner, karotis, subklavien, renal, mezenterik arter darlığı veya abdominal aort anevrizması)

Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barre C, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1465-1508'den alınmıştır.

karşılık gelen nüfusta periferik arter hastalığının tam prevalansı %14.5'tir (%95 GA, %10.8-18.2).

PATOBYOLOJİ

Akut Bacak İskemisi

Akut bacak iskemisi bir ekstremiteye olan kan akımının aniden durması veya belirgin olarak azalması sonucu oluşur, bacağın canlılığını tehdit eden hipoperfüzyonla sonuçlanır. Akut bacak iskemisi daha çoğunlukla ya trombus yada emboli nedeniyle olur. Çoğu emboli kalpte yakın zamanda olan miyokard infarktüsü (MI) sonrası oluşan mural trombüsten (Bölüm 64) veya atriyal fibrilasyonlu hastalarda atriyal apendiksten köken alır (Bölüm 58). Alt ekstremitenin daha az sebebi ise kolesterol emboli (Bölüm 72) kaynağı olan abdominal aort anevrizmasıdır (Bölüm 69).

Arteriyel in situ trombus daha çok femoral veya popliteal arterde görülen kronik hastalığın son evresinde izlenen plağın rüptürü sonucunda oluşur. Eğer nativ arter trombusu darlık olmadan oluşuyorsa, hiperkoagülasyon durumu için sıkı bir araştırma yapılmalıdır. Popliteal anevrizma trombüsü akut bacak iskemisi ile görülebilir.

Kronik Bacak İskemisi

Alt ekstremiteler periferik arter hastalığı ya kronik stabil hastalık olarak yada kritik bacak iskemisi olarak ortaya çıkabilir.³ Periferik arter hastalığı

çoğunlukla ateroskleroz nedeniyle oluşur, ama tromboemboli, inflamatuvar hastalık, travma, anevrizmal hastalık, adventisyal kistler, entrapment sendromları veya konjenital anormallikler ile de oluşabilir. Anevrizmalar ateroskleroz ile ilişkili olabilir veya alta yatan kalıtsal (ailel) yada kazanılmış (örn. sigara veya travma) nedenlerle oluşabilir.

Kritik bacak iskemisi olan hastalar distal doku yatağında canlılığı devam ettirmek için yetersiz kan akımına sahiptirler. Kritik bacak iskemisi çoğunlukla ateroskleroz ile oluşur, ama ateroembolik veya tromboembolik hastalıklar, vaskülitler, hiperkoagülasyon ilişkili in situ trombüsler, tromboanjitis obliterans, kistik adventisyal kistler, popliteal entrapment veya travma ile de meydana gelebilir. Kritik bacak iskemisi olan hastalar tipik olarak bacak boyunca multi segmenter hastalığa sahiptirler.

İnflamasyon ateroskleroz oluşumu ve gelişiminde temel bir rol oynar. Artmış C-reaktif protein (CRP) seviyeleri periferik arter hastalığı gelişimiyle güçlü şekilde ilişkilidir. İnterlökin-6, tümör nekrozis faktör alfa, CRP gibi inflamasyon belirteçleri ve platelet aktivasyonu normal bireylerle karşılaştırıldığında artmıştır.

Periferik arter hastalığı için henüz spesifik genetik belirteç tanımlanmasına rağmen bir çalışma koromozom 1p ile ilişki tanımlamıştır. Kalıtsal ilişkili düşük ABI oranının %20 olduğu tahmin edilmektedir. İkizler arasında konkordans oranları monozygot çiftlerde %33 ve dizigotik çiftlerde yaklaşık %31'dir, kalıtımın kısıtlı rolünü göstermektedir. Bir araya getirildiğinde, bu veriler periferik arter hastalığı için ılımlı ama anlamlı kalıtsal faktörü desteklemektedir.

KLİNİK BULGULAR

Akut Bacak İskemisi

Akut bacak iskemisi olan bir hasta soğuk, ağrılı ekstremiteler ile başvurur (Tablo 71-2). Tipik olarak, obstrüksiyon seviyesinin altındaki ana kas grupları semptomatiktirler. Nabız yokluğu tıkanmanın seviyesini lokalize etmede yardımcı olabilir, ama kolesterol embolisi yada mikroemboli de nabızlar normal olabilir (Bölüm 72). Venöz ve kapiller doluş akut bacak iskemisinin ciddiyetinin göstergesidir. Bacak sıcaklık ve renk anormallikleri için dikkatli şekilde değerlendirilmelidir. Solgunluk erken evrede görülür ama zamanla siyanoz yaygındır. Poikilotermi veya soğukluk özellikle karşı bacak sıcaksa önemli bir bulgudur. Genellikle klinikte belirgin olan renk ve sıcaklık değişim geçiş zonu nabızla korele olmalıdır ve daha sonraki muayenelerle karşılaştırmak için başlangıç muayenesindeki bazal referans not edilmelidir.

TABLO 72-1 LIVEDO RACEMOSA İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

Poliarteritis nodosa, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, Sjögren sendromu, skleroderma
Ateromatöz embolizasyon, atrial miksoma
Antifosfolipid sendromu, Sneddon sendromu
Enfeksiyonlar
Polistemia vera, esansiyel trombositopeni, kiroglobulinemi, kirofibrinojenemi, soğuk aglütinin hastalığı
Kalsifilaksi, hiperokzalüri
İlaçlar: Amantadin, amfetaminler, ergotaminler, vazopressörler (epinefrin, norepinefrin, dopamin), heparin, minosiklin

LİVEDO RETİKÜLARİS

Tipik olarak alt ekstremiteleri tutan Livedo retikularis, arteriyel girişin tıkanması, venöz genişleme veya venöz çıkışın tıkanması nedeniyle venöz yatakların belirgin artmasının neden olduğu bir iskemik dermatopatidir. Soluk merkezli bir cilt bölgesini çevreleyen, vahşice veya kırmızısı mavi ağ benzeri bir renk değişikliği olarak görülen vazospastik bir bozukluktur.

Birincil livedo retikularis, soğuk sıcaklıklar, tütün veya duygusal üzüntü ile şiddetlenen iyi huylu bir durumdur, halbuki livedo racemosa olarak adlandırılan ikincil form, bir dizi bozuklukla ilişkili olarak görülen patolojik bir varyanttır (Tablo 72-1). Primer livedo retikularis, sağlıklı kadınlarda genellikle yaşamlarının ikinci ila beşinci dekatları arasında bulunur ve antifosfolipid antikorları ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (Bölüm 73). Erkeklerde nadirdir, bulunması için sekonder olası nedenlerin araştırılması gerekir.

KLİNİK BULGULAR VE TANI

Bacaklar ve daha az yaygınlıkta kollar en sık primer livedo retikulariste tutulurken, yüz, gövde, kalça ve ekstremiteler livedo racemosa da tutulabilir. Livedo retikularisin renk değişikliği devamlı maruziyetle kötüleşir ve yükselme ile iyileşir, ancak livedo racemosa bu tür postürüel değişiklikler göstermez. Genellikle ağrısız, simetrik, kırılmamış primer livedo retikularis damar ağrısı, livedo racemosa'da görülen sıklıkla ağrılı, düzensiz, asimetrik ve kırık paterden ayırmak önemlidir.

Kapsamlı bir öykü, kötüleştiren koşullara odaklanmalıdır. Primer form için laboratuvar araştırması genellikle gerekli değildir, ancak sekonder formları teşhis etmek için antifosfolipid antikor seviyelerini (dolaşımdaki lupus antikoagülanı; antikardiyolipin antikorları; P ve C antinötrofil sitoplazmik antikorları içeren) içeren özel testler yapılmalıdır. Serolojiler belirsiz olduğunda ve tanı net olmadığında deri biyopsisi gerekebilir. Ayırıcı tanı, eritema ab igne, retiform purpura, livedoid vaskülopati (livedo racemosa'nın nadir bir alt tipi) ve akrosiyanozu içerir.



ŞEKİL 72-3. Kardiyak kataterizasyon sonrası ateromatöz emboli gelişen hasta da menekşe renkli, ağsı ve parçali yapıda ve iskemik ülserasyonlar bulunan Livedo racemosa.

konması nedeniyle bilinmemektedir. Aort manipülasyonu, arteriyografi veya kardiyak veya vasküler prosedürler geçirmiş kişilerde çok daha yüksek olduğu bildirilmesine rağmen seçilmemiş otopsi serilerinde prevalans %0,18 ile %2 arasında değişmektedir. Tüm akut böbrek yetmezliği vakalarının %5 ila %10'u kadarı ateroembolizmden kaynaklanabilir (Bölüm 116). Ateromatöz embolizasyon, ileri ateroskleroza olan yaşlı kişilerde daha yaygındır, ancak cilt pigmentasyonlarından dolayı klasik dermatolojik özelliği tanımadaki büyük başarısızlık nedeniyle siyahılarda daha az sıklıkla teşhis edilir.

Ateromatöz embolizasyon genellikle ülsere veya stenotik aterosklerotik plaklardan veya hem büyük hem de küçük arterlerin anevrizmalarından kaynaklanır. Presibite edici faktörler arteriyografi, endovasküler prosedürler (serebral, koroner veya periferik)¹⁰, cerrahi, travma veya antikoagülasyonu içerir. Ateroembolizm kendiliğinden de ortaya çıkabilir. Işık mikroskobu, arteriollerde yerleşen ve polimorfonükleer lökositlerin, makrofajların ve multinükleer dev hücrelerin başlangıçtan günler veya haftalar sonra gözlenen inflamatuvar yabancı cisim yanıtını, çoklu bikonveks, iğne şeklindeki kolesterol kristallerini gösterir. Bu süreç sonunda intraluminal obliterasyon, iskemik ve hatta sıklıkla enfarktüs nedeniyle uç organ hasarına yol açar.

KLİNİK BULGULAR VE TANI

Alt ekstremiteleri ilgilendiren dermatolojik bulgular en sık görülen klinik tablodur (Şekil 72-3), ancak ateromatöz embolizasyon herhangi bir organda görülebilir (Tablo 72-2). Ateromatöz embolizasyon sıklıkla gözden kaçır veya yanlış teşhis konur çünkü belirti ve semptomlar spesifik değildir ve çeşitlidir. Şüphelenildiğinde, teşhis genellikle yalnızca klinik gerekçelerle konulabilir.

Presipite edici olayın öyküsündeki klinik üçlü, akut böbrek yetmezliği ve kutanöz veya retina bulguları tanı için şüphe uyandırmalıdır. Bazı vakalarda kesin teşhis deri, böbrek veya gastrointestinal sistem biyopsisini gerektirebilir. Hastalarda yüksek inflamatuvar belirteçler (eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein) veya transient eozinofili olabilir. Amilaz, hepatik aminotransferaz, kan üre nitrojeni, serum kreatinin veya serum kreatinin kinaz seviyelerinde yükselmeler sırasıyla pankreas, karaciğer, böbrek veya kasın tutulumuyla görülebilir. İdrar genellikle spesifik değildir, ancak eozinofilüri görülebilir.

İnvazif tanısal anjiyografik prosedürlerden kaçınılmalıdır. Çok dedektörlü BT anjiyografi, MR anjiyografi veya transözofageal ekokardiyografi gibi noninvaziv prosedürler, belirgin bir şekilde düzensiz ve dejenere (shaggy aorta) aort gösteriyorsa yardımcı olabilirler.

End organa bağlı farklı tanımlar, kontrastla indüklenen nefropati (Bölüm 51 ve 112), poliarteritis nodoza (Bölüm 254), lökositoklastik vaskülit (Bölüm 254 ve 410), kriyoglobülinemi (Bölüm 178), antifosfolipid sendromu (Bölüm 73) ve trombotik trombositopeni purpuradır (Bölüm 163). Anoreksiya ve kilo kaybı gibi yapısal semptomlarla başvuran hastalarda alta yatan bir malignite düşünülmelidir. Bakteriyel olmayan trombotik endokardit (Bölüm 67), enfektif endokardit (Bölüm 67) veya atriyal miksoma (Bölüm 54) gibi kardiyak nedenler dışlanmalıdır.

TEDAVİ VE PROGNOZ

Rx

Soğuk hava, tütün ve stresli koşullardan kaçınılmalıdır. Primer livedo retikularis tedavi gerektirmez, fakat görünüşlerinden rahatsız olan hastalarda kalsiyum kanal blokerleri (örn., Her 6 saatte bir 10 ila 20 mg PO veya 2,5 ila 10 mg / gün amlodipin PO) yararlı olabilir. Livedo racemosa tedavisi alta yatan bozukluğa odaklanmalıdır. Antifosfolipid sendromu, serebrovasküler hastalık (Sneddon sendromu) ile ilişkili livedo racemosa için 2.0 ila 3.0 uluslararası normalize oran sağlayan warfarinin dahil olduğu antikoagülanlar, antitrombosit tedavi (örn., Aspirin 81 ila 325 / gün) veya her ikisi de önerilmektedir. Prognoz, primer livedo retikularis için mükemmeldir, ancak livedo racemosa hastalarında alta yatan bozukluğa bağlıdır.

ATEROMATÖZ EMBOLİZASYON

Kolesterol kristal embolizasyonu, ateroembolik böbrek hastalığı veya mavi veya mor ayak parmağı sendromu olarak da bilinen ateromatöz embolizasyon, çok sayıda küçük kolesterol kristalinin veya fibrin-trombosit agregatlarının ekstremitelere veya herhangi bir organa yağmasını ifade eder. Ateromatöz embolizasyonun tam insidansı kısmen, zayıf bir şekilde tanı

Aksiller veya subklaviyen venler gibi üst ekstremité DVT'leri de pulmoner emboliye neden olabilmektedir ancak bu hastaların sadece %10-15'inde pulmoner emboli izlenmektedir. Üst ekstremité DVT'leri en sıklıkla kanser tanısı mevcut hastalarda ve özellikle de santral venöz kateteri mevcut olan hastalarda izlenmektedir (Bölüm 169). Spontan üst ekstremité DVT'leri ağır efor ile gözlenebilmektedir ve Paget-Schroetter sendromu ismi verilen bu klinik durum genellikle dominant kolda gözlenmektedir.

KLİNİK BULGULAR

Derin ven trombozu mevcut olan hastalar genellikle DVT'nin izlendiği ekstremitéde şişlik, ağrı, sıcaklık ve kızarıklık şikayetleri ile başvurur (Şekil 74-1). Öte yandan, bazı hastalar çok hafif semptomlara sahip olabilir. Ayırıcı tanıda travma, enfeksiyon, rüptüre olmuş Baker kisti (Bölüm 248; Tablo 74-1), periferik arter hastalığı (Bölüm 71) ve kronik venöz yetersizlik gibi diğer venöz hastalıklar yer almalıdır. DVT bazen bu venöz hastalıklara eşlik de edebilmektedir.

Pulmoner embolinin en sık semptom ve bulguları, egzersiz dispnesi, plöretik vasıflı göğüs ağrısı, takipne ve öksürüktür. Pulmoner emboli mevcut olan çoğu hastada eş zamanlı olarak DVT'nin semptomları ve bulguları gözlenebilir. Daha nadir olarak ateş, hemoptizi, siyanoz, hipotansiyon ve şok izlenebilir. Diğer nonspesifik semptomlar ise çarpıntı, anksiyete ve baş dönmesidir.



ŞEKİL 74-1. Akut olarak şişen sol bacak ile kendini gösteren derin ven trombozu (DVT). Yüzeysel venlerin genişlemesine dikkat ediniz. Bacak dokunmakla sıcak hissedilmekte, sol popliteal ve femoral venlerin trasesi boyunca hassasiyet mevcut. DVT mevcut olan hastaların %50'den daha azı bu semptomlar ile başvurur ve diğer klinik durumlar DVT'yi taklit edebilir. Bu yüzden ileri inceleme her zaman gereklidir. Eş zamanlı olarak sağ dizin altında rastlantısal olarak tabloya eşlik eden psöriyatik lezyonlara da dikkat ediniz. (Kaynak Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

TABLO 74-1

KLİNİK OLARAK DVT'DEN ŞÜPHELENİLİP
VENOGRAMLARI NORMAL OLAN 87
HASTADA ALTERNATİF TANILAR*

TANILAR	HASTALAR (%)
Kas gerilmesi	24
Bacakta direkt olarak burkulma yaralanması	10
Felçli uzuvda bacak şişmesi	9
Lenfanjit, lenfatik obstrüksiyon	7
Venöz reflü	7
Kas yırtılması	6
Baker kisti	5
Sellülit	3
Dizin internal anormallliği	2
Tanı konulmayan	26

*Venografi ile derin ven trombozu dışlandıktan sonra konulan tanılar

Masif pulmoner emboli gelişen hastalar istirahat halinde dispne, hipotansiyon, bazen hiposemi ve düşük kardiyak outputun neden olduğu senkop ile başvurabilmektedir (Bölüm 45 ve 56). Santral ve periferik siyanoz izlenebilir ve kalp yetersizliğinin sonucu olarak gallop ritmi gelişebilir. Juguler venler sağ kalp yetersizliği gelişmiş ise şişkin görülebilir. İkinci kalp sesi belirgin olarak çiftleşmiş olabilir ve pulmoner komponent sağ ventrikülün gecikmiş boşalması nedeniyle daha yüksek sesli olabilir. Sağ ventriküler genişleme masif pulmoner embolide ve akut pulmoner hipertansiyonda izlenebilir. Hipotansiyon, hipoksi ve artmış kardiyak iş yükü birlikteliği anjinayı tetikleyebilir (Bölüm 62) veya miyokard enfarktüsüne (Bölüm 63 ve 64) neden olabilir.

Pulmoner emboliyi düşündüren göğüs semptomları ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda pnömoni (Bölüm 91), kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmesi (Bölüm 82) veya astım (Bölüm 81) gibi pulmoner rahatsızlıklar; bağ doku hastalıklarına (Bölüm 92) ikincil plörezi; kalp yetersizliği (Bölüm 52), akut koroner sendrom (Bölüm 63) veya perikardit (Bölüm 68) gibi kardiyak rahatsızlıklar ve kaburga kırığı gibi kas iskelet sistemi rahatsızlıkları yer almalıdır.

TANI

Hiçbir bireysel semptom ve bulgu, tanının doğrulanması veya dışlanması için yeterli ön gördürücülüğe sahip olmadığı için tek başına klinik olarak derin ven trombozu veya pulmoner emboli tanısı koymak uygun değildir. Bu nedenle tanı DVT (Tablo 74-2) veya pulmoner emboli (Tablo 74-3) için doğrulanmış risk değerlendirme modellerinin kullanılması sonucu test öncesi olasılığının saptanması ile başlar.⁴ Bu klinik değerlendirme araçları hastaları venöz tromboembolinin test öncesi olasılığına göre sınıflamasına karşın, nadiren tek başlarına kullanılmalıdır. Risk değerlendirme modelleri D-dimer gibi diğer testlerle birlikte kullanılmalıdır. Örneğin D-dimer testinin negatif olması düşük-orta riskli hastada venöz tromboembolinin dışlanması için kullanılabilir. D-dimer testi pozitif veya hastanın test öncesi olasılığı yüksek ise, DVT tanısı venöz kompresyon ultrasonografi ile veya pulmoner emboli tanısı bilgisayarlı tomografik pulmoner anjiyografi (BTPA) ile doğrulanmalıdır (Şekil 74-2).

Tanısal Testler

D-Dimer

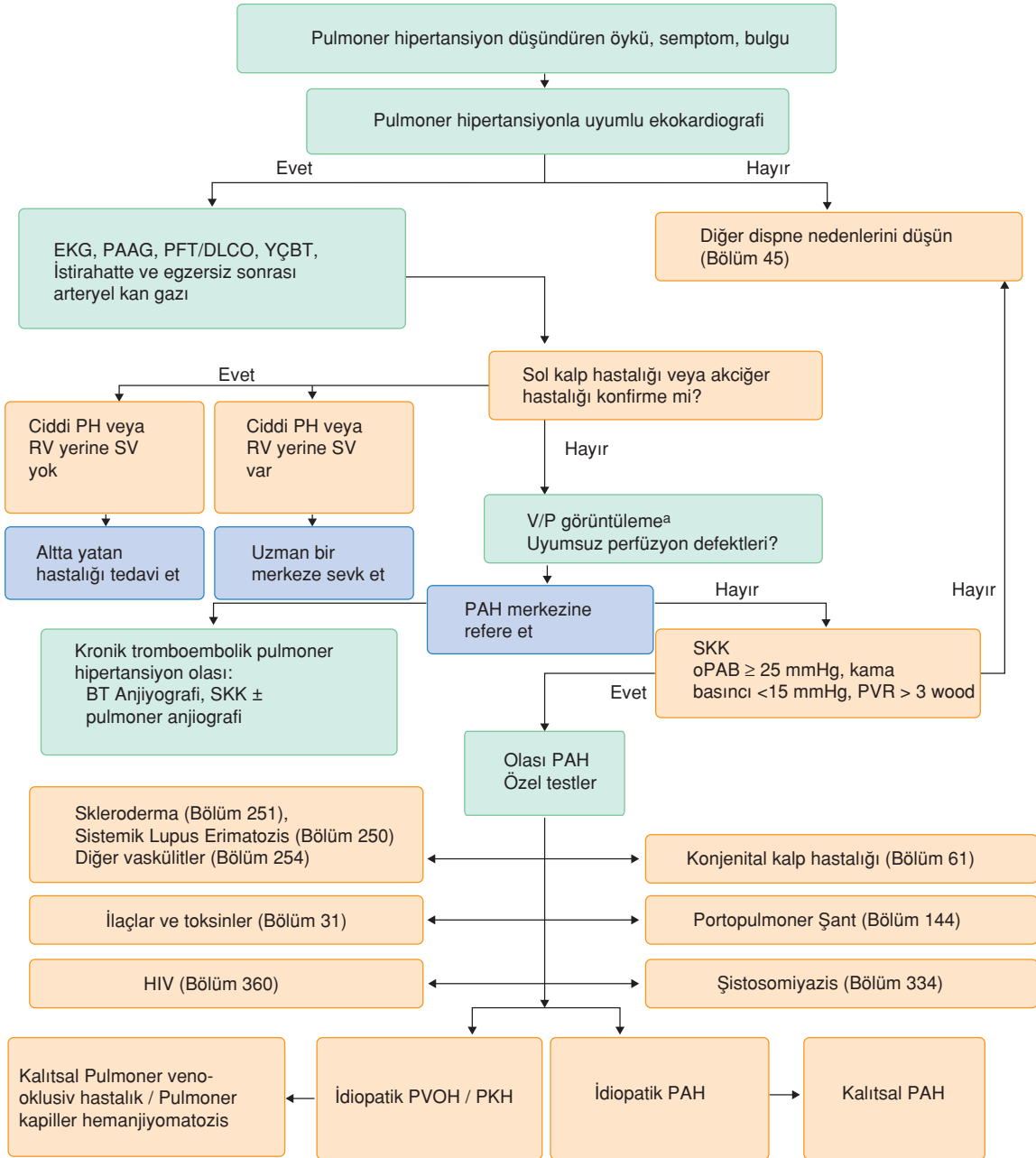
Plazmin türevi çapraz bağlı fibrin yıkım ürünü olan D-dimer tam kan veya plazmadan ölçülebilen ve devam eden koagülasyon sistem aktivasyonunu gösteren bir biyobelirteçdir. D-Dimer assayleri özgüllük ve duyarlılıklarına göre farklılık gösterebilmektedir. Enzim bağlı immünosorben ve ileri türbidimetrik D-dimer assaylerinin duyarlılığı %95'in üzerindedir ancak bunlar venöz tromboemboli için spesifik değildir.⁵ D-dimer seviyeleri ileri yaş, kronik inflamatuvar durumlar ve malignite ile yükseklik gösterebilir. Ek olarak hastanede yatan hastaların D-dimer seviyeleri ayaktan başvuran hastalardan daha yüksektir. Özgüllüğün yeterince yüksek olmaması sebebiyle D-dimer daha çok negatif ön gördürücü özelliği sebebiyle değerlidir. Normal bir D-dimer seviyesi DVT veya pulmoner emboli için düşük veya orta test öncesi olasılığı olan hastada tanıyı dışlar ve ileri test yapılması ihtiyacını ortadan kaldırır.

TABLO 74-2

KLİNİK OLARAK DVT'DEN ŞÜPHELENİLİP
VENOGRAMLARI NORMAL OLAN 87
HASTADA ALTERNATİF TANILAR*

TANILAR	SKOR*
Aktif Kanser (6 ay öncesine kadar tedavi devam eden veya palyasyonda olan)*	1
Paralizi, parezi, veya alt ekstremitenin immobilizasyonuna neden olan alçı	1
3 günden daha uzun süren yatak istirahati veya 3 ay içerisinde anestezi gerektiren majör cerrahi	1
Bacak derin venlerinin lokalize hassasiyeti	1
Tüm bacakta şişlik	1
Tüberositas tibiyadan 10 cm daha aşağıdan ölçülen çapın asemptomatik tarafa göre 3 cm'den daha fazla şiş olması	1
Semptomatik bacakta sınırlı, çöküntü yapan ödem	1
Kollateral yüzeysel venler (varikoz olmayan)	1
Daha önce dokümente edilmiş derin ven trombozu	1
Derin ven trombozundan daha olası bir alternatif tanının varlığı	-2

*Skorun 0 veya daha düşük olması düşük olasılığı gösterir. Skorun 1-2 olması orta olasılığı gösterir. 3 veya daha fazla olması yüksek olasılığı gösterir. Melanoma dışı cilt kanserleri risk oluşturmaz. (Kaynak: Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of test öncesi probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet*. 1997;350:1795-1798.)



BT= bilgisayarlı tomografi; DLCO= karbon monoksit difüzyon kapasitesi; EKG= elektrokardiyografi; HIV= insan immünyetmezlik virüsü; YÇ-BT= yüksek çözünürlüklü BT; oPAB= ortalama pulmoner arter basıncı; PA= pulmoner anjiyografi; PAH= pulmoner arteriyel hipertansiyon; PAKB= pulmoner arter kama basıncı; PFT= pulmoner fonksiyon testi; PH= pulmoner hipertansiyon; PVR= pulmoner vasküler rezistans; SKK= sağ kalp kateterizasyonu; SV= sağ ventrikül; V/Q= ventilasyon/perfüzyon. Pulmoner BT anjiyografi tek başına kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon tanısını kaçırabilir.

ŞEKİL 75-3. Tanısal algoritma. (Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology [ESC] and the European Respiratory Society [ERS]; endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology [AEPC], International Society for Heart and Lung Transplantation [ISHLT]. *Eur Heart J.* 2016;37:67-119'dan adapte edilmiştir)

modifiye Bernoulli eşitliğine (Bölüm 49 (Şekil 75-5) göre triküspid yetersizliği jet velositesine göre hesaplanmaktadır. Fakat, güvenilir sağ ventrikül sistolik basınç ölçümü her zaman yapılamayabilir ve özellikle parenkimal akciğer hastalığı olanlarda ölçüm hataya açıktır.

Ekokardiografi sol tarafı kalbe bağlı pulmoner hipertansiyon nedenlerini ortaya koymada faydalıdır, özellikle sistolik disfonksiyon, diyastolik disfonksiyon ve kapak hastalıkları gibi. Arada daha önce saptanmayan konjenital kalp defektleri de saptanabilir. Yaklaşık hastaların %25'inde, daha önceden önemsiz patent foramen ovale, yüksek pulmoner vasküler rezistansa bağlı

olarak sağdan sola şanta neden olarak sistemik oksijenizasyonda bozulmaya neden olabilmektedir.

Açıklanamayan dispnesi ve ekokardiografide pulmoner hipertansiyon bulgusu olan hastalarda kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon dışlanmalıdır.⁶ Bu değerlendirmede seçilecek çalışma, ventilasyonla uyumsuz multipl perfüzyon defektlerini gösteren ventilasyon-perfüzyon (V/Q) görüntülemidir (bakınız Şekil 74-6). Akut pulmoner embolinin değerlendirilmesinde mükemmel yakın sonuçlar veren spiral bilgisayarlı tomografi, bazen cerrahi olarak ulaşılabilir kronik tromboembolik hastalığı saptamada

tik hemoptizilerin uzun süreli takibinde, %10'u kadarında hastalar dönem dönem hemoptizi atakları geçirmeye devam etmesine rağmen, kanamanın kaynağını ortaya çıkarmada çoğunlukla başarısız olunur.

TANI

Hemoptizi için tanısıl değerlendirme, ayrıntılı bir tıbbi öykü ve tam bir fizik muayene ile başlar.¹⁴ Hemoptizinin sıklığı, zamanlaması ve süresi ile ilgili ayrıntıların yanı sıra kanama miktarı hakkında bilgi alınmalıdır. Örneğin, aylar ila yıllar boyunca tekrarlayan hemoptizi atakları, bronşiyal adenom veya bronşektaziye düşündürürken, haftalarca her gün meydana gelen küçük miktarlardaki hemoptizinin bronkojenik karsinomdan kaynaklanma olasılığı daha yüksektir. Hastaların seyahat öyküsü, Amerika Birleşik Devletleri'nde koksidiyoidomikoz (Bölüm 316) ve histoplazmozis (Bölüm 316), Uzak Doğu'da paragonimiasis ve askariasis (Bölüm 334) ve Güney Amerika'da şistozomiyazisi (Bölüm 334) düşündürülebilir. Ortopne ve paroksizmal noktürnal dispne varlığı, özellikle mitral stenozdan kaynaklanan kalp yetmezliğini düşündürür (Bölüm 52). Isıtılmış metal yüzeylere korozyona dayanıklı epoksi reçine püskürtüldüğünde oluşan trimellitit anhidrite mesleki maruziyeti olan hastalarda hemoptizi, maruziyet sonrası ortaya çıkabilir. Üst solunum yolu hastalığı, alt solunum yolu hastalığı ve böbrek hastalığı üçlüsüne sahip bir hastada, polianjiit granülokozistoz (Bölüm 254) şüphelenilmelidir. Pulmoner hemorajiler ayrıca sistemik lupus eritematozusun bir belirtisi olabilir (Bölüm 250). Tipik olarak genç erkeklerde görülen Goodpasture sendromu böbrek hastalığı ile de ilişkili olarak ortaya çıkar (Bölüm 113). Ototolog kemik iliği transplantasyonu sırasında vakaların %20'sinde yaygın alveolar kanama meydana gelir (Bölüm 168) ve yakın zamanda kemik iliği transplantasyonu geçirmiş hastalarda öksürük, dispne, hipoksemi ve yaygın pulmoner infiltratlarla başvuru vakalarında alveolar hemorajiden şüphelenilmelidir.

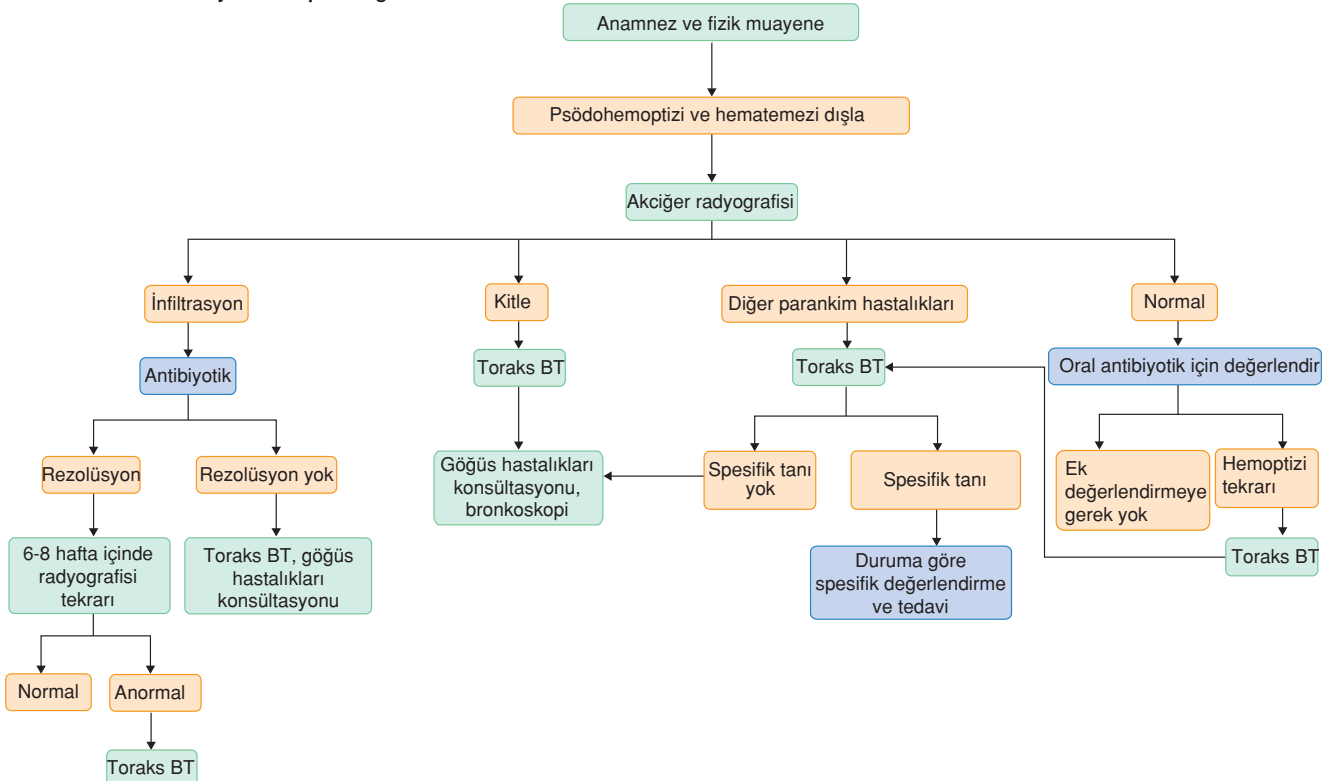
Fizik muayenede, deri ve mukoza muayenesi, herediter hemorajik telenjiektaziye düşündürülen telenjiektaziler (Bölüm 164) veya hematolojik bir anormallik (Bölüm 163) düşündürülen ekimoz ve peteşiler saptanabilir. Trakeostomi kanülüne yansıyan pulsasyonlar, trakeal arter fistülü şüphesi

oluşturur. Toraksın inspeksiyonu yeni veya eski göğüs travmasının bulgularını gösterebilir. Muayenede saptanan tek taraflı ronküs veya raller, bronşiyal adenom veya karsinom gibi lokalize bir hastalık ile ilişkili olabilir. Pulmoner emboli (Bölüm 74) fizik muayene ile kesin olarak teşhis edilemese de, takipne, flebit ve plevral frotman bu hastalığın bulgusu olabilir. Muayenede raller duyulursa, kalp yetmezliği, pulmoner hemorajiye neden olan hastalıklar (öncesinde anlatılmıştır) veya idiyopatik pulmoner hemosideroz (Bölüm 86) düşünülmelidir. Dikkatli bir kardiyovasküler muayene, mitral darlığı (Bölüm 66), pulmoner arter fistüllerini veya pulmoner hipertansiyonu (Bölüm 75) saptamaya yardımcı olabilir.

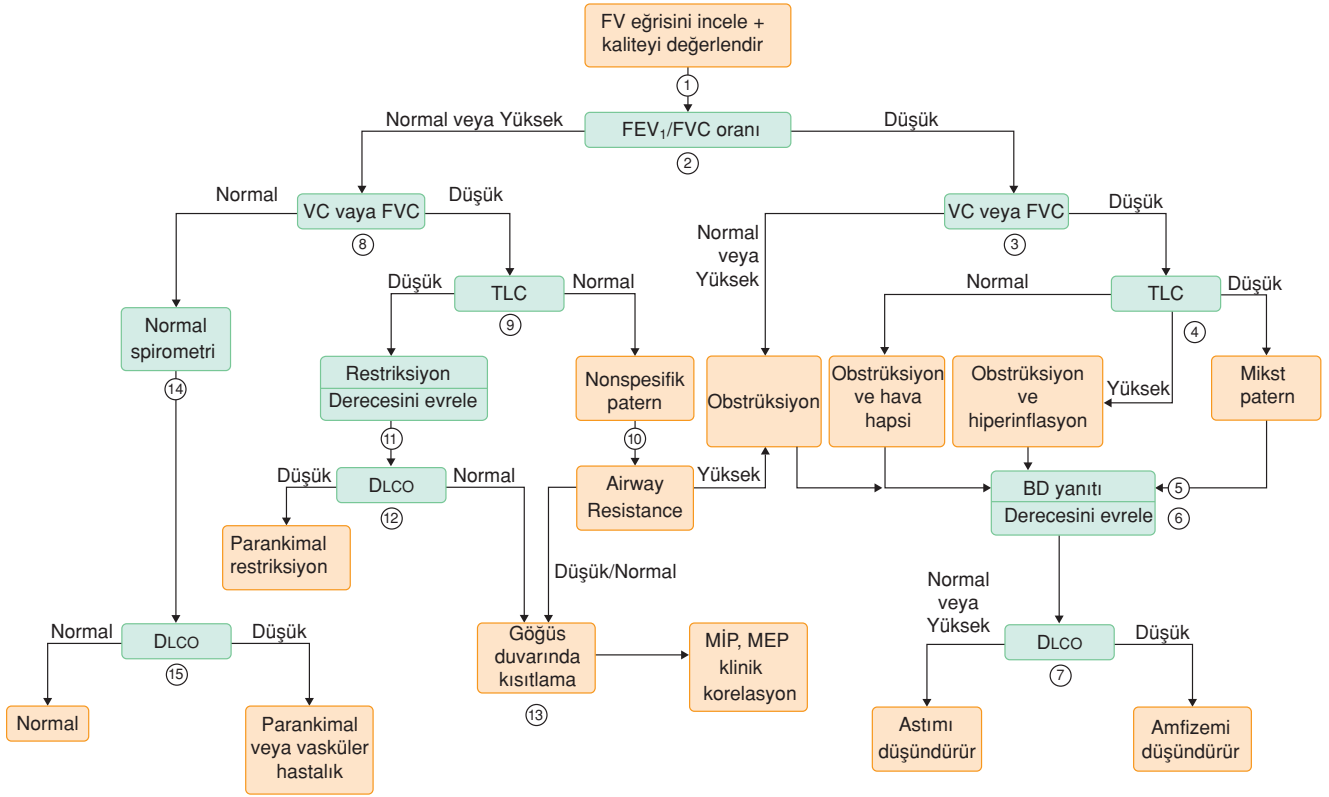
Rutin laboratuvar çalışmaları tam kan sayımı, idrar tahlili ve koagülasyon testlerini içermelidir. Tam kan sayımı bir enfeksiyon, hematolojik bozukluk veya kronik kan kaybı ile ilişkili bilgi verebilir. İdrar tahlili ile hematüriyi saptanabilir ve hematüri varlığı böbrek hastalığı ile ilişkili sistemik bir hastalığın (örn. Wegener granülomatozu, Goodpasture sendromu, sistemik lupus eritematozus) varlığını düşündürülebilir. Koagülasyon tetkikleri, birincil olarak hemoptiziden sorumlu olan veya başka bir hastalık durumunda aşırı kanamaya katkıda bulunan hematolojik bir bozukluğu ortaya çıkarabilir. EKG, kardiyovasküler bir bozukluğun varlığını saptamaya yardımcı olabilir. Hemoptizili hastaların akciğer radyografisi %30 kadarında normal olmasına rağmen, rutin bir göğüs radyografisi tanı sürecinin başlangıcıdır (Şekil 77-3).

Fiberoptik bronkoskopi ile hastaların %93'üne ve rijit bronkoskopi ile %86'ya varan oranlarda kanama bölgesini lokalize edebilir. Bronkoskopi ile akciğer radyografisinde tahmin edilenlerden daha farklı lokalizasyonlarda kanama odakları saptanabilir. En iyi sonuçlar, aktif kanama sırasında veya 24 saat içinde bronkoskopi yapıldığında elde edilir ve kanamadan 48 saat sonra bronkoskopinin tanı oranı yaklaşık %50'ye düşer. Aktif kanama olmadığında bronkoskopi ile bronkoalveolar lavaj, diffüz intrapulmoner hemoraji olduğu düşünülen hastalarda tanıya yardımcı olabilir. Tipik bulguları her iki akciğerdeki loblardan gelen parlak kırmızı veya kanlı lavaj sıvısı veya önemli sayıda hemosiderin yüklü makrofajlardır (alveolar makrofajların en az %20'si).

Masif Olmayan Hemoptizi Değerlendirilmesi



ŞEKİL 77-3. Masif olmayan hemoptizi değerlendirme algoritması. BT: bilgisayarlı tomografi taraması (Earwood JS, Thompson TD. Hemoptysis: evaluation and management. Am Acad Fam Physicians. 2015;91:243-249'dan uyarlanmıştır).



ŞEKİL 79-3. Spirometri, akciğer volümleri ve DLCO ölçümleriyle solunum fonksiyon testlerinin yorumlanmasına yönelik bir algoritma. Aşağıdaki açıklamalar algoritmadaki numaralandırılmış önemli noktaları yansıtmaktadır. BD = bronkodilatör; DLCO = karbonmonoksit difüzyon kapasitesi; FEV₁ = birinci saniyede atılan zorlu ekspirasyon volümü; FVC = zorlu vital kapasite; MEP = maksimal ekspiratuar basınç; MIP = maksimal inspiratuar basınç; TLC = total akciğer kapasitesi; VC = vital kapasite.

1. Algoritma üstten başlar. Test kalitesinin değerlendirilmesi için veriler ve akım-volüm (FV) eğrisini inceleyiniz ve sonra temel bozukluğu değerlendiriniz (obstrüksiyon veya restriksiyon).
2. FEV₁/FVC oranında azalma obstrüksiyonu gösterir, sağ taraftaki obstrüksiyon algoritması izlenmelidir. FEV₁/FVC oranı normal veya yüksekse, algoritmanın restriksiyon tarafı (sol taraf) izlenmelidir.
3. FEV₁/FVC düşük ve VC ya da FVC normal veya yüksekse, basit obstrüksiyon vardır. VC veya FVC düşükse, TLC'ye bakılmalıdır.
4. TLC normalse, basit obstrüksiyon vardır. TLC yüksekse, obstrüksiyonla birlikte hiperinflasyon vardır. TLC düşükse, mikst obstrüktif/restriktif patern vardır. (Obstrüksiyon varlığında inert gaz dilüsyon ve nitrojen washout yöntemlerinin TLC'yi gerçek değerinden düşük gösterebileceği ve hatalı olarak mikst bozukluk izlenimi verebileceği göz önüne alınmalıdır.)
5. Bronkodilatöre (BD) yanıt FEV₁ veya FVC'nin pozitif cevap kriterlerini ($\geq 12\%$ ve en az 200 ml absolü artış) karşılayıp karşılamadığını ve yanıtın derecesini değerlendirmek için ölçülebilir.
6. Obstrüksiyonun şiddeti derecelendirilmelidir. Bazı algoritmalar detecelendirme için bronkodilatör sonrası değerleri temel alır.
7. Obstrüksiyonu olan aktif sigara içicilerde ve sigarayı bırakmış kişilerde, düşük DLCO amfizem veya diğer parankimal veya vasküler hastalıkları düşündürür. Normal DLCO astım veya bronşiti akla getirir.
8. FEV₁/FVC oranı normal veya yüksekse, algoritmanın restriksiyon (sol) tarafı izlenmelidir. VC veya FVC normalse, spirometri genellikle normaldir (nadiren hastalar anlamlılığı belirsiz izole FEV₁ düşüklüğü gösterebilirler). VC veya FVC düşükse, TLC'ye bakılmalıdır.
9. TLC düşükse, restriktif bir bozukluk vardır. TLC normalse "nonspesifik patern" vardır.
10. Nonspesifik patern saptandıysa, havayolu direnci (Raw) ölçülebilir. Artmış Raw obstrüksiyonu düşündürür. Raw normalse başka nedenler düşünülmelidir (Bakınız #13).
11. Gerçek restriksiyon varsa, TLC yüzde değerine göre şiddetini derecelendiriniz.
12. Restriksiyon gösterilmişse, sonrasında DLCO ölçülmelidir. Eğer patolojikse, bir pulmoner parankimal restriktif hastalığı gösterir. Normalse, restriksiyonun parankim veya akciğer dışı veya nedenlerini düşündürür.
13. Normal DLCO ile birlikte restriksiyon veya normal Raw ile birlikte nonspesifik patern alternatif nedenleri (göğüs duvarı kısıtlanması, güçsüzlük, kalp yetmezliği, yetersiz performans) düşündürür. Maksimal respiratuar basınçların ölçülmesi düşünülebilir ve test performansı tekrar gözden geçirilir.
14. Spirometri normalse, akciğer volümleri nadiren yararlı olur, ama DLCO bazan yarar gösterebilir.
15. DLCO normalse solunum fonksiyonları normaldir. DLCO'da izole azalma sıklıkla amfizemli veya pulmoner fibrozisli veya her ikisinin birlikte bulunduğu hastalarda görülür. Daha seyrek olarak, primer pulmoner hipertansiyon veya bazan Sjögren sendromunda olduğu şekilde bir obliteratif vaskülopati gibi bir pulmoner vasküler hastalığa işaret edebilir.

TABLO 79-2 SOLUNUM FONKSİYON PATERNLERİYLE İLİŞKİLİ BULGULAR

	1 SANİYE ZORLU EKSPİRASYON VOLÜMÜ (FEV ₁)	ZORLU VİTAL KAPASİTE (FVC)	FEV ₁ /FVC ORANI	REZİDÜEL VOLÜM	TOTAL AKCİĞER KAPASİTESİ	MAKSİMAL RESPIRATUAR BASINÇLAR
Normal	Normal*	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Obstrüktif	↓	Normal veya ↓	↓	↑ veya ↑↑	Normal-↑↑	Normal
Restriktif	↓	↓ veya ↓↓	Normal veya ↑	Normal-↓	↓ veya ↓↓	Normal
Göğüs duvarında güçsüzlük	↓	↓ veya ↓↓	Normal veya ↑	↑	Normal veya ↓	↓

*Normal veya anormal değerler hastanın cinsiyeti, yaşı, boyu ve ırkına göre regresyon formüllerinden hesaplanan değerlerle karşılaştırılarak belirlenir. FEV₁/FVC'nin normal sınırları, özellikle yaşla değişkenlik gösterir, 35 yaşındakilerde 0.70-0.80 arasındayken, 65 yaşındakilerde 0.63-0.68 olur.

değişimin kaybolduğu gözlenir. Oskültasyonda ronküsler duyulur, astımın başlıca muayene bulgusu olmakla birlikte ronküs duyulması astım için tanı koydurucu değildir (Bölüm 77). Ronküs ekspirasyon sırasında daha kuvvetli duyulan ancak inspirasyonda da işitilebilen, tek bir tonda olmaktan daha çok eş zamanlı olarak duyulan polifonik bir sestir. Eşlik eden ek ses olarak sonör ronküsler duyulabilir, hava yolu lümeninde sekresyon olduğunu düşündürür veya raller saptanabilir, o zaman kalp yetmezliği ya da lokalize enfeksiyon gibi alternatif tanılardan şüphelenilmesi gerekir. Astımlı bir hastada solunum seslerinin şiddetinin azalması ya da kaybı (sessiz akciğer) ciddi hava yolu obstrüksiyonunu gösterir.

TANI

Laboratuvar Bulguları

Solunum Fonksiyonları

Vital kapasite boyunca hava akım hızlarında azalma astım atağında başlıca solunum fonksiyon bozukluğudur.³ Pik ekspiratuvar akım hızı (PEFR), zorlu ekspiratuvar hacim birinci saniye (FEV₁) ve maksimal ekspiratuar ortası akım hızı (MMEFR) astımda (Bölüm 79) azalır. Ağır astımda dispne spiogramı tamamlamaya engel olacak kadar ciddi olabilir. Bu durumda, 2 saniyelik zorlu ekspirasyon kaydedilebilir, bu takdirde PEFR ve FEV₁ değerleri elde edilebilir. Atak ağırlığı (Tablo 81-1) objektif hava akım hızı ölçümleriyle değerlendirilmelidir. Diğer yöntemler doğru sonuç sağlamamaktadır. Atak düzelirken, PEFR ve FEV₁ normale dönmeye başladığında, MMEFR kısmen düşük kalabilir. Atak daha da düzeldiğinde PEFR ve FEV₁ normaleşebilir ancak MMEFR halen azalmış olabilir (Tablo 81-1). Atak klinik olarak tamamen

düzeldiğinde MMEFR'de kalıcı bir azalma beklenmez, ancak tedavi süresince bu kaybolur. Eğer hasta atak sırasında tam bir akciğer fonksiyon ölçümüne koöper olabilirse total akciğer kapasitesinde ve rezidüel volümde artış görülür, tedaviyle total akciğer kapasitesi ve rezidüel volüm normale döner. Bu testler için ekstra uyum gerektiği için akut astım atağında yapılması önerilmez ancak hastaneye yatırılan akut astım atağında taburcu etmeden önce veya ataklar arası dönemde endikedir.

Hastanın göreceli olarak stabil olduğu dönemde yapılan solunum fonksiyon testinde düşük FEV₁, düşük zorlu vital kapasite ve hafif artmış total akciğer kapasitesi ve rezidüel volüm saptanır. Bu sonuçlar bronkodilatör sonrası tamamen normale dönebilir, ama bronkodilatör yanıtı FEV₁'de %12 ve en az 200 mL artış olarak tanımlanır.

Ekshale NO-

Ekshale edilen havadaki NO fraksiyonu astımlı hastalarda yükselir. Her ne kadar, artış olarak kabul edilen tam konsantrasyon, gaz örneği gibi teknik detaylarla değişebilir de, 20-25 parça/ milyon tedavi edilmemiş astım hastalarını astım olmayanlardan ayırmada kabul edilebilir bir konsantrasyon olarak kabul edilir.

Arter Kan Gazları

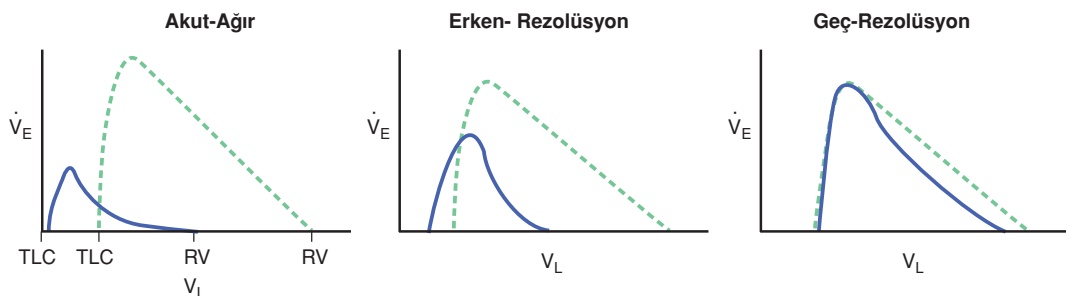
Kan gazı analizi hafif astım olanlarda gerekmez. Eğer astım ağırsa kan gazı analizi gerekebilir, örneğin hipoksemi ve hiperkapni olan deniz seviyesinde oda havası soluyan kişide PaO₂ genellikle 55-70 mmHg ve PaCO₂ 25-35 mmHg düzeyindedir. Atak başlangıcında genellikle saf respiratuvar alkaloz vardır, atakların süresi uzadığında pH kompensatuvar metabolik asideminin sonucu olarak normale döner. Normal PaCO₂'e orta -ağır hava yolu obstrüksiyonu olan bir hastada dikkat edilmesi gerekir, çünkü solunum sistemi üzerindeki yükün solunum kasları tarafından karşılandığı ve solunum yetmezliğinin yaklaştığının bir göstergesi olabilir. PaCO₂ arttığında pH hızla düşer çünkü bikarbonat depoları uzamış respiratuvar alkalozun renal kompanseasyonu nedeniyle boşalmıştır. Bu olaylar zinciri nedeniyle orta ağır dereceli hava yolu obstrüksiyonu olan astımlı hastalarda PaCO₂ düzeyi "normal" ise bunun yakın takibi gerekir.

Diğer Kan Tetkikleri

Astımlı hastalar sıklıkla atopiktir, ancak kanda eozinofili yaygın değildir. Mikrolitredeki eozinofil sayısı astım tedavisinde antistokin yanıtını gösteren bir yöntem olarak kullanılmıştır (aşağıya bakınız). Ek olarak serum immunoglobulin E (IgE) düzeyi çoğunlukla gösterilir. Eğer hastanın öyküsüne göre gereklyse, IgE spesifik antijenlere karşı IgE ölçümü yapan testler yapılabilir. Epidemiyolojik çalışmalar, astım hastalarında düşük IgE düzeylerinin beklenmedik olduğunu göstermektedir ancak ağır astımlı bazı hastalarda kan eozinofil düzeyleri yüksek ve IgE düzeyleri düşük olabilir.

TABLO 81-1 PEFR, FEV ₁ VE MMEFR SONUCUNA GÖRE ASTİM ATAĞI AĞIRLIĞI		
TEST	PREDİKTE DEĞER %	ASTİM ŞİDDETİ
PEFR	>80	Spirometrik bozukluk yok
FEV ₁	>80	
MMEFR	>80	
PEFR	>80	Hafif astım
FEV ₁	>70	
MMEFR	55-75	
PEFR	>60	Orta astım
FEV ₁	45-70	
MMEFR	30-50	
PEFR	<50	Ağır astım
FEV ₁	<50	
MMEFR	10-30	

FEV₁ = zorlu ekspiratuvar hacim 1. Saniye, MMEFR = maksimal ekspiratuar ortası akım hızı, PEFR = pik ekspiratuvar akım hızı



ŞEKİL 81-1. Astımın farklı evrelerinde şematik akım-volüm eğrileri. Her bir figürdeki kesik çizgi normal akım-volüm eğrisini göstermektedir. Predikte edilen ve gözlenen total akciğer kapasitesi (TLC ve rezidüel volüm (RV) her bir eğrinin iki ucunda görülmektedir. VE = ekspiratuvar akım hızı; VL = akciğer hacmi.

cine bağlı olarak öksürük (genellikle kuru) ve değişken süreli nefes darlığı ile karşımıza çıkabilir. Hemoptizi, alveoler hemorajik bozukluklarda sık görülen bir semptomdur. Akut interstisyel pnömoni haricinde, ateş, lökositöz ve produktif öksürük gibi akut bulaşıcı bir süreci düşündüren semptomlar genellikle yoktur. İlk akciğer grafisi veya bilgisayarlı tomografi (BT) olası bir alveoler dolum bozukluğu süreciyle uyumluysa (Bölüm 78) ve akut pnömoni ve pulmoner ödem dışlanabilirse, bronkoscopi ile bronkoalveoler lavajla (BAL) (Bölüm 79) ve transbronşiyal biyopsi yapılmalıdır. BAL özellikle pulmoner alveoler proteinozis, invaziv müsinöz adenokarsinom, lepidik baskın müsinöz olmayan adenokarsinom (Bölüm 182) veya alveoler hemorajiden şüpheleniliyorsa yapılır. Bu testler tanısal olmadığında ve birçok şüpheli akut interstisyel pnömoni olgusunda, doğru tanı koymak için torakoscopi veya açık cerrahi yöntemle elde edilen bir cerrahi akciğer biyopsisi gerekli olabilir.

TABLO 85-1 ALVEOLER DOLUM BOZUKLUKLARI

HASTALIKLAR	PATOFİZYOLOJİ	RADYOGRAFİK BULGULAR
Pulmoner alveoler proteinozis	GM-CSF sinyalindeki defektlere bağlı olarak alveoler makrofajlar tarafından bozulmuş surfaktan üretimi	"Kaldırım taşı" ve BT'de diffüz alanlarda buzlu cam görüntüsü ile bilateral alveoler infiltratlar
Akut interstisyel pnömoni	Temporal üniformite ile diffüz alveoler hasar	Akut solunum sıkıntısı sendromuna benzer diffüz alveoler dolum
Diffüz alveoler hemoraji	Pulmoner mikrodolaşımdan genellikle kapillerden kanama	Akut gelişen bilateral alveoler infiltratlar
İnvaziv müsinöz adenokarsinoma ve lepidik predominant nonmüsinöz adenokarsinoma (önceden bronkoalveoler hücreli karsinom olarak adlandırılan)	Alveoler septalar boyunca yerleşen kanser hücreleri	Pnömonik opasiteler, hava bronkogramı içeren konsolidasyon, buzlu cam opasiteleri (soliter veya multipl)

BT = bilgisayarlı tomografi; GM-CSF = granülosit-makrofaj koloni-stimüle edici faktör

PULMONER ALVEOLER PROTEİNOZİS

EPİDEMİYOLOJİ

Pulmoner alveoler proteinozis alveollerde fosfolipoproteinöz surfaktan materyalin toplanmasıyla ortaya çıkan nadir bir alveoler dolum bozukluğudur. İnsidansının milyonda 3,7 olduğu tahmin edilmektedir. Erişinlerde pulmoner alveoler proteinozis %90 primer kazanılmış otoimmün bir hastalıktır. Ancak benzer histopatolojik özellikler sekonder sebeplerde örneğin akut silikoziste (silikoproteinozis Bölüm 87), alüminyum tozuna maruziyet (Bölüm 87), indiyum tozuna maruziyet, immün yetmezlikler (ör. immunoglobulin G monoklonal gamopati ve ciddi kombine immün yetmezlik), hematolojik malign neoplazmlar (özellikle miyeloid lösemiler, Bölüm 173 ve 175) ve bazı enfeksiyonlarda (ör. *Pnömocystis jiroveci* pnömonisi) bulunabilir. Pulmoner alveoler proteinozis ayrıca kemik iliği transplantasyonundan (Bölüm 168) sonra tanımlanmıştır. Ayrıca yenidoğanda genellikle konjenital bir formu görülmür.

PATOBİYOLOJİ

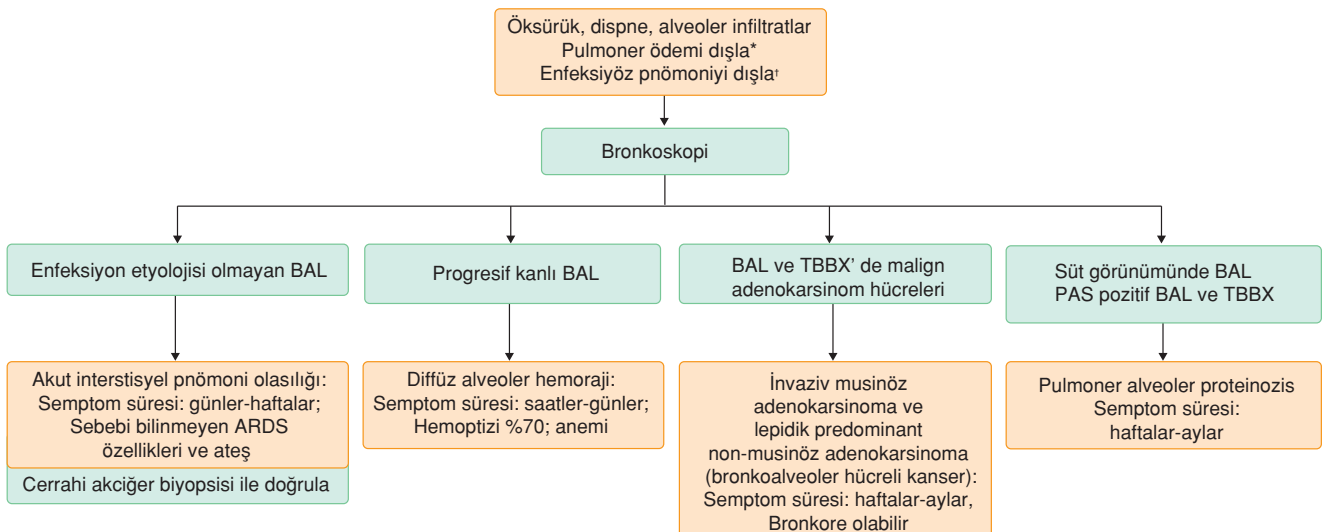
Pulmoner alveoler proteinozisin patogenezi alveoler makrofajlarda granülosit-makrofaj koloni stimüle edici factor (GM-CSF) sinyalizasyonundaki defektlere bağlı olarak gelişen surfaktan işleme sürecindeki bozuklukla ilişkilidir. Bu bozukluk GM-CSF'e karşı antikor oluşmasına veya %90 olguda görülen GM-CSF reseptör gen mutasyonlarına bağlı olabilir. Sekonder formların sebebi makrofaj disfonksiyonu ve azalmış surfaktan klirensine sebep olan rlatif GM-CSF eksikliğidir.

Pulmoner alveoler proteinozisin konjenital otozomal resesif formu surfaktan protein B veya C'yi veya GM-CSF reseptörlerini kodlayan genlerde mutasyon sonucu oluşur, anormal surfaktan fonksiyonlarına ve homozigot infantlarda ciddi solunum sıkıntısına sebep olur. Bu bozukluğun sonucu, surfaktanın artmış üretimi veya alveoler makrofajlar tarafından surfaktanın fagositozla temizlenmesinde azalmaya bağlı olarak surfaktandan zengin materyalin birikimidir.

Pulmoner alveoler proteinozisin histolojik değerlendirmesinde lipoproteinoz materyalle dolu alveoller periyodik asit-Schiff boyası ile pembe boyanır (pozitif reaksiyon). Klasik olarak alveoler mimaride bozulma olmamıştır. Elekttron mikroskopisi lamellar (fosfolipid içeren) miyelin cisimciklerini gösterir.

KLİNİK ÖZELLİKLER

Pulmoner alveoler proteinozis üçüncü ve dördüncü dekatta, 2:1 erkek predominansı ile ortaya çıkar. Hastaların çoğunluğu (%72) sigara kullanıcısıdır. Hastalarda ani başlangıçlı dispne ve öksürük görülür. Öksürük kuru olabilir veya nadiren gri renkli balgam ile produktiftir. Semptomların başlangıcından



ŞEKİL 8 5-1. Alveoler dolum bozukluklarına genel yaklaşım. *Bölüm 52. †Bölüm 91. ARDS = Akut respiratuar distres sendromu; BAL = bronkoalveoler lavaj; PAS = periyodik asit-Schiff; TBBX = transbronşiyal biyopsi.

TANI

Akciğer grafilerinde akciğer alt zonlarında belirgin olan bilateral yamasal pulmoner infiltratlar gözlenir. YÇBT'de genellikle bilateral ve sıklıkla alt loblarda belirgin retikülasyon ve hacim kaybıyla birlikte buzlu cam görünümü belirgindir (Şekil 86-4). Hücresel NSIP, YÇBT'de buzlu cam opasiteleri, konsolidasyon veya ikisinin beraber olduğu hafif en orta şiddette lenfoplazmositik interstisyel kronik inflamasyon ile karakterizedir. Hücresel NSIP'in başlıca ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken alternatif tanı akut/subakut hipersensitivite pnömonisidir. Bu nedenle çevresel maruziyetin sorgulandığı bir hikayenin alınması oldukça önemlidir. Aksine, fibrotik NSIP'de tek biçimde yoğun histopatolojik interstisyel fibrozis ve YÇBT'de bazen erken evrelerdeki idiyopatik pulmoner fibrozis/olağan interstisyel pnömoniden (OIP) ayırt etmede zorluk yaratacak mimari düzensizlikle beraber bilateral alt lob dağılımı

görülmektedir. Bu durumlarda, NSIP tanısı yalnızca cerrahi akciğer biyopsi örneğindeki histolojik özellikleriyle kesinleştirilebilmektedir.

TEDAVİ VE PROGNOZ**Rx**

Hücresel NSIP tanısı alan hastalar genellikle kortikosteroid tedavisine (Tablo 92-5) yanıt vermekte ve prognozları genellikle idiyopatik pulmoner fibrozisli hastalardan daha iyi olmaktadır. Ancak bazı hastalar yıllar içinde progresyon göstermekte ve idiyopatik pulmoner fibroziste olduğu gibi akut alevlenmeler olmaktadır. İmmun modülatör ilaçlardan olan prednizon, azatioprine ve mikofenolat ampirik olarak kullanılmakta ve klinik yanıtı göre ilaç dozları randomize klinik çalışmalar olmadığı için klinisyen tarafından değerlendirilmektedir.

SİGARA İLİŞKİLİ İNTERSTİSYEL PNÖMONİLER**Respiratuar Bronşiyolit İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı**

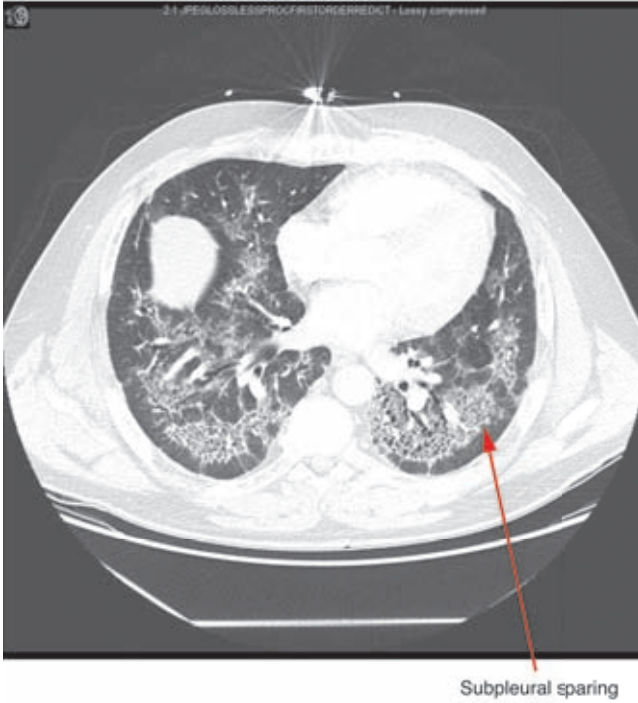
Bu interstisyel akciğer hastalığı neredeyse tamamen sigara içiciliğiyle ilişkilidir ve genellikle yaşamın dördüncü veya beşinci dekadında klinik bulguları ortaya çıkar. Bununla beraber, göreceli olarak daha genç hastalar ve önceki sigara içiciliği veya sigara dumanına kronik pasif maruziyeti olan asemptomatik kişilerde insidental olarak radyolojik olarak tespit edilebilmektedir.

TANI

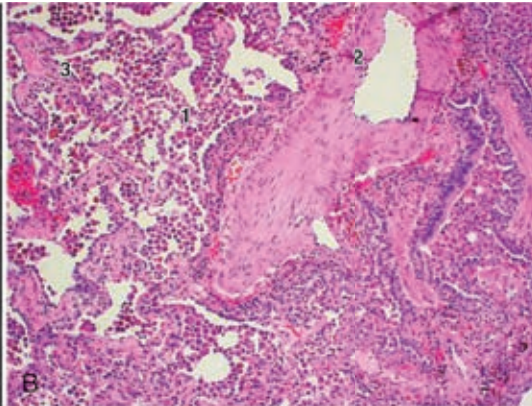
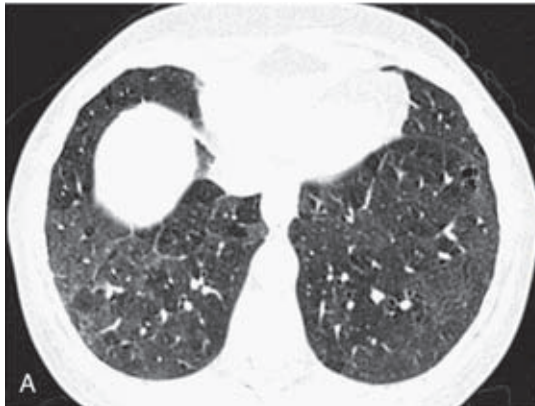
Solunum fonksiyon testleri değişken derecelerde havayolu obstrüksiyonu, hafif azalmış veya korunmuş total akciğer kapasitesi ve azalmış DLCO göstermektedir. Akciğer grafisi tipik olarak bronşial duvar kalınlaşması ve buzlu cam alanlarını ortaya koymaktadır. YÇBT'de üst loblarda belirgin sentrilobüler nodüller, yamasal buzlu cam görünümü ve peribronşial alveoler septal kalınlaşma (Şekil 86-5A) gözlenmektedir. Düşük atenüasyon (mozaik atenüasyon) alanları küçük havayolları hastalığının bir sonucu olarak hava hapsini yansıtmaktadır. BAL'daki karakteristik bulgu sıklıkla orta dereceli nötrofil artışıyla beraber gözlenen çok sayıda kahverengi-pigmentli alveoler makrofajlardır. Akciğer biyopsisi nadiren gerekli olur. Biyopsideki asıl histopatolojik belirleyiciler camı eozinofilik sitoplazmalı pigmente alveoler makrofajların birikimi ve tipik olarak bronşiyollerde ve devamındaki alveoler duvarlarda (Şekil 86-5B) kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu olan respiratuar bronşiyollerde granüler pigmentasyondur. Fibroblastik odaklar ve balpeteği değişiklikleri mevcut değildir ancak sentrilobüler amfizem sıkır.

TEDAVİ VE PROGNOZ**Rx**

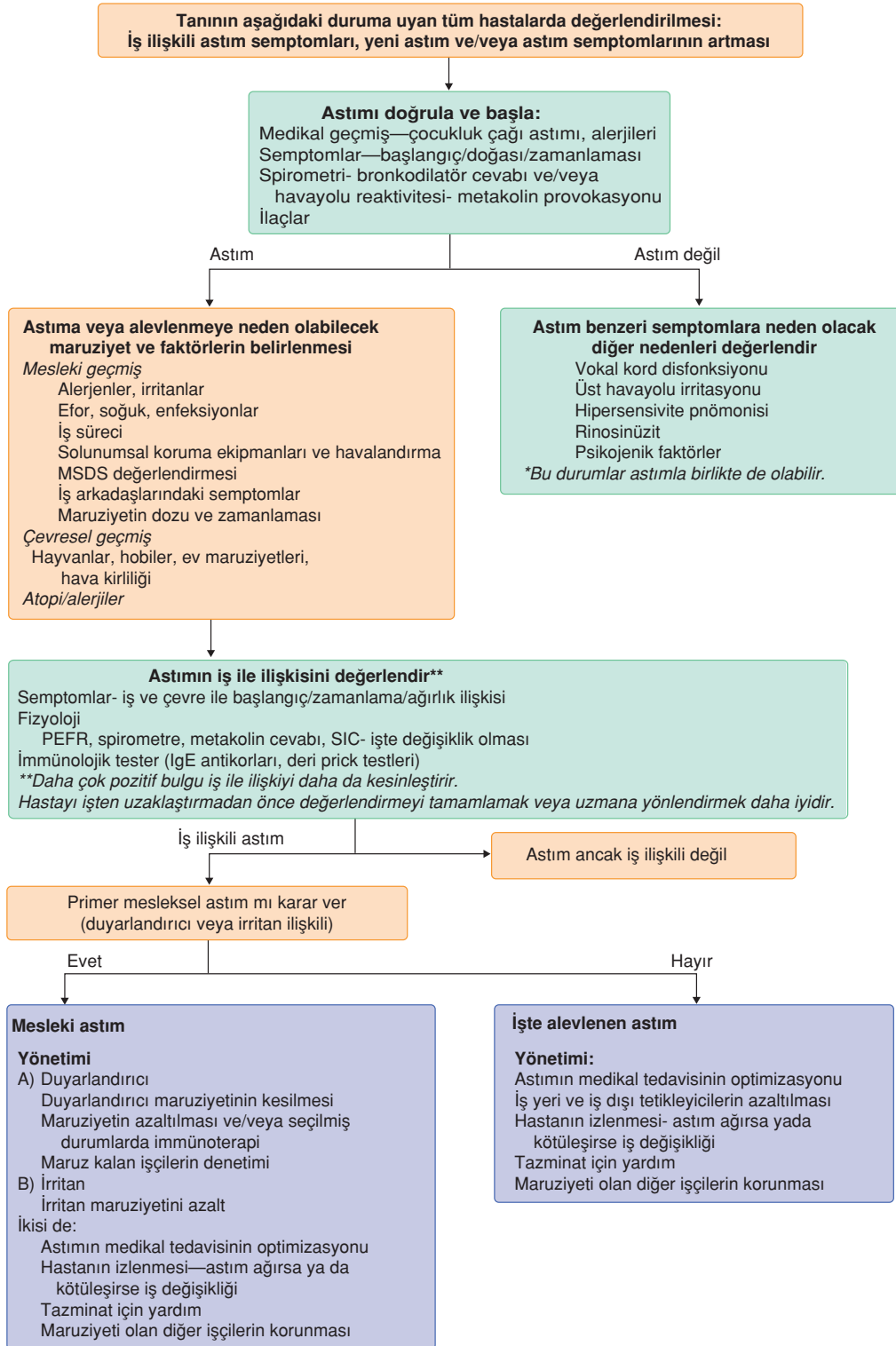
Balpeteği akciğer ve son dönem fibroze ilerleme eğer hasta sigara içmeyi bırakırsa nadirdir.¹¹ Sigara içmeye devam etmeyen hastalar birkaç ay düşük doz kortikosteroidlerden fayda görebilir (örneğin prednizon 10-20 mg/gün).



ŞEKİL 86-4. Nonspesifik interstisyel pnömoni. Karakteristik subpleval korumayı gösteren bilgisayarlı tomografi bulguları



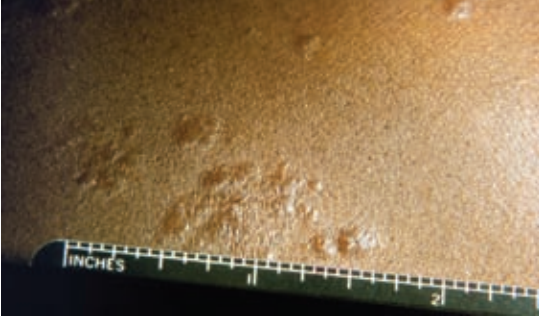
ŞEKİL 86-5. Respiratuar bronşiyolit ilişkili interstisyel akciğer hastalığı. A, YÇBT'de buzlu cam opasiteleri ve mozaik perfüzyon B, (1) terminal hava yolları etrafında pigmente makrofajlar (2) değişken bronşiyal metaplazi ve (3) interstisyel fibrozis



ŞEKİL 87-1. İş ilişkili astımın klinik değerlendirmesi ve yönetimi. IgE = İmmünglobulin E; MSDS = Materyal güvenlik veri formu; PEFR = PEF hızı; SIC = spesifik inhalasyon provokasyonu. (ACCP Konsensusu: İş ilişkili astımın tanı ve yönetimi; Chest. 2008; 134:15-415.)

temsil eder. Reaktif havayolu disfonksiyon sendromunun en belirleyici kriterleri: maruziyetten sonraki 24 saat içinde astım semptomlarının başlaması, plansız doktor randevusuna neden olacak kadar ciddi semptom olması, belli bir irritana yüksek seviyede maruziyet, en az 3 ay devam eden astım semptomları, astımı doğrulayan bronkodilatör ile reversibl veya bronş provokasyonunun gösterilebildiği solunum fonksiyon testleri ve önceden bir akciğer

hastalığının veya mevcut semptomları açıklayacak bir durumun olmaması. Bu kriterler tümü ile karşılanmadığı zaman (örneğin maruziyetten 24 saatten uzun zaman geçtikten sonra başlayan veya birkaç hafta içinde düzelen semptomlar) iritan ilişkili astım tanımı kullanılır ve bu tanım reaktif havayolu disfonksiyon sendromundan daha az kesindir. Temizlik malzemelerine ve diğer iritanlara kronik düşük seviyede maruziyet de astıma yol açabilir.



ŞEKİL 89-6. Sarkoidozun cilt lezyonları. Sarkoidoza bağlı lezyonlar her yerde görülebilir. Bu hastada sırtın üst kısmında mumsu görünüme sahip papülleri var.



ŞEKİL 89-7. Lupus pernio kronik sarkoidozda, burun, yanaklar ve kulaklarda görülen infiltratif cilt lezyonlarını tanımlamak için kullanılan terimdir.

tekrar ortaya çıkabilir. Eritema nodozum, sarkoid granülom bulunmayan nonspesifik septal pannikülitir ve bu nedenle biyopsi tanıda katkı sağlamaz. Eritema nodozum, iyi prognoz göstergesidir, hastaların %85'inde hastalık 2 yıl içinde düzelir.

Lupus pernio (Şekil 89-7), kronik, kabarık, kırmızımsı, endüryasyonlu plak ve nodüllerden oluşur; burun, yanaklar, dudaklar ve kulaklarda görülür ve sarkoidoza spesifiktir. Lupus pernio bulunan hastalarda fibrotik akciğer hastalığı ve üst havayolu tutulumu olan daha kronik bir hastalık olur.

Göz Tutulumu

Olguların %25'inden fazlasında göz tutulumu olur (Bölüm 395) ve gözün herhangi bir kısmı ve adneks etkilenebilir. Kadınlar daha sık etkilendir. Kuru göz en sık belirtidir ve genelde görmeyi etkilemez. Göz yaşı kanallarının büyümesi ve konjonktival tutulum sıkıdır. Konjonktiva tutulumu soluk sarı nodüller şeklindedir ve biyopside granülomlar görülebilir. Kornea tutulumu nadirdir. Akut anterior üveit, ağrı, fotofobi, gözlerde yaşarma ve kızarıklık şeklinde görülür. Kronik anterior üveit daha sıkıdır ve az yakınmalara neden olur. Posterior üveit sarkoidoza bağlı göz tutulumu olan hastaların %30'unda görülür ve sıklıkla beraberinde merkezi sinir sisteme tutulumu da vardır. Koroïdal lezyonlar fundusta birçok yerde çok sayıda bulunur. Üveit hastalarının %10-15'inde hem anterior hem de posteriorda tutulum olur.

Üveit, sarkoidozun göz dışı tutulumunun habercisidir ve tanı konulmadan onlarca yıl önce ortaya çıkabilir. Kronik anterior üveit katarakt ve glokoma neden olabilir. Heerfordt sendromu anterior üveit, paratiroid bezlerinde büyüme ve ateş ile karakterizedir.

TABLO 89-2 NÖROSARKOİDOZ

Kafa çiftlerinin tutulumu
VII—Fasiyal sinir paralizi (tek, çift taraflı)
II—Optik sinir (tek, çift taraflı)
VIII—İşitme kaybı
Diğer kafa çiftlerinin tutulumu
Myelopati (sensöri, motor)
Nöbet
Baziller menenjit
Santral diyabet insipitus
Panhipopituitarizm
Parankim kitlesi
Hidrosefali
Periferik nöropati

Kalp Tutulumu

Sarkoidoz hastalarının %25'inde otopside kalpte granülom saptanır. Sistemik sarkoidoz hastalarının Birleşik Devletler'de %25-30'unda ve Japonya'da %60'ında MR ve pozitron emisyon tomografi (PET) görüntülemelerinde kardiyak sarkoidoz vardır. Olguların %25'inde kardiyak sarkoidoz tek tutulum şekli olabilir. Kardiyak sarkoidozda granülomlar çoğunlukla sol ventrikül duvarını tutar (Bölüm 54). Daha sonra ise interventriküler septum etkilenir ve bu nedenle iletim sistemi de etkilenir. Kardiyak belirtiler: atrioventriküler blok, ventriküler aritmiler, sol ventriküler disfonksiyon ve ani ölümdür.⁸

Nörolojik Tutulum

Otopsi yapılan sarkoidoz hastalarının %25'inde sinir sisteminde granülomlar görülür, ancak hastaların sadece %10'u nörolojik semptom tariflerler (Tablo 89-2). Nörolojik tutulum olan hastaların %75'inde, nörolojik belirti ve bulgular sarkoidoz tanısında önce ortaya çıkar ve sarkoidozun yegane belirtisi olabilir.

Nörosarkoidozun beyin sapı, hipotalamus ve hipofiz tutulumuna eğilimi vardır.⁹ Hipofiz tutulumu olursa, en sık anomaliler gonadotropin (Bölüm 211) ve troid stimulating hormon (TSH) eksiklikleri ve hiperprolaktinomadır. Miyelopati, spinal kordun herhangi bir yerini tutabilir ve kötü prognoz göstergesidir. Periferik nöropati (Bölüm 392), mononöropati veya polinöropati şeklinde görülebilir.

Karaciğer ve Dalak

Karaciğer tutulumu siyahi Amerikalılar'da beyazlara göre iki kat daha fazladır. Karaciğer tutulumuna bağlı semptomlar nadirdir ancak karın ağrısı ve kaşıntı en sık olanlardır. Ateş, kilo kaybı, sarılık karaciğer tutulumu olanları %5'inden daha azında görülür. Hastaların %20'sinde fizik muayenede hepatomegali vardır ve %35'inde serum aminotransferazlar ve alkalen fosfatazlar yüksektir. Sarkoidoz nadiren (<%1) portal hipertansiyon ve varis kanamasına neden olacak progresif karaciğer hastalığına neden olur. Dirençli hipoksemi, siroz ve karaciğer yetmezliğine neden olan hepatopulmoner sendrom da gelişebilir.

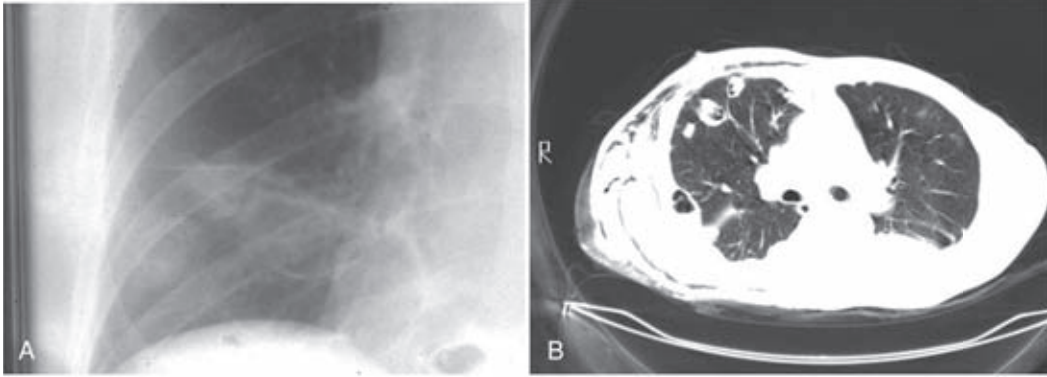
Splenomegali fizik muayenede hastaların %5 ile 15'inde saptanır. Masif splenomegali nadirdir.

Kemik ve Eklemler

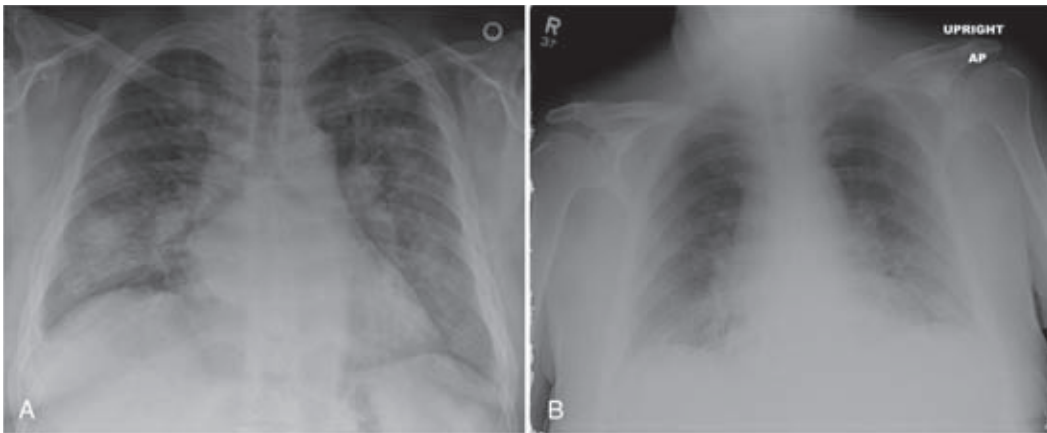
Çoğu hasta, artıraljiden şikayet eder ancak %35'inde artrit gelişir. Akut sarkoid artriti (Bölüm 259) özellikle omuz ve diz başta olmak üzere büyük eklemleri etkileyen periartrittir ve genelde Löfgren sendromunda görülür. Bu hastalarda sıklıkla eklem ağrısına bağlı yürüme güçlüğünden şikayet ederler. Akut sarkoid artriti genelde 3 ay kadar devam eder ancak kendi kendini sınırlar. Sinovyanın granümatöz infiltrasyonu ile gelişen kronik sarkoid artriti nadirdir. Osseöz sarkoidoz hastaların %3 ile 13'ünde gelişir ve genelde belirti vermez.

Kalsiyum Metabolizması

Granülom ve alveoller içindeki makrofajlarda artmış 1- α hidroksilase aktivitesi 25-hidroksivitamin D'yi biyolojik olarak aktif form olan 1,25 dihidroksivitamin D (kalsitriol)'ye dönüştürür ve böylece hastaların %50'sinden fazla-



ŞEKİL 91-3. Hematojen Stafilokok aureus pnömonisi. A. Akciğer grafisinde kavitasyon içeren karakteristik yuvarlak lezyon. **B.** Aynı lezyonun bilgisayarlı tomografideki görünümü.



ŞEKİL 91-4. A, Coronavirüs pnömonisi olan hastada bilateral yamalı infiltrasyonlar. B. İnsan metapnömovirüsüne bağlı olduğu kanıtlanmış toplumda gelişen pnömönide akciğer grafisi.

ciğer absesine (Bölüm 84) de yol açabilir. Özellikle üst lob posteriorda hava-sıvı seviyesi olmaksızın kaviter lezyon olması tüberküloz (Bölüm 308), tüberküloz dışı mikoabakteri veya nocardiosis düşündürür. Nadiren, tüberkülozun akut bakteriyel pnömöniiyi taklit eden daha akut şekli de olabilir. Aspergillus (Bölüm 319) bir kavite içinde çoğalarak, intrakaviter miçetomanın (fungus topu) bir yay veya hava halosu ile çevrili ayırtedici görünümü meydana gelebilir.

Herhangi bir nedenle hızla progrese olan pnömönii akut respiratuar distress sendromu (Bölüm 96) veya alveolar hemorajiyle uyumlu diffüz akciğer infiltrasyonlarına neden olabilir. Her ne kadar hastaneye yattıktan ve tedavi başladıktan sonra sıklıkla sıvı replasmanına bağlanan infiltrasyonların genişlemesi daha çok devam etmekte olan inflamatuvar yanıtı yansıtır. Toraks BT infiltrasyonunun natürünü aydınlatmaya yardımcı olabilir ve sıvı ya da kitle varsa belirlemeyi sağlar, ancak hastaneye yatışta iyi kalitede bir akciğer grafisi çekilebiliyorsa çoğunlukla gerekli değildir.

Laboratuvar Bulguları

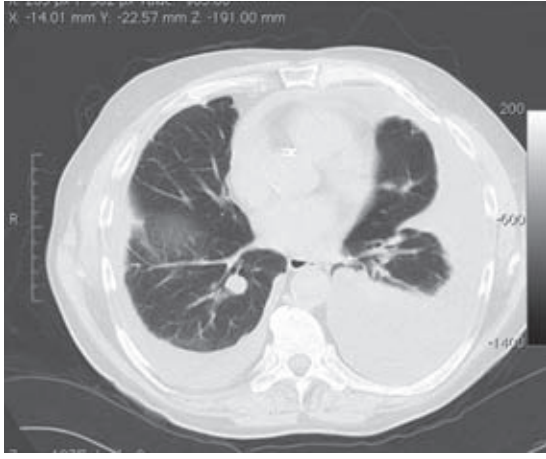
Bakteriyel pnömönii olan hastaların çoğunda hastaneye yatış sırasında lökosit sayısı 11,500/μL'den yüksektir ve yaklaşık lökosit sayısı 15,000 /μL'den yüksektir. Lökosit sayısının normal olması güven verici değildir, ağır bakteriyel enfeksiyonlarda, lökosit sayısı 6000/μL veya düşük olabilir. Ağır bir bakteriyel enfeksiyonda lökosit sayısı baskılandığında hemen her zaman immatür hücreler yüksektir. Hastaneye toplumda gelişen pnömöniiyle uyumlu bir tabloda gelen ama enfekte olmayan örneğin akciğer ödemi veya akciğer kanseri olan hastaların yaklaşık %40'ında da lökosit sayıları 11,500/μL'den yüksektir ve yüksek lökosit sayısı pnömönii için özgül değildir. Bakteriyel pnömönii dışındaki diğer akut pulmoner hastalıklarda lökosit sayısının 20,000/μL'den fazla olması beklenmez. Serum bilirubin, aminotransferaz ve laktat dehidrogenaz (LDH) düzeylerinde nonspesifik hafif yükseklikler sıkça görülür. AIDS hastalarında, *Pneumocystis* pnömönisinde ve dissemine *Histoplasma*

enfeksiyonunda belirgin olarak LDH düzeyinde artış görülebilir (Bölüm 316 ve 321).

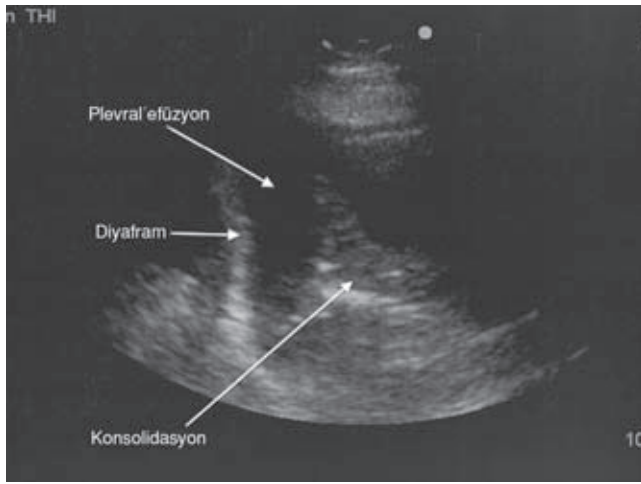
Serum prokalsitonin düzeylerinin artması bakteriyel enfeksiyon ihtimalini artırır ama düşük seviyede olması bu tanıyı dışlamak için yeterli derecede duyarlı değildir. Aslında bazı randomize çalışmalarda alt solunum yolu semptomları ile başvuran hastalarda prokalsitonin düzeyi ile tedavinin yönlendirilmesi (serum düzeyinin ≤0.25 μg/L olması halinde kullanılmaması önerilir ve <0.1 μg/L ise antibiyotik kullanılmaması kuvvetli şekilde önerilir.) antibiyotik kullanımını azaltabilir.^[2] ABD'de yakın zamanda yapılan çalışmada, pnömönii tedavisinde rehberlere yüksek uyumun yararı gösterilemedi.^[3] Daha da ötesi, bakteriyel pnömönisi olan hastaların %25'inde normal prokalsitonin seviyeleri olabilirken, pnömönii sendromu ile başvuran ancak bakteriyel enfeksiyonu olmayan hastaların da %25'inde prokalsitonin düzeyi yüksek olabilir, bu test tek başına tedavi kararı vermede kullanılamaz.^{3,4}

Mikrobiyolojik Tanı

Trakea ve bronşları döşeyen hücrelerin silyer aktivitesi ve öksürük refleksi ile inflamatuvar eksuda solunum yollarından temizlenir. Balgamda, plazma, lökositler ve bakterilerin olduğu bu eksuda az ya da çok miktarda tükürük ile karışır. Epitelial hücrelerle göreceli olarak kontamine olmayan inflamatuvar örneklerde tek tip bir bakterinin yüksek sayılarda olması (ör: pnömokoka benzeyen gram-pozitif koklar) pnömöninin etyolojik ajanı (Şekil 91-5) olduğunu düşündürür. *Haemophilus* (Bölüm 284), *Moraxella* (Bölüm 284) ve gram negatif basiller (Bölüm 289 ve 290) mikroskopik görünümüleri daha da belirleyicidir. Pnömokoksik pnömönide bakteriyemi olan hastalarda doğru bir balgam örneği veriyse ve antibiyotik tedavisi görmediyse balgamın gram boyaması pnömokokları ve *H. influenzae*'yi saptamada %85'den fazla duyarlıdır ancak diğer bakterilerde daha düşük olabilir. Gram boyamanın duyarlılığı antibiyotik tedavisinden 6 saat sonra, kültür içinse tedavi başladıktan 18 saat sonrasında dramatik şekilde düşer. Örnekler ancak zamanında alınırsa tanısal



ŞEKİL 92-4. Şekil 92-3'deki aynı hastanın bilgisayarlı akciğer tomografisinde plevral efüzyon izlenmekte.



ŞEKİL 92-5. Ultrasonda sağ tarafta plevral efüzyon görülüyor. Torasentez iğnesini yerleştirmek için yatak başında ultrason kullanılabılır.

BT küçük miktarlardaki plevral sıvıyı saptayabilir ve loküle plevral sıvıyı gösterebilir. Aynı zamanda plevral sıvıya neden olan parankimal anormallikleri göstermede, ateletazi ile efüzyonu ve loküle efüzyonları akciğer absesinden ayırmada daha faydalıdır (Şekil 92-4). Ultrason 5-10 ml'ye kadar küçük miktarlardaki sıvıyı saptayabilir ve torasentez yaparken kılavuz iğne yerleştirmek için kullanılır (Şekil 92-5).⁶ Florodeoksiglukozun plevrada tutulduğunu gösteren pozitron emisyon tomografi (PET) BT varlığı plevral maligniteyi düşündürür.

Efüzyonun nedeninin tanısını koymada ihtiyaç duyulan testler için nispeten az miktarda sıvı (30-50 ml) gereklidir. Hastanın semptomlarını rahatlatmak için daha büyük volümlerde (1-1.5 L) sıvı boşaltılabilir. Boşaltılan sıvı miktarı 1.5 L'den daha fazla olması, re-ekspansiyon akciğer ödemi ile sonuçlanabilir. Kanama diatezi bulunanlarda, plevral sıvı miktarı çok az ve düşük yarar-risk oranı olanlarda tanısal torasentez yapılması rölatif olarak kontrendikedir.

Sıvı transüda ya da eksüda olarak sınıflandırılabilir (Tablo 92-4).⁷ Plevra sıvısı eğer eksüda ise, takip eden kriterlerden en az birini karşılamalıdır: plevral sıvının proteinin serum proteinine oranı 0.5'den büyük olması, plevral sıvının laktat dehidrogenaz (LDH)'sinin serum LDH'sına oranı 0.6'dan büyük olması ya da plevra LDH düzeyi normal serum LDH değerinin üst sınırının 2/3'ünden büyük olması. Bu 3 kriterin tümü karşılanmışsa, bir eksüdatif sıvı tanımlaması için duyarlılık, özgüllük ve pozitif prediktivite değeri %98'i geçer. Eğer plevra kolesterol düzeyi 45mg/dL'den, protein düzeyi 2.9 g/dL'den ya da LDH değeri normal serum LDH değerinin üst sınırının 0.45'inden yüksekse de eksüda varlığı düşünülebilir.

TABLO 92-4 EKSÜDANIN PLEVAL SIVI KARAKTERİSTİKLERİ

LIGHT KRİTERLERİ

Proetin	>0.5 plevral sıvı/serum değeri
LDH	>0.6 plevral sıvı/serum değeri
LDH	>2/3 normal serum değerinin üst sınırının
LDH=laktat dehidrogenaz	

TABLO 92-5 SPESİFİK HASTALIKLAR İLE PLEVAL EKSÜDANIN ÖZELLİKLERİ ARASINDAKİ KORELASYON

TEST	HASTALIK
pH <7.2	Ampiyem, malignite, özefagal rüptür, romatoid, lupus ve tüberküloz plöritisi
Glukoz (< 60 mg/dl)	Enfeksiyon, romatoid plörezi, tüberküloz ve lupus efüzyonları, özefagal rüptür
Amilaz (> 200 µg/dl)	Pankreatik hastalık, özefagal rüptür, malignite, rüptüre ektopik gebelik
RF, ANA, LE hücreleri	Kollajen vasküler hastalık
Düşük kompleman	SLE, RA
RBC (>5000/ µL)	Travma, malignite, pulmoner emboli
Şilöz efüzyon (trigliserid >110 mg/dl)	Tüberküloz, torasik duktus zedelenmesi (travma, malignite)
Sitoloji ya da biyopsi (+)	Malignite
ADA (>50 µg/L)	Tüberküloz

ADA = adenoazin deaminaz, ANA = antinükleer antikor, RA = romatoid artrit, RBC = kırmızı kan hücre, RF =romatoid faktör, SLE = sistemik lupus eritematozis.

Transüdalar

Ozmotik ve hidrostatik güçlerdeki değişikliklere bağlı efüzyonlar toplanmışsa genellikle transüda oluşur. Transüdatif efüzyonlar en sık kalp yetmezliğine bağlı bilateral gelişir ya da eğer tek taraflı olursa daha çok sağ hemitoraksta olur. Kalp yetmezliğine bağlı efüzyonlar genellikle artmış sol ve sağ kalp basınçları ile ilişkili (Bölüm 52) olsa da tek başına sağ kalp yetmezliği (ilerlemiş pulmoner arteriyel hipertansiyon gibi) nadiren bir efüzyon oluşturur. Transüdalar sirozda (Bölüm 144), nefrotik sendromda (Bölüm 113), mik-södemde (Bölüm 213), pulmoner embolide (Bölüm 74), superior vena kava obstrüksiyonunda ve peritoneal diyalizde (Bölüm 122) görülebilir. Sirozlu hastalarda asist, peritondan plevraya diyaframdaki küçük defektler aracılığı ile geçer (hepatik hidrotoraks; bkz. Tablo 92-3). Peritoneal diyaliz ve ateletazi transüdanın sık olmayan nedenleri arasında yer almaktadır. Malignite tipik olarak eksüda yapsa da bazen transüda oluşturabilir. Üriner sistemin obstrüksiyonundan kaynaklanan ürinotoraks⁸ oldukça nadir bir transüda nedenidir.

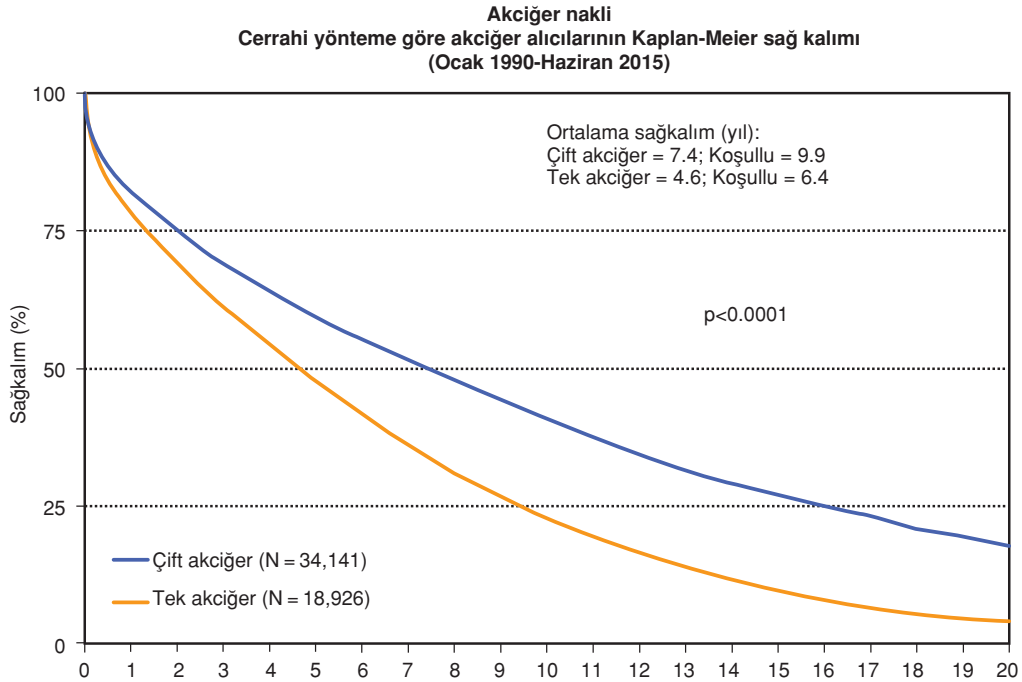
Genellikle kalp yetmezliği için agresif olarak yapılan diürezler plevra protein düzeyini eksüda olarak sınıflandıracak düzeye yükseltebilir; böyle hastalarda N-terminal pro brain natriüretik peptid (BNP) düzeyi 1500 pg/mL üzerinde olmalıdır.

Eksüdalar

Vasküler geçirgenlikte ve/veya plevral sıvı rezorpsiyonunda bir değişiklik nedeniyle ortaya çıkan eksüdatif efüzyonlar, inflamatuvar durumlarda, enfeksiyon veya neoplazmada görülebilir. Plevral sıvı analizi, plevral eksüdaların nedenlerini ayırt etmeye yardımcı olur (Tablo 92-5). Bununla birlikte, bazı durumlarda, kesin tanı, BT kılavuzluğunda iğne biyopsisi veya video yardımcı torakoskopik olarak plevral biyopsi yoluyla plevral dokunun temin edilmesini gerektirebilir.

Parapnömonik Efüzyonlar

Parapnömonik efüzyonlar, eksüdatif plevral efüzyonların en sık nedenidir. Pnömonili hastaların %40'ından fazlasında görülmektedir. Parapnömonik efüzyonlar tipik olarak bakteriyel pnömonili (Bölüm 91) hastalarda gelişir. Komplike olmayan parapnömonik efüzyonda genellikle pH değeri 7.3'den ve glukoz değeri 60 mg/dL'den büyük ve plevra sıvı LDH değeri de 1000



ŞEKİL 93-3. The International Registry for Heart and Lung Transplantation tarafından yayınlanan 1990-2015 arası tüm erişkin akciğer nakli için Kaplan-Meier sağ kalım oranları. Çift akciğer naklinin sağladığı belirgin sağ kalım avantajına dikkat edin. Nakil sonrası ilk yılda sağ kalım en düşük olduğu için, koşullu sağ kalım (örneğin nakil sonrasında en az 1 yıl yaşayan hastaların %50'si öldüğünde), nakil sonrası erken dönemde sağ kalan hastalar için daha gerçekçi bir sağ kalım beklentisi sağlamaktadır. (Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth adult heart transplantation report-2017; focus theme: allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36:1037-1046'dan alınmıştır.)

Kronik böbrek yetmezliği (Bölüm 121), sıkırtı ve böbrekte afferent damar tonusunu etkileyen ve nakil sonrası ilk yılda ortalama %50 glomerüler filtrasyon hızı düşmesine neden olan kalsinörin inhibitörleri siklosporin veya takrolimusla bağlı gelişir. Sistemik hipertansiyon kortikosteroid ve siklosporin kullanımına bağlı sıkırtı. Hipertansiyonu tedavi etmek için kullanılan kalsiyum kanal blokerleri serum siklosporin seviyesini artırır, bu nedenle kan düzeyi takibi ve doz ayarlaması gerekir. Hem kortikosteroidler hem de takrolimus diabet ve hiperlipidemi gelişimine katkıda bulunabilir.

Solid organ nakli, immünsüpresifler veya bağlı immün gözetleme fonksiyonlarında azalmaya bağlı olarak kanser riskini artırır. Hastalarda lenfoproliferatif malignite ve diğer kanser riski artar. Post-transplant lenfoproliferatif hastalıklar nakil yapılan olguların yaklaşık %4'ünde görülür ve çoğu EBV ile ilişkilidir. Bu sendromlar poli veya monoklonal olabilir. Poliklonal olanlarda immünsüpresif dozlarının azaltılması ile düzelebilir. Monoklonal olanlarda prognoz kötüdür, immünsüpresif dozlarında değişiklik ve kemoterapiye yanıt çok azdır. Hastalarda nakil sonrasında ayrıca deri, mesane, akciğer, serviks ve hepatobiliyer kanser riski artar.

Akcığer Nakil Sonuçları

Günümüzde akciğer nakli sonrasında yıllık mortalite çoğunluğu bronşiolitis obliterans sendromuna bağlı olmak üzere, %7-10 arasındadır. Nakil sonrası ortalama sağ kalım, cerrahi şekilde ve yapıma endikasyonuna göre 4.6-7.4 yıl¹² arasında değişmektedir.

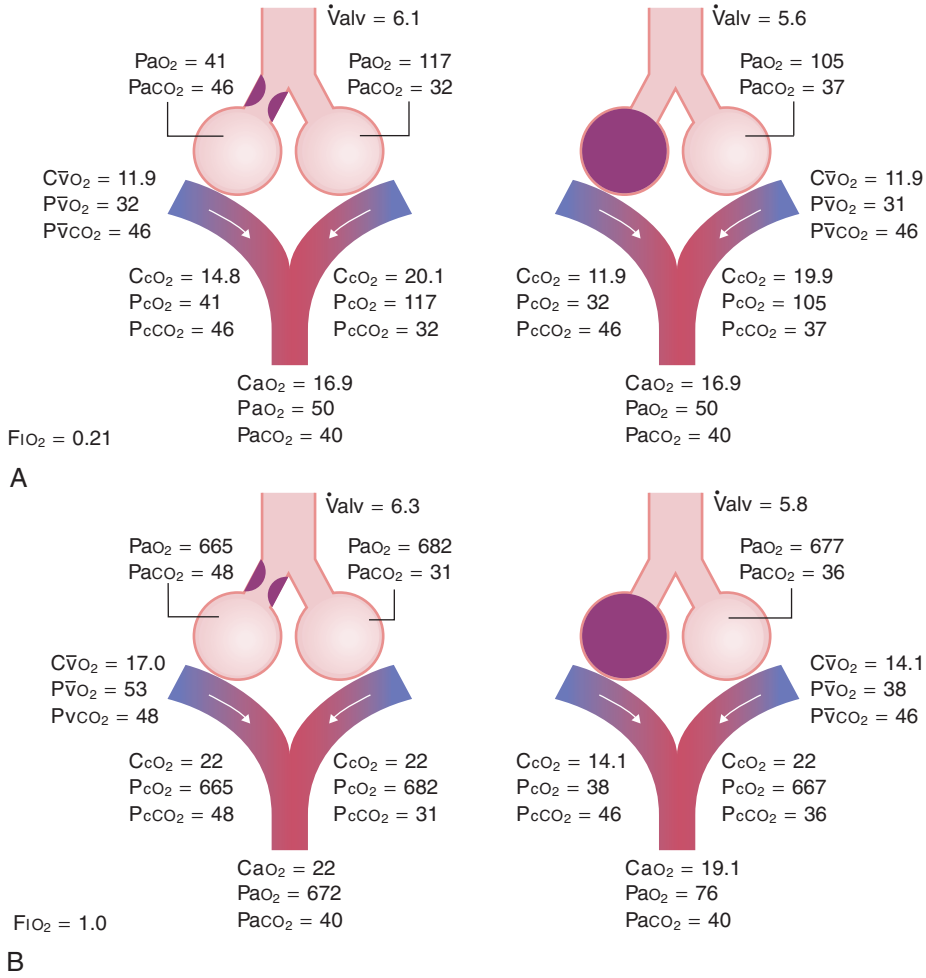


A Sınıfı Kaynaklar

- A1. Torrego A, Sola I, Munoz AM, et al. Bronchial thermoplasty for moderate or severe persistent asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;3:CD009910.
- A2. Sciurba FC, Criner GJ, Strange C, et al. Effect of endobronchial coils vs usual care on exercise tolerance in patients with severe emphysema: the RENEW randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315:2178-2189.
- A3. Davey C, Zoumot Z, Jordan S, et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HiFi study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386:1066-1073.
- A4. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, et al. Endobronchial valves for emphysema without interlobar collateral ventilation. *N Engl J Med.* 2015;373:2325-2335.
- A5. Valipour A, Slebos DJ, Herth F, et al. Endobronchial valve therapy in patients with homogeneous emphysema. Results from the IMPACT study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194:1073-1082.
- A6. Kemp SV, Slebos DJ, Kirk A, et al. A multicenter randomized controlled trial of zephyr endobronchial valve treatment in heterogeneous emphysema (TRANSFORM). *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196:1535-1543.
- A7. Deslee G, Mal H, Dutau H, et al. Lung volume reduction coil treatment vs usual care in patients with severe emphysema: the REVOLANS randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315:175-184.
- A8. Criner GJ, Sue R, Wright S, et al. A multicenter randomized controlled trial of Zephyr endobronchial valve treatment in heterogeneous emphysema (LIBERATE). *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198:1151-1164.
- A9. van Agteren JE, Hnin K, Grosser D, et al. Bronchoscopic lung volume reduction procedures for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2:CD012158.

SEÇİLMİŞ KAYNAKLAR

Seçilmiş Kaynaklar için lütfen şu adresten "Expert Consult" sitesini ziyaret edin: <https://expertconsult.inkling.com>.



ŞEKİL 96-2. İki bölmeli akciğer modeli kullanılarak düşük ventilasyon-perfüzyon (V/Q) oranı (sol) ve şant (sağ) arasında ($FIO_2 = 0.21$) (A) inspirasyon havasındaki oksijen konsantrasyonunun %100 oksijen ($FIO_2 = 1.00$) (B) ile solunmayla karşılaştırıldığında arteriyel oksijenasyon üzerindeki fark. Oda havası solur iken şant ve azalmış $\dot{V}/\dot{Q}$ oranı benzer arter kan gazı (arter kanında parsiyel oksijen basıncı [PaO_2] = 50 mm Hg; arter kanında parsiyel karbondioksit basıncı [P_{aCO_2}] = 40 mm Hg) değerlerine neden olur iken ek oksijen tedavisine verdikleri yanıt farklıdır. Şant varsa %100 oksijen solur iken hipoksemi sadece kısmi olarak düzelir, çünkü arteriyel oksijenasyon parsiyel oksijen basınçlarının ortalaması değil, akciğerin birçok bölgesinden gelen son kapiller oksijen miktarlarının (C_{cO_2}) ortalamasıdır. C_{cO_2} değerleri karıştırıldığı zaman, PaO_2 oksihemoglobin birleşme-ayırışma ilişkisiyle arter kanındaki oksijen miktarı (CaO_2) ile belirlenir (bakınız Şekil 96-1). Düşük V/Q var iken (kronik obstrüktif akciğer hastalarında sıklıkla görüldüğü gibi), FIO_2 ’de artış düşük $\dot{V}/\dot{Q}$ bölgesinde alveoler PO_2 ’yi artırır ve arteriyel PO_2 ’de belirgin artışa neden olur. Bu şekildeki değerler 4 durumda da benzer P_{aCO_2} ’ye ($P_{aCO_2} = 40$ mm Hg) neden olacak şekilde bir modelleme sonucunda ortaya çıkmıştır, bu nedenle de bazı durumlarda alveol ventilasyonunda (Valv) hafif değişiklikler vardır. Bu modellemede birçok varsayım yapılmıştır: (1) difüzyon kısıtlaması yoktur; (2) oksijen tüketimi = 300 mL/dk ve CO_2 üretimi = 240 mL/dk’dır; (3) kalp debisi = 6.0 L/dk’dır; (4) sol paneldeki düşük $\dot{V}/\dot{Q}$ bölgesi, %25 $\dot{V}/\dot{Q}$ değeri ile alveolleri perfüze eden kardiyak debinin %60 olduğunu göstermektedir; (5) sağ paneldeki şant bölgesinde %37 şant (yani ventilasyon yok iken kardiyak debinin %37’sinin alveolleri perfüze etmesi) görülmektedir. FIO_2 = inspirasyon havasında oksijen fraksiyonu; V/Q = ventilasyon perfüzyon oranı; P_{aCO_2} = arter kanında parsiyel karbondioksit basıncı; C_{cO_2} = son kapiller kanda oksijen miktarı; P_{cCO_2} = son kapiller kanda karbondioksit kısmi basıncı; CaO_2 = arter kanında oksijen miktarı; PO_2 = oksijen kısmi basıncı; Valv = alveol ventilasyonu.

ne; (2) fizyolojik anormallikler, özellikle hipoksemi mekanizmalarının kurulmasına yardımcı olan arteriyel kan gazı düzensizlikleri; (3) göğüs radyografik bulguları; ve (4) belirli nedenleri açıklamayı amaçlayan diğer testler. Çoğu durumda, geçmişten alınan klinik tablo o kadar açıktır ki, akut solunum yetmezliğinin olası tipi (ve bazen nedeni) bellidir, bu nedenle, doğrulayıcı laboratuvar çalışmaları istenirken tedavi başlatılabilir. Diğer durumlarda ise, klinisyenin bir hastayı başka biri tarafından istenmiş bir anormal akciğer grafisi veya anormal arter kan gazı analizi nedeni ile görmesi ve bu belirtilere dayanarak uygun bir öykü oluşturması istenebilir. Hipoksemi derecesi yaşamı tehdit ettiğinde, eldeki veriler kısıtlı olsa bile tedavi kararları hızlı bir şekilde alınmalıdır. Klinisyen sürekli olarak güncel bilgi edinmeli ve çoğu tedavi edici kararı, faydaları ve olası zararlı etkilerini dikkatlice izleyerek tedavi çalışmaları olarak görmelidir.

Klinik Değerlendirme

Tablo genellikle üç klinik senaryodan birini yansıtır: (1) hipoksemi veya solunum asidozunun sistemik etkileri, (2) birincil (örn., pnömoni) veya ikincil (örn. Kalp yetmezliği) hastalıkların akciğerler üzerindeki bölgesel etkileri ve

(3) altta yatan hastalık sürecinin pulmoner olmayan etkileri (örneğin, sepsisten kaynaklanan şok). Hipokseminin ve solunum asidozunun klinik etkileri, esas olarak merkezi sinir sisteminde (örn. Sinirliklik, ajitasyon, anksiyete, kişilikte değişiklikler, bilinç düzeyi değişiklikleri, koma) ve kardiyovasküler sistemde (örn. Aritmiler, hipotansiyon, hipertansiyon) kendini gösterir (Tablo 96-3). Altta yatan KOAH’ı olup, akut solunum yetmezliğinin kademeli arttığı hastalarda, santral sinir sistemi anormallikleri başlıca başvuru bulguları olabilir. Saptanabilir olması için en az 5 g/dL doymamış hemoglobini gerektiren siyanoz, özellikle altta yatan anemisi olan hastalarda ciddi doku hipoksisi gelişmeden önce mevcut olmayabilir. Pulmoner semptom ve bulgular genellikle akut solunum yetmezliğine neden olan solunum hastalığını yansıtır. Pnömoni de öksürük ve balgam (Bölüm 91) veya pulmoner tromboembolizmde plöritik göğüs ağrısı (Bölüm 74) örnek olarak verilebilir.

Dispne ve solunum sıkıntısı, solunum sisteminin hem pulmoner hem de nonpulmoner hastalıkların artan taleplerini karşılamadaki zorluğunun spesifik olmayan belirtileridir. Fiziksel bulgular, genellikle bronşiyal solunum ve oskültasyonda raller duyulan pnömoni (Bölüm 91) gibi belirli bir patolojik akciğer süreci ile veya genellikle raller ve S3 duyulan kardiyogenik pulmoner

nabilen beyin ölümü olan hastalar).³⁰ ARDS gelişmesi açısından yüksek risk altında olan hastalarda tidal hacmi sınırlayan bir akciğer koruyucu strateji düşünülmelidir.

Pozitif Ekspirasyon Sonu Basıncı

PEEP geleneksel olarak FiO_2 'i azaltırken oksijenizasyonu iyileştirmek için kullanılmıştır. Mekanik ventilasyonun iyatrojenik komplikasyonlarını en aza indirmeye çalışan mevcut model bağlamında, PEEP potansiyel olarak daha düşük akciğer volümlerinde ventile olan akciğer bölümlerinin iyileşmesi ve açık kalmasını sağlayarak akciğer hasarını minimize indiren bir tedavidir. Kritik konular, bireysel bir hastada optimum PEEP seviyesinin nasıl ayarlanacağı ve akciğer bölümlerini iyileştiren ve açık tutan yöntemlerin akciğer bölümlerinin zayıf kalmasına izin vermeden daha az zararlı olup olmadığının nasıl belirleneceğidir. Deneyisel bir seçenek akciğer bölümlerinden iyileşebilecek bölümleri bilgisayarlı tomografi ile değerlendirmektir, ancak bu teknik rutin değerlendirme için pratik değildir. PEEP'e oksijenizasyon yanıtı da akciğerin iyileşebileceğinin değerlendirilmesinde dolaylı fakat kusurlu bir yöntemdir.

Veriler, düşük PEEP (~ 8 cm H_2O) seviyelerine kıyasla yüksek PEEP (~ 13 cm H_2O) seviyelerinin kullanımının faydalarına ilişkin kesin değildir ve PEEP seviyeleri çoğu zaman PEEP/ FiO_2 tablosuna göre bireyselleştirilmelidir (Şekil 97-1). Daha yüksek PEEP seviyeleri, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ değeri 200 mm Hg'den az olan ARDS hastalarında muhtemelen azalmış mortalite ile ilişkilidir, fakat daha yüksek $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranlarına sahip hastalarda değildir. Transpulmoner basıncı ekspirasyon sonunda pozitif tutmak için özefagus balonuyla ölçülen özefagus basıncıyla yönlendirilen PEEP, standart bir protokol tarafından yönlendirilen tedaviye kıyasla Po_2 düzeylerini ve solunum kompliyansını önemli ölçüde artırabilir. Orta ile şiddetli ARDS'li hastalarda yakın zamanda yapılan bir çalışma, akciğer recruitment manevrası kullanan ve PEEP'yi nispeten yüksek seviyelere titre eden bir stratejinin, daha düşük PEEP'li bir stratejiye kıyasla mortaliteyi arttırdığını bulmuştur.³⁰

Driving Pressure (Sürüş Basıncı) (ΔP)

Optimal akciğer koruyucu stratejiyi seçmek için en uygun yaklaşım bilinmemektedir, fakat yakın zamanda yapılan bir bireysel hasta verileri meta-analizi, sürücü basıncının ($\Delta P = \text{Plato basıncı} - \text{PEEP}$) ARDS hastalarında Vt,

PEEP veya Pplato'dan daha iyi bir mortalite belirtici olduğunu gösterdi.¹¹ Bunun nedeni ΔP 'nin Vt/Akciğer kompliyansı (CRS) eşit olmasıdır, çünkü $\text{CRS} = \text{Vt}/(\text{Pplat} - \text{PEEP})$. Böylece, ΔP ventilasyon için mevcut akciğer hacmine normalize edilmiş tidal hacimdir, çünkü CRS akciğer hacmi için makul bir yarıdıcıdır.

ARDS Hastalarının Ventilasyonunda Yardımcı Yaklaşımlar

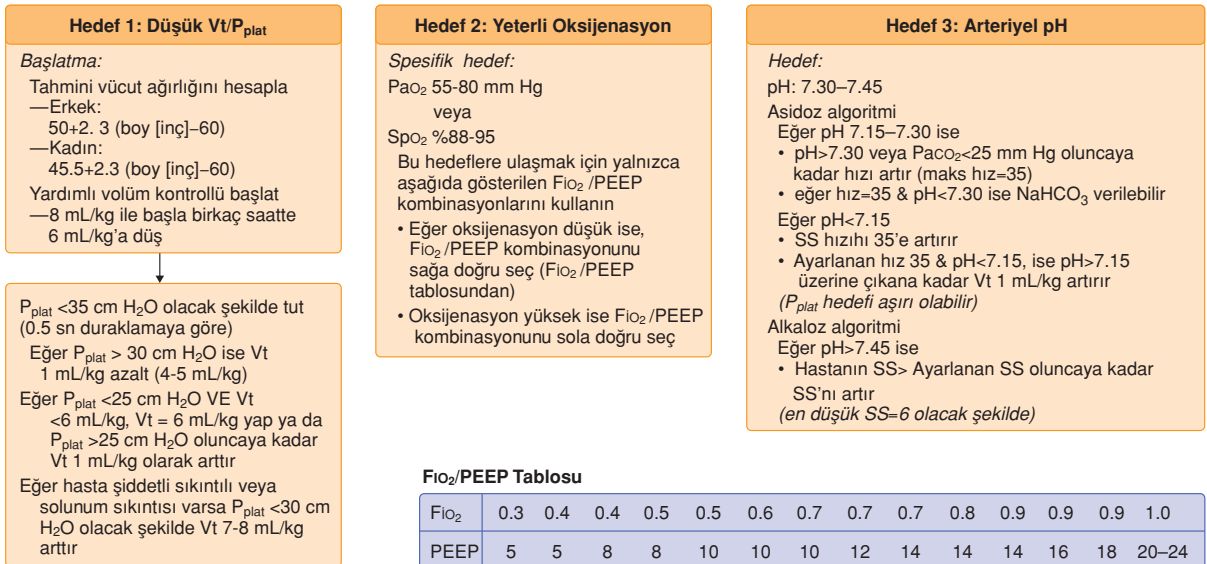
Nöromusküler bloke edici ajan olan sisatraküryumun, 2010 yılında yapılan bir çalışmada ve ardından küçük bir meta-analizde orta-şiddetli ARDS'de mortaliteyi azalttığı gösterilmiş olsa da,³⁰ yeni bir çalışma³¹ ölüm oranında bir fark saptamadı. Daha güncel çalışmanın önceki tüm çalışmaların iki katından daha büyük olduğu ve daha az sedasyonlu bir kontrol grubu kullandığı göz önüne alındığında, mevcut uygulamaya daha çok uygun olan orta-şiddetli ARDS'li hastalarda nöromusküler blokerlerin rutin kullanımının önerilmemesidir.

ARDS'li hastalarda prone (yüzüstü) pozisyonun kullanılması, plevral basınç ve ventilasyonun daha eşit dağılımına izin vererek, supin (sırtüstü) pozisyona kıyasla oksijenizasyonu iyileştirebilir, böylelikle ventilatör ilişkili akciğer hasarını azaltabilir ve daha düşük FiO_2 gerekir. Prone pozisyonun kullanılması, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 150 mm Hg'nin altında olan hastalarda mortaliteyi yaklaşık yüzde 15 azaltır.³² Prone pozisyonun kullanımında kritik bir faktör, hastaların yüzüstü pozisyonda güvenli bir şekilde nasıl yerleştirileceği konusunda tıbbi personelin uygun şekilde eğitilmesidir.

Obstrüktif Hava Yolu Hastalıkları

Obstrüktif hava yolu hastalığı olan hastalarda (örn. KOAH, astım) başlıca fizyolojik anormallik tidal ekspiratuar hava akımı kısıtlılığıyla birlikte hava yolu direncindeki artıştır; ayrıca hastalarda artmış dakika ventilasyonu eşlik etmektedir. Bu faktörler, çok sayıda komplikasyonla ilişkilendirilen dinamik hiperinflasyona yol açar. Bu nedenle, obstrüktif hava yolu hastalığı olan hastaların ventilasyon desteğindeki ana hedefler, oto-PEEP'i en aza indirmek, solunum kasklarını dinlendirmek, yeterli gaz değişimini sağlamak ve solunumun oksijen kullanımını azaltırken beraberinde mekanik ventilasyonun iyatrojenik komplikasyonlarını en aza indirmektir. Bu stratejiler, alevlenmenin birincil nedeninin tanı ve tedavisi için zaman tanır (Bölüm 81-82). Hastaya ven-

ARDS* Olan Hastalarda Ventilatör Stratejileri



FiO_2 /PEEP Tablosu

FiO_2	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8	0.9	0.9	0.9	1.0
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	20–24

*ARDS Network Algoritması temelinde
Göğüs duvarı kompliyansı önemli ölçüde azalır (örn. masif asit)
 $\text{P}_{\text{plat}} > 30$ cm H_2O üzerine çıkarmak makul veya gerekli olabilir (hasta çok hipoksik ise).

ŞEKİL 97-1. ARDS Network tarafından önerilen akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) olan hastalar için ventilasyon stratejileri. Düşük tidal volüm stratejileri kullanıldığı zaman çeşitli uyarılar dikkate alınmalıdır: (1) Tidal volüm (VT) tahmini vücut ağırlığı esasına dayanır, güncel ağırlığa değil; tahmini vücut ağırlığı güncel ağırlıktan yaklaşık %20 düşük olmaya eğilimlidir; (2) Eğer plato basıncı (Pplat) 30 cm H_2O 'dan daha büyükse protokol Vt'yi 6 mL/kg'dan daha aşağı düşürmeye zorlar ve eğer hasta ciddi şekilde sıkıntıda ise ve/veya solunum zorluğu var ise Vt'de küçük artışlara izin verir, bunun yanı sıra Pplat 30 cm H_2O veya daha altında kalır; (3) Arteriyel karbondioksit (CO_2) düzeyleri yükseleceği için, pH düşecektir; asidoz arteriyel pH'ya bağlı olarak artan agresif stratejilerle tedavi edilir; (4) protokole gergin bir göğüs duvarı, bu durumda göğüs kafesi ve karına karşılık gelir, olan hasta için özel hükümlere sahip değildir; bu gibi hastalarda, protokol tarafından zorunlu tutulmasa bile Pplat'ı 30 cm H_2O 'nun üstüne çıkarmaya izin vermek gerçekçi görülebilir; bu gibi olgularda, Pplat sınırlaması mesane basıncı ölçümü ile hesaplanabilen karın içi basınç analizi temelinde değiştirilebilir. SS = solunum sayısı; SpO_2 = pulse oksimetreye göre oksijen saturasyonu; FiO_2 = solunan oksijenin fraksiyonu; PaCO_2 = arteriyel kısmi karbondioksit basıncı; PaO_2 = arteriyel kısmi oksijen basıncı; PBW = tahmini vücut ağırlığı; Pplat = plato basıncı; PEEP = pozitif ekspirasyon sonu basıncı; Vt = tidal hacim.

lenmesiyle, şok gelişme riski azaltılabilir. Birçok hastanede anormal vital bulgular (Bölüm 7) saptandığında, erken uyarı sistemleri geliştirilmiş ve hastalara hızlı müdahale etmek amaçlanmıştır. Bu programlar, erken değerlendirme ve tedavi sağlayarak sonuçlarda iyileşmeye neden olabilir.

PROGNOZ

Şokta ölüm oranı yaklaşık %25'dir. Kan basıncı, kardiyak debi, serum laktat düzeyi gibi hipoperfüzyon belirteçleri; şokta tedaviye yanıtı gösteren parametrelerdir. Bu parametreler, yoğun bakımda uzun süre kalma ve yüksek ölüm riskini gösteren, çoklu organ yetmezliğini erkenden tahmin etmede etkilidir. Yaşayan hastalarda uzun süreli prognoz; yaş, eşlik eden sağlık sorunları, tetikleyici olayın seyri ile hastanedeki tedavinin yoğunluğu ve süresi ile ilişkilidir. İlginç bir şekilde, şokun akut özellikleri (hipotansiyonun derecesi gibi), kısa dönem ölüm riskini tahmin edebilirken, uzun dönem ölüm riskini tahmin edememektedir.



A Sınıfı Kaynaklar

- A1. Brass P, Hellmich M, Kolodziej L, et al. Ultrasound guidance versus anatomical landmarks for subclavian or femoral vein catheterization. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1:CD011447.
- A2. Brass P, Hellmich M, Kolodziej L, et al. Ultrasound guidance versus anatomical landmarks for internal jugular vein catheterization. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1:CD006962.
- A3. Rochwerf B, Alhazzani W, Sindi A, et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;161:347-355.
- A4. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2018;378:829-839.
- A5. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;313:471-482.
- A6. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371:1381-1391.
- A7. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, et al. Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;316:509-518.
- A8. Hajjar LA, Vincent JL, Barbosa Gomes Galas FR, et al. Vasopressin versus norepinephrine in patients with vasoplegic shock after cardiac surgery: the VANCs randomized controlled trial. *Anesthesiology.* 2017;126:85-93.
- A9. Rowan KM, Angus DC, Bailey M, et al. Early, goal-directed therapy for septic shock—a patient-level meta-analysis. *N Engl J Med.* 2017;376:2223-2234.

SEÇİLMİŞ KAYNAKLAR

Seçilmiş Kaynaklar için lütfen şu adresten "Expert Consult" sitesini ziyaret edin: <https://expertconsult.inkling.com>.

99

KARDİYOJENİK ŞOK

STEVEN HOLLENBERG

TANIMLAMA

Kardiyojenik şok, kalp yeterli doku perfüzyonunu sürdürmek için yeterli kan veremediğinde ortaya çıkar. Kardiyojenik şok, sürekli sistemik hipotansiyon (sistolik BP < 90 mm Hg), 18 mm Hg'den büyük pulmoner kapiller kama basıncı (PCWP) ve 2,2 L/dakika/m²'den az kardiyak indeks (Tablo 99-1) ile tanımlanan hemodinamik bir sendromdur. Kardiyojenik şok tanısı genellikle klinik olarak konur- hepsi sağ ventrikül disfonksiyonunun zemininde hipotansiyon, oliguri, şuur bulanıklığı ve soğuk ekstremiteler de dahil olmak üzere zayıf doku perfüzyonu belirtileri ile birlikte. Tanıyı koymak için miyokard disfonksiyonu gösterilmeli ve hipovolemi, hipoksemi ve asidoz gibi faktörleri dışlamak veya düzeltmek önemlidir.

EPİDEMİYOLOJİ

Kardiyojenik şokun baskın nedeni (Şekil 99-1), önceki akut miyokard enfarktüsü (MI)'si olan bir hastada geniş MI veya miyokard fonksiyonunun kümülatif kaybına sekonder sol ventrikül yetmezliğidir. Bununla birlikte, şiddetli sol ventrikül (LV) veya sağ ventrikül (RV) disfonksiyonunun herhangisi bir nedeni, fulminan miyokardit (Bölüm 54), son aşama kardiyomiyopati (Bölüm 54), akut MI'nin mekanik komplikasyonu (Bölüm 64) veya uzun süreli kardiyopulmoner bypass (Tablo 99-2) dahil olmak üzere kardiyojenik

TABLO 99-1 KARDİYOJENİK ŞOKUN TANISI

KLİNİK BULGULAR

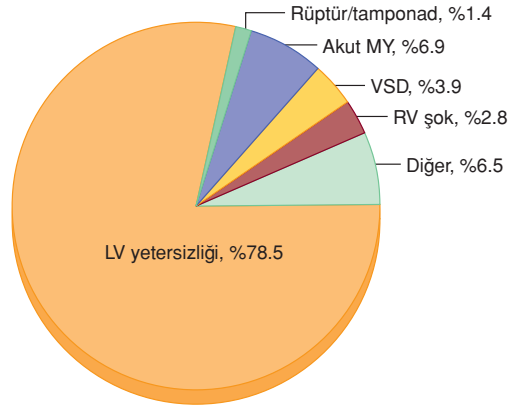
Hipotansiyon
Oliguri
Şuur Bulanıklığı
Serin ve benekli ekstremiteler

HEMODİNAMİK KRİTERLER

Bazal Değere Göre Sistolik kan basıncı < 90 mm Hg veya > 30 mm Hg, 30 dakikadan fazla
Kardiyak indeks < 2.2 L/dk/m²
Pulmoner Kapiller Kama Basıncı > 18 mm Hg

DİĞER

Belgelenmiş miyokard disfonksiyonu
Hipovolemi, hipoksemi ve asidozun dışlanması



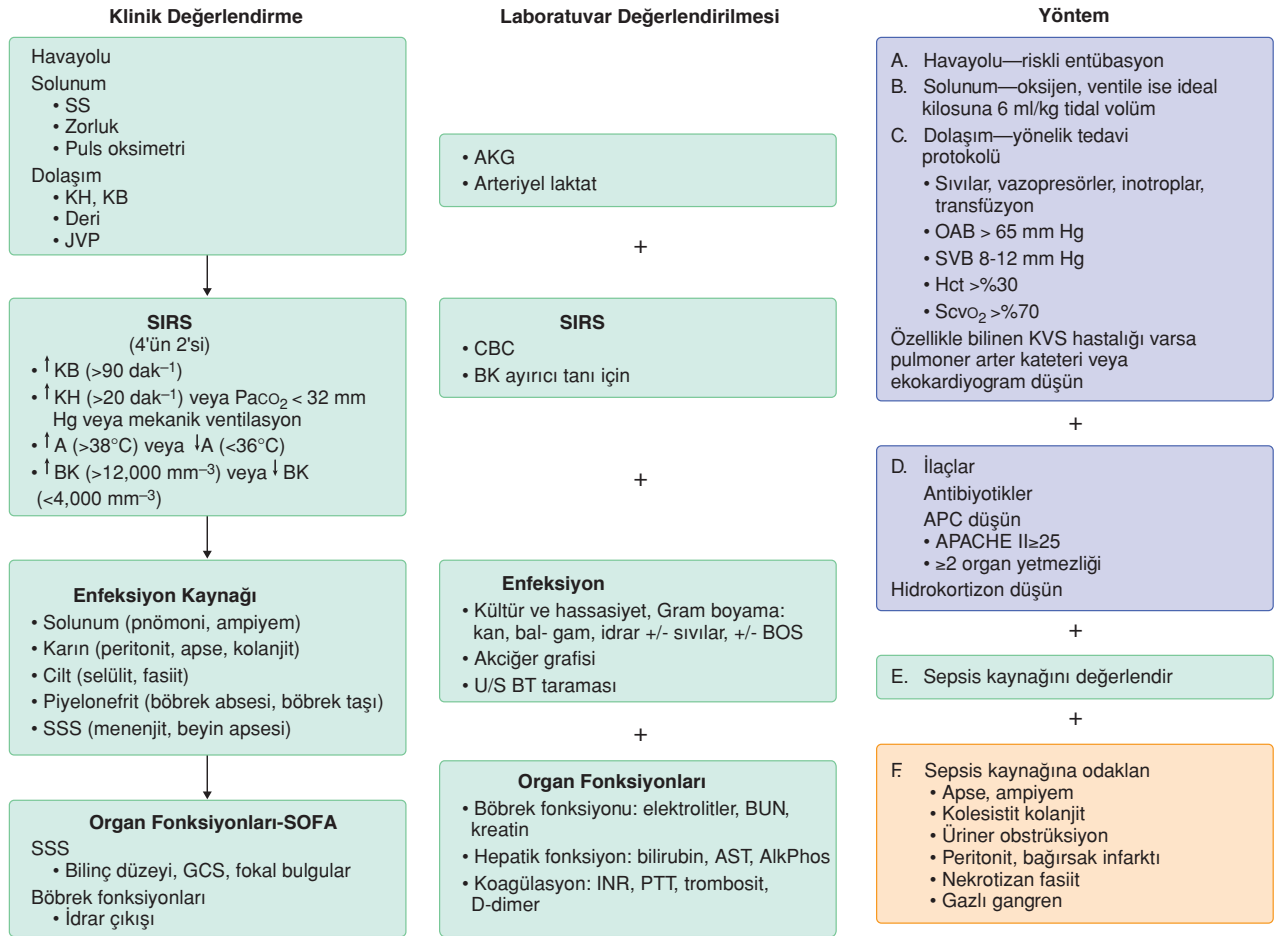
ŞEKİL 99-1. SHOCK çalışması kaydında miyokard enfarktüsü olan hastalarda kardiyojenik şokun nedenleri. LV = sol ventrikül; MY = mitral yetmezlik; RV = sağ ventrikül; VSD = ventrikül septal defekt. (Hochman JS, Buller J, Sleeper LA, et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction—etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36:1063-1070).

şoka yol açabilir. Strese bağlı (takotsubo) kardiyomiyopati de kardiyojenik şok ile ortaya çıkabilir (Bölüm 54). Endokardit (Bölüm 67) veya kord rüptürü (Bölüm 66) akut valvüler regurgitasyon, şiddetli valvüler darlık ayarında fizyolojik stres gibi şoka yol açabilir. Akut RV yetmezliği olan kardiyak tamponat (Bölüm 68) ve masif pulmoner emboli (Fasıl 74) akciğer ödemi olmadan şoka neden olabilir. Önemli bir husus, bazı kardiyojenik şokların hipotansiyonu şiddetlendiren ilaçlar nedeniyle iyatrojenik bir bileşene sahip olabileceğidir. Yaklaşan şokun erken teşhisi ve şok gelişimi için yüksek risk altındaki hastaların tanımlanması, hem müdahaleyi hızlandırmak hem de hemodinamikleri kötüleştirebilecek tedavilerden kaçınmak için gereklidir.

Son yirmi yıldaki düşüşten sonra, kardiyojenik şok ile komplike akut MI insidansı anlaşılamayan nedenlerden dolayı artmaktadır. Bununla birlikte, kardiyojenik şok ile ilişkili mortalite, etkili erken tedavi ve erken revaskülarizasyonun daha yaygın olarak benimsenmesi sonuçları iyileştirdiği için düşmeye devam etmektedir.¹

Kardiyojenik şok gelişen hastaların sadece yaklaşık %25'i hastaneye ilk başvurdıklarında şokta; diğerlerinde, şok genellikle birkaç saat içinde gelişir. Erken ve geç şok geçiren hastalar benzer hikaye, demografik, klinik ve hemodinamik özellikler gösterirler.

Miyokard enfarktüsünde kardiyojenik şok gelişimi için risk faktörleri LV disfonksiyonu ve koroner arter hastalığının (KAH) ciddiyeti ile paraleldir. Hasta özellikleri arasında yaşlılık, anterior MI, diyabet, hipertansiyon, çoklu damar KAH, önceki MI ve periferik vasküler veya serebrovasküler hastalık sayılabilir. Klinik risk faktörleri ejeksiyon fraksiyonunda azalma, daha büyük enfarktüsler ve enfarktüstün uzak miyokard bölgelerinde kompanse edici hiperkinezi yokluğudur. Yaklaşan şokun klinik habercileri, hastaneye başvuruda hipotansiyon ve taşikardi derecesini kapsar. Kardiyojenik şok sonrası mortaliteyi öngören faktörler, eşlik eden durumların yanı sıra akut atağın şiddetini de yansıtır.



ŞEKİL 100-1. Septik şokun klinik ve laboratuvar değerlendirmesi için algoritma. AKG = arter kan gazı; Alkfos = alkaline fosfataz; AST = aspartat aminotransferaz; KB = kan basıncı; BUN = kan üre nitrojeni; Kx = kültür; SSS = sentral sinir sistemi; BOS = serebrospinal sıvı; BT = kompütarize tomografi; CVP = sentral venöz basıncı; PA = göğüs radyografisi; Hct = hematokrit; KH = kalp hızı; IVA = ideal vücut ağırlığı; INR = uluslararası normalize oran; JVB = jugular venöz basıncı; OAB = ortalama arter basıncı; PaCO₂ = parsiyel karbondioksit basıncı; PTT = parsiyel tromboplastin zamanı; SS = solunum sayısı; ScvO₂ = Sentral venöz oksijen saturasyonu. SIRS = sistemik inflamatuvar cevap sendromu; A = ateş; USG= ultrason; BK= beyaz küre sayısı.

nu değerlendirmek için de kullanılabilir. Azalmış ventriküler kontraktilitenin ekokardiografik bulguları, azalmış sağ ve sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu ve artmış diyastol sonu ve sistol sonu volümleridir. Septik şokun erken evresinde sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu azalmıştır ve yaşamayacak hastalarda düşük kalır. Yaşayan hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu 5 – 10 günde normale döner.

Septik şokun erken döneminde santral venöz basıncı genellikle düşüktür ve volüm resusitasyonu ile artar. Santral venöz oksijen saturasyonu, kalp debisi ve ventriküler dolum basınçları devamlı olarak takip edilebilir. Santral venöz basıncı ölçümü vazopressör ihtiyacı olan hastalarda önerilir çünkü bu hastalarda hipotansiyon sadece sıvı verme ile düzelmez. Pulmoner arter basıncı genelde normaldir, fakat artmış da olabilir çünkü septik şok pulmoner hipertansiyona neden olur. Pulmoner arter tıkanma (veya kama) basıncı resusitasyon öncesinde genelde düşüktür, fakat hastada alta yatan bir kalp hastalığı varsa (Ör: kalp yetmezliği veya geçirilmiş kalp krizi) veya sol ventrikül kontraktilitesi sepsis nedeni ile azalmış ise normal veya artmış olabilir. Kalp debisi sıvı resusitasyonundan önce düşük veya normal olabilir ve sıvı resusitasyonundan sonra tipik olarak normal yüksek değerlere ulaşır. Santral venöz basıncı ve pulmoner arter tıkanma basıncı sıvı resusitasyonu ile artar fakat kalp debisi artmaz ise, muhtemelen sol ventrikül disfonksiyonu vardır.

Vital bulgular ve lökosit sayısı hastanın SIRS olup olmadığını hızlıca gösterir. Abdominal sepsis şüphesinde, abdominal ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi endikasyonu vardır. Organ fonksiyonunu değerlendirmek için böbrek, karaciğer ve pıhtılaşma fonksiyon testleri yardımcı olur. Sepsis kaynağını saptadıktan sonra apse ve ampiyemlerin drenajı, idrar yolu obstrüksiyonunun radyolojik veya cerrahi olarak düzeltilmesi ve peritonit, bağırsak nekrozu, kolesistit, kolanjit, nekrotizan fasiit ve gazlı gangreninin cerrahi tedavisi üzerine odaklanmak hayati önem taşır.

Septik şokta ayrıklı tanıda düşünülmesi gereken en önemli sebepler akut pankreatit (Bölüm 135), akut solunum zorluğu sendromu (Bölüm 96), aspirasyon pnömonisi (Bölüm 88), çoklu travma (Bölüm 103), ve enfeksiyon yokluğunda yakın zamanda geçirilmiş major cerrahi (Bölüm 405) dir.⁴ Dağılımsal şokun diğer nedenleri anafilaktik şok (anjioödem ve ürtiker ile beliren; Bölüm 411), spinal şok (yeni travma ve parapleji; Bölüm 371), akut adrenal yetmezlik ("bronz cilt rengi" hiperkalemi, metabolik alkaloz; Bölüm 214), ve kronik karaciğer yetmezliği üzerine binmiş akut karaciğer yetmezliğidir (sarılık, asit, ensefalopati; Bölüm 144).

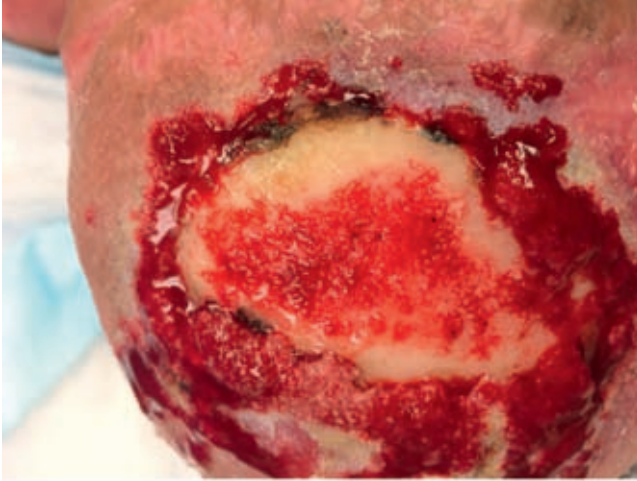
Ayırıcı Tanı

Septik şokta ayrıklı tanıda düşünülmesi gereken en önemli sebepler akut pankreatit (Bölüm 135), akut solunum zorluğu sendromu (Bölüm 96), aspirasyon pnömonisi (Bölüm 88), çoklu travma (Bölüm 103), ve enfeksiyon yokluğunda yakın zamanda geçirilmiş major cerrahi (Bölüm 405) dir.⁴ Dağılımsal şokun diğer nedenleri anafilaktik şok (anjioödem ve ürtiker ile beliren; Bölüm 411), spinal şok (yeni travma ve parapleji; Bölüm 371), akut adrenal yetmezlik ("bronz cilt rengi" hiperkalemi, metabolik alkaloz; Bölüm 214), ve kronik karaciğer yetmezliği üzerine binmiş akut karaciğer yetmezliğidir (sarılık, asit, ensefalopati; Bölüm 144).

Septik şokun ayrıklı tanısı hipovolemik, kardiyojenik ve obstrüktif şok gibi şokun diğer nedenlerini de kapsamalıdır (Bölüm 98 ve 99). Hipovolemik şoklu hastalar (içer veya dışı sıvı kayıpları, kanama) uygun bir öykü, hipovolemik bulguları (düşük juguler venöz basıncı) ve cildin hipoperfüzyonu (soğuk, nemli, siyanotik ekstremiteler) ile kendini gösterirler. Kardiyojenik şok (kalp krizinden sonra veya kalp yetmezliği veya kardiyovasküler cerrahi) öykü, artmış dolum basınçları (artmış juguler venöz basıncı, raller, S3, akciğer ödemi, kardiyomegali) ve cildin hipo perfüzyonu (Bölüm 99) ile ortaya çıkar. Akut miyokard infarktüsü ve kardiyojenik şoku olan bazı hastalarda enfeksiyon olmadan aşırı vazodilatasyon ile seyreden SIRS belirtileri vardır. Obstrüktif şok (örneğin, pulmoner tromboemboli, [Bölüm 74], kalp tam-

TABLO 102-3 ÖZGÜN İLAÇ VE ZEHİRLEYİCİ AJANLARIN PATOFİZYOLOJİSİ, KLİNİK ETKİLERİ VE TEDAVİLERİ—(devamı)

İLAÇ VEYA ZEHİRLEYİCİ AJAN	PATOFİZYOLOJİ	KLİNİK ETKİLER	LABORATUVAR	ÖZGÜN TEDAVİ
L tipi kalsiyum kanal antagonistleri	Voltaja duyarlı kalsiyum kanallarını engeller, miyokardial (verapamil, diltiazem) ve vasküler düz kas hücrelerine (tümü, fakat dihidropiridin türü baskın) kalsiyum girişini azaltır	Bradikardiler (verapamil, diltiazem), hipotansiyon, hiperglisemi Taşikardi ve hipotansiyon (amlodipin, nifedipin gibi dihidropiridinler)	EKG Özgün bir test yok	3 g (30 ml %10'luk kalsiyum glukonat çözeltisi) on dakikadan uzun sürede. İhtiyaç halinde 10-20 dakikada bir doz tekrarı en çok 3 keze dek İyonize Ca^{2+} seviyeleri normalin iki mislinden fazla olmamalı (ciddi olgularda kalsiyum tedavisine direnç olacaktır) Glukagon, yüksek doz insülin ve dekstroz, katekolaminler ve milrinon (beta adrenerejik reseptör antagonistleri için) Verapamil ve diltiazem için intravenöz lipid çözeltileri, dihidropiridinler için etki kesin değil, sadece ölmek üzere olan hastalarda, endike
Kardiyoaktif steroidler; digoksin, bufadienolitler (zehirli kurbaga zehiri) ve kardenolitler (ör. zambak, zakkum, itboğan)	NaK-ATPaz baskılanır Azalmış MSS sempatetik çıkış Azalmış baroreseptör duyarlılığı, Artmış vagal asetilkolin salınımı	Bradikardiler, ikinci ve üçüncü derece AV bloklar ve asistoli dahil Ventriküler ektoپی, taşikardi, fibrilasyon Kavşak taşikardisi, bloklu paroksizmal atriyal taşikardi Güçsüzlük, görsel bozukluklar, bulantı, kusma	EKG Serum digoksin seviyesi Serum potasyum (akut zehirlenmede hiperkalemi gelişir, Fab verilmeden prognoz kötüdür; kronik zehirlenmede eş zamanlı ilaçlara bağlı hipokalemi görülebilir), magnezyum ve kreatinin seviyeleri	Elektrolit infüzyonu ile hipokalemi ve hipomagnezeminin düzeltilmesi faydasızdır Kalsiyum tuzu verilmez Digoksinle özgü antikor (Fab) hastada bradikardi, Mobitz tip II veya üçüncü derece AV blok, ventriküler ektoپی gibi ritim bozuklukları ve, akut zehirlenmede serum potasyum seviyeleri ≥ 5 mEq/L, bufadienolit veya kardenolit içeren ajanlar ile zehirlenme veya böbrek yetmezliği varsa endikedir. Empirik doz Kronik: 2-5 şişe Akut: 10-20 şişe Hesaplanmış doz Kronik: $\text{şişe sayısı} = \frac{\text{serum digoksin seviyesi (ng/mL)} \times \text{vücut ağırlığı (kg)}}{100}$ Akut: $\text{şişe sayısı} = 2 \times \text{oral digoksin dozu (mg)} \times 0,8$ Eğer hipokalemi varsa (genelde kronik doz aşımı) serum potasyumu yerine konulmalı
Siklik antidepressanlar	Miyokardiyal sodyum ve potasyum kanal blokajı Alfa adrenerejik ve kolinerjik muskarinik reseptör blokajı Norepinefrin geri alımının baskılanması	Bilincin kapanması (çok hızlı gelişebilir), miyoklonus, nöbetler, koma Antikolinerjik toksidrom (bkz. Tablo 102-1) Sinüs taşikardisi, ventriküler iletim defektleri, ventriküler aritmiler, asistol Hipotansiyon	Tedavide serum seviyelerinin yardımı olmaz	QRS'ı <100 ms altına daraltmak için aralıklı IV $NaHCO_3$ (1 mEq/kg); $NaHCO_3$ infüzyonu daha az etkilidir, alkalemi ve sodyum iyonları kalp performansını arttırabileceği için arteriyel pH 7,5'te tutulmalı Kontrendike ilaçlar; tip IA ve IC antiaritmik ilaçlar, fizyostigmin, flumazenil
Etilen glikol, metanol (ör. antifriz, cam temizleyiciler, soba yakıtları)	Etilen glikol; toksik metabolitler MSS, böbrekler, akciğerler, kalp, karaciğer, kaslarda sitotoksitesite oluşturur; metabolik asidoz glikolat birikimine bağlıdır; kalsiyum ve oksalat bileşenleri oluşabilir ve hipokalsemi gelişebilir Metanol: formik asite metabolize olur, böylece metabolik asidoz gelişir ve sitokrom aa3 baskılanır; hedef organlar retina, optik sinir ve MSS'dir	Etilen glikol: MSS depresyonu, beyin ödemi, nöbetler, anyon açıklı metabolik asidoz, böbrek yetmezliği ve akut tübüler nekroz, pulmoner ödem, miyozit Metanol: bulantı, kusma; beyin ödemi; kanama, enfartlar, putamen ve talamusun nekrozu, anyon açıklı asidoz, görsel bozukluklar, papil ödem, hiperemik optik disk, yanıtsız gözbebekleri	Serum etilen glikol ve metanol seviyeleri; belirgin bir metabolizma olmuştusa seviyeler düşük de olabilir Etilen glikol: serum kalsiyum, kreatinin, BUN seviyeleri; idrarın kalsiyum-oksalat kristalleri açısından incelenmesi; L-laktat oksidaz (glikolik ve glioksilik asit metabolitleri ile çapraz reaksiyon verir) kullanan analiz cihazlarında sahte hiperlaktatemi gözlemlenir	Her iki durum için de fomepizol® (alkol dehidrojenazı baskılar ve toksik metabolit oluşumu azaltır), 15 mg/kg IV yükleme dozu; sonrasında her 12 saatte bir olmak üzere 4 doz 10 mg/kg IV, sonrasında 15 mg/kg devam eden dozlarda 12 saatte bir (hemodiyaliz esnasında 4 saatte bir); etilen glikol veya metanol artık tespit edilemez hale gelinceye dek devam edilir. Etanol kullanımı artık önerilmiyor Hemodiyaliz: eğer serum seviyeleri ≥ 25 mg/dL'den yüksekse veya metabolik asidozla birlikte uç organ toksisitesi varsa başlanmalı; asidoz düzelinceye ve serum etilen glikol veya metanol seviyeleri tespit edilemez hale gelinceye dek devam edilir Beyin ödemi ve herniasyon açısından izlenmeli Etilen glikol: semptomatik hipokalsemi için IV kalsiyum verilmeli Metanol: folik asit 1-2 mg/kg (50-75) iv, her 4 saatte bir 6 doz; hemodiyaliz sonrası ek doz; asidoz düzelinceye dek veya metanol kanda tespit edilemez hale gelinceye dek devam edilir.



ŞEKİL 103-3. Elektrik hasarı, mevcut güç ve akış modeline bağlı olarak bir dizi sistemik sekele sebep olur.



ŞEKİL 103-6. Parçalanma yaralanması, sıklıkla gözden kaçan yaralanmalarda ilişkilendirilen özel bir delici yaralanma şeklidir.



ŞEKİL 103-4. Ezilme yaralanması genellikle yeterince fark edilmeyen derin kas yaralanması ile ilişkilidir.



ŞEKİL 103-5. Patlama yaralanması, dört yaralanma alt tipinden oluşan bir komplekstir. Gözden kaçan yaralanmalar yaygındır.

Parçalı yaralanmalar (Şekil 103-6), öngörülemeyen yörüngelerin yanı sıra değişken boyut ve enerjiye sahip birden fazla yabancı cisimle karakterize penetran yaralanmalardır. Patlama yaralanmalarında olduğu gibi, başlangıçta yaralanmanın tam boyutu genellikle hafife alınır.

TEŞHİS VE TEDAVİ

Rx

Kompleks yanıklar ve travmalar, travma ve yanık merkezlerinde daha başarılı ve uygun maliyetli şekilde yönetilir. Travma ve yanık merkezi programları, yaralanma önleme programları, kapsamlı hastane öncesi bakım, erken resüsitasyon ve cerrahi ve uzun vadeli rehabilitasyon ve yeniden yapılanma dahil olmak üzere yaralanma bakımının ayrıntılı yapısını vurgular. Çoğu program özel yoğun bakım ünitelerini ve ameliyathaneleri içerir. Multidisipliner personel arasında doktorlar, doktor asistanları, hemşire pratisyenleri, hemşireler, fiziksel ve mesleki terapistler, solunum fizyoterapistleri, psikiyatristler, sosyal hizmet uzmanları ve hemşire yöneticileri bulunmaktadır. Koordinasyon ve planlı iletişim esastır.

Ciddi multisistem yaralanması olan hastaların bakımı karmaşıktır ve dört aşamalı bir yaklaşım gerektirir. İlk değerlendirme ve canlandırma tanımlayan Birinci Aşama, genellikle ilk 24 saat içinde tamamlanır. İkinci Aşama, yanık hastaları için ilk yara eksizyonunu ve yanık olmayan travma hastaları için ilk resüsitatif cerrahi ve kırık stabilizasyonunu içerir. Bu aşama sıklıkla Birinci Aşama ile örtüşür ancak genellikle 72 saat içinde tamamlanır. Üçüncü Aşama, yanıklar için kesin yara kapatılmasını ve travma hastaları için ameliyatın tamamlanmasını içerir. Bu aşamanın süresi yaralanmaya göre büyük ölçüde değişir, ancak genellikle taburculuk sırasında tamamlanır. Dördüncü Aşama, bazen uzun süren yeniden yapılanma, rehabilitasyon ve yeniden bütünleştirme sürecini anlatır. Bakımın bu aşaması genellikle akut hastaneye yatış, yatan hasta rehabilitasyonu ve ev temelli ortamda farklı süre sonraki kısımları kapsar.

Hastane Öncesi Bakım ve Hastaneler Arası Taşıma

Hastane öncesi ve hastane içi transferler düzenlenirken, temel konular arasında hava yolunun kontrolü, güvenli venöz erişim, mesane ve nazogastrik kateterlerin yerleştirilmesi, vücut ısısının korunması gibi durumlar, nakil süresi 1 saatten fazla olacaksa, alıcı tesiste bulunamayacak personelin, aile üyelerine bildirimde bulunulması ve tüm müdahalelerin açık bir şekilde belgelenmesi içerir. Hipotermi (101. Bölüm) buharlaşan ısı kayıpları nedeniyle yanık hastalarında özel bir sorundur. Nakil araçları ve acil servisin kabul alanları, hasta gelmeden önce ısıtılmalıdır. İlk yanık pansumanları ıslak pansumanlar yerine kuru olmalı ve temiz çarşaf olmalıdır. Dakikalar içinde vücut yüzeyinin %15'inden daha azını tutan bir yaranın soğutulması, sistemik hipotermiyi neden olmadan yanık derinliğinin sınırlandırılmasına yardımcı olabilirken, birkaç dakika sonra soğutma genellikle yarsızdır.

Birinci Aşama: İlk Değerlendirme ve Resüsitasyon

Birincil Değerlendirme

Yaralı hastaların ilk değerlendirmesine yönelik organize yaklaşım, birincil ve sonraki hasta değerlendirmelerini içerir. Birincil değerlendirme, hava yolu,

TABLO 104-1

İNSANLARI ETKİLEYEN BAZI SEÇİLMİŞ ZEHİRLİ HAYVAN GRUPLARININ TAHMİNİ YILLIK KÜRESEL ETKİSİ

ZEHİRLİ HAYVAN GRUPLARI	YILLIK TAHMİNİ VAKA SAYISI	YILLIK TAHMİNİ ÖLÜ VAKA SAYISI
Zehirli yılanlar	>2.5 million	>100,000
Akrepler	>1 million	<5000
Isırgan böcekler	>1 million	>1000 (çoğunlukla zehire anafilaktik reaksiyon nedeniyle)
Deniz anası	>1 million	<100
Örümcekler	>100,000	<100
Zehirli dikenli balık & vatozlar	>100,000	<10
Felç keneleri	>1000	<10
Zehirli yumuşakçalar (mavi halkalı ahtapot, koni salyangozları)	<1000	<10

olmayan yılan ısırıkları için (örneğin, Avustralya yılanları, deniz yılanları, mercan yılanları, kraitler, nekroz yapmayan kobralar ve Güney Amerika çingiraklı yılanları) ve Avustralyalı huni ağ örümceği ısırıkları için, Avustralya baskı bandajı ve immobilizasyon tekniğini (Şekil 104-1) etkili bir şekilde uygulamak için önemli bir eğitim gerekir. Bu teknik; tüm ekstremitenin sarılmasını içeren üst ekstremitede 40 ile 70 mm Hg'lik ve alt ekstremitede 55 ile 70 mm Hg'lik lenfatik obstrüktif basınçlara ulaşan bir bandaj ve ardından venom emilimini geciktirmek için immobilizasyon (lenfatik akışı engeller) içerir. Kutu denizanası sokmaları distile ("beyaz") sirke (%5-8 asetik asit) ile bolca yıkanır, buna karşın diğer tüm denizanası sokmaları ve balık / vatoz iğneleri sıcak suya daldırmaya yanıt verir (45°C'ye kadar).

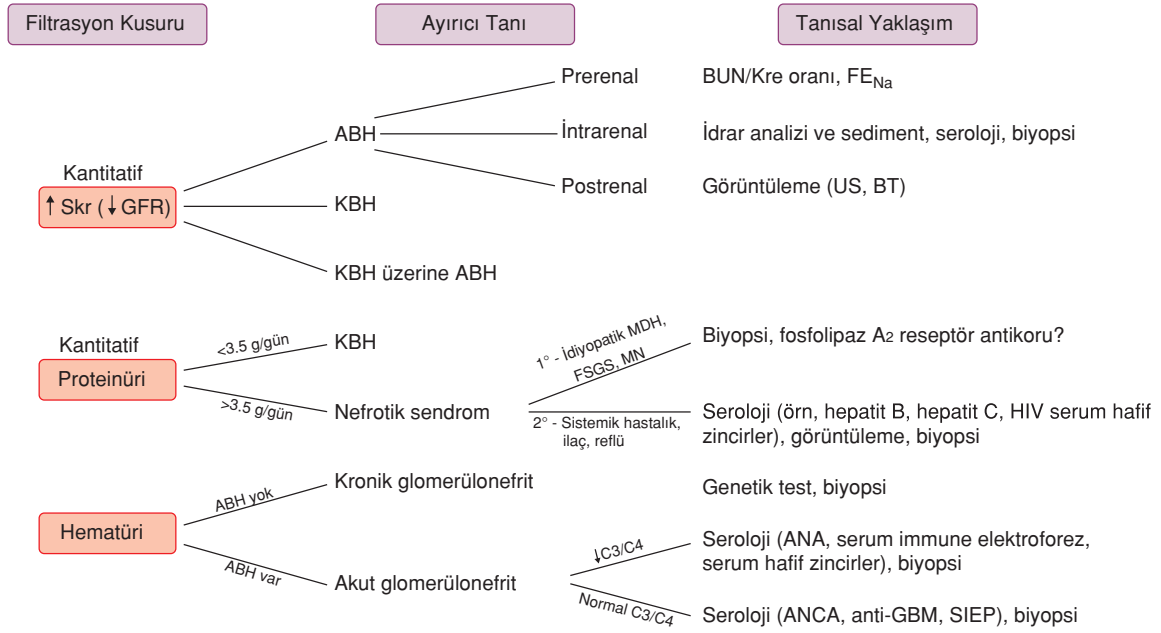
Bazı hayvansal zehirlenme türleri akut koagülopati² ile birliktedir. Yani herhangi bir koagülopati doğrulanana kadar potansiyel olarak sorunlu kanülasyonlardan ve enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır. Hemoliz oksijen taşıma kapasitesinde yetersizliğe neden olabilir. Spontan kanama riski, 50.000/μL'nin altındaki trombosit sayıları ve kontrolsüz kanama veya tromboz tam veya tama yakın fibrinojen tüketimi ile ortaya çıkabilir. Koagülasyon kaskadındaki pıhtılaşma faktörlerinin tüketimi 3'ten yüksek INR ile spontan kanama riskini artırabilir.

Çoğu şüpheli hayvansal zehirlenme vakasında, intravenöz sıvı bolusu (örn. normal salin veya dengeli bir tuz çözeltisi, tedavinin ilk saatinde 10 ile 20 mL / kg), özellikle sub-kutanöz ödem, ishal veya azalmış alım nedeniyle sıvı kaybı olan hastalarda faydalı olabilir.

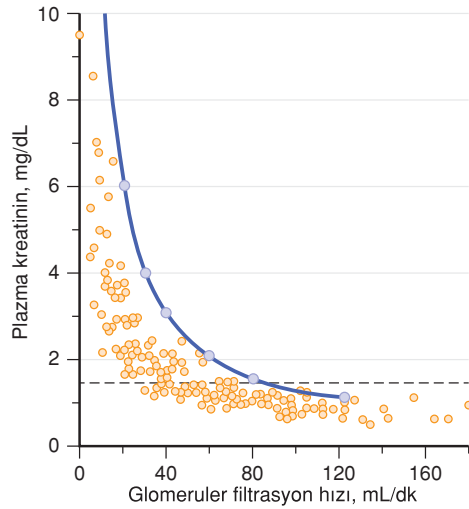
Şişmiş bir uzva elevasyon yapılmalı ve şiddetli rabdomyoliz veya akut kompartman sendromunu dışlamak için sık izlenmelidir (Bölüm 103). Cerrahi müdahale, yeterli panzehir, elevasyon ve %20 mannitole rağmen (1 ile 2 g /



ŞEKİL 104-1. Hayvansal zehirlenmelerin klinik belirtileri. A, Başparmak ısırılan yılan (kahverengi yılan, *Pseudonaja affinis*). B, Başparmakta ısırık ve çizik izleri, minimum lokal reaksiyonla (kahverengi yılan, *Pseudonaja textilis*). C, Çok sayıda diş izine sahip Piton ısırığı (zehirsiz). D, Dişlerden ısırılmaya erken tepki (Russell'in engereği, *Daboia siamensis*). E, Yerel sızıntı ve ekimoz (puff adder, *Bitis arietans*). F, Isırılan elin lokal şişmesi (mulga yılanı, *Pseudochis australis*). G, Isırık bölgesi çevresinde cilt hasarı gelişiyor (jararaca, *Bothrops jararaca*). H, Isırık bölgesi etrafında cilt nekrozu gelişir (Russell'in engereği, *Daboia siamensis*). I, Isırmadan sonraki günlerde yaygın geniş nekroz (Russell'in engereği, *Daboia siamensis*). J, Kan sızıntısı aktif koagülopatinin göstergesi (inland taipan, *Oxyuranus microlepidotus*). K, Isırılmış uzuvda yaygın morarma koagülopatinin göstergesi (yeşil çukur engerek, *Trimeresurus albolabris*). L, Isırık bölgesinden uzakta büyük morarma şiddetli koagülopatinin göstergesi (Russell'in engereği, *Daboia siamensis*). M, Kemozis, kapiller kaçak sendromunun gelişmekte olduğunun göstergesi (Russell'in engereği, *Daboia siamensis*). N, İnkomplet bilateral pitöz artı lateral oftalmopleji ilerleyen nörotoksik flask paralizinin göstergesi (kaplan yılanı, *Notechis scutatus*). O, İnkomplet bilateral pitöz artı lateral oftalmopleji ilerleyen nörotoksik flask paralizinin göstergesi (kaplan yılanı, *Notechis scutatus*). P, Tam yılan ısırığı nörotoksik flask paralizisi, entübasyon ve ventilasyon gerektirir (taipan, *Oxyuranus scutellatus*). R, Miyoglobini, şiddetli sistemik rabdomyolizin göstergesi (mulga yılanı, *Pseudochis australis*). S, Merkezi soluk ve çevresel eritemli dul örümcek ısırığı (kırmızı sırtlı örümcek, *Latrodectus hasseltii*). T, Dul örümcek ısırığına sekonder yaygın diyaforez (kırmızı sırtlı örümcek, *Latrodectus hasseltii*). (Tüm görsellerin telif hakkı © Prof. Julian White; izni alınarak çoğaltılmıştır.)



ŞEKİL 106-1. Böbrek hastalığına yaklaşıma genel bakış. Yüksek serum kreatinin (Skr) ve düşük glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ile kendini gösteren filtrasyondaki kantitatif kusurlar, kronik böbrek hastalığına (KBH) karşı akut böbrek hasarı (ABH) ile ilgili bir sorgulamaya yol açmalıdır. ABH ise genellikle prerenal, postrenal ve intrinsik nedenlere ayrılır. Proteinüri veya hematüri ile kendini gösteren filtrasyondaki kantitatif kusurlar, GFH'de değişiklik olmadığında ortaya çıkabilir ve genellikle tanı için biyopsi gerektirir. 3.5 g/gün'den fazla proteinüri, idiyopatik olabilen veya hepatit B veya C, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu veya diyabet gibi sistemik hastalıkları sekonder olabilen nefrotik sendromu gösterir. ABH olmaksızın glomerüler hematüri, IgA nefropati gibi kronik bir glomerulonefrit ve kriyoglobulinemik glomerulonefrit gibi ümmün kompleks aracılı lezyonlar ve proglobulinemik glomerulonefrit olarak hızla görülen glomerulonefritlere ayrılabilir. antineutrofil sitoplazmik antikora (ANCA) ve antiglomerular bazal membrana (anti-GBM) antikoruna bağlı olarak gelişen glomerulonefropatiler. ANA = antinükleer antikor; ASLO = antistreptozin O; BUN = kan üre nitrojeni; C = kompleman, Kr = kreatinin; BT = bilgisayarlı tomografi; MCD = minimal değişim hastalığı; FENa = sodyumun fraksiyonel atılımı; FSGS = fokal segmental glomerüloskleroz; MN = membranöz nefropati; SFLC = serum serbest hafif zincir; SIEP = serum immünoelektroforezi; US = ultrasonografi



ŞEKİL 106-2. 171 hastada (daireler) inülin klirensi ile ölçülen plazma kreatinin ve glomerüler filtrasyon hızı arasındaki ilişki. Kesintisiz çizgi, eğer kreatinin sadece glomerüler filtrasyonla atılırsa, bu parametreler arasındaki idealleştirilmiş ilişkiyi yansıtır; kesikli çizgi 1,4 mg / dL kreatinin konsantrasyonu için "normal" üst sınırını temsil eder. (Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, et al. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* 1985;28:830-838'den yeniden çizilmiştir.)

dırılan idrar özgül ağırlığının 1010 civarında olması durumu kronik böbrek hastalığı için karakteristiktir (Bölüm 121).

İdrar pH'sı günlük asit atılımına bağlı olarak genellikle 5 civarındadır. Alkali idrar pH'sı sıklıkla yemeklerden sonra olur, bu durum gastrik asit salınımını dengelemek için artan alkali yüke bağlıdır. Yüksek idrar pH'sı aynı zamanda vejeteriyen diyetteki hastalarda da görülür. Aşırı yüksek idrar pH'sı Proteus gibi üreyi parçalayan bir enfeksiyonun göstergesi olabilir (Bölüm 268).

TABLO 106-1

GLOMERULER FİLTASYON HIZI TAHMİN DENKLEMLERİ

COCKCROFT-GAULT

$$CCr \text{ (mL dk)} = \frac{(140 - \text{yaş}) \times \text{yağsız vücut ağırlığı (kg)} \times (0.85 \text{ kadın ise})}{SCr \text{ (mg dL)} \times 72}$$

MODIFICATION OF DIET IN RENAL DISEASE 1 (MDRD 1)

$$GFH = 170 \times SKr^{-0.999} \times \text{yaş}^{-0.176} \times BUN^{-0.170} \times \text{Albumin}^{0.318} \times (1.18 \text{ African Amerikan ise}) \times (0.762 \text{ kadın ise})$$

MODIFICATION OF DIET IN RENAL DISEASE 2 (MDRD 2) (kısıtlanmış)

$$GFH \text{ (mL/dk/1.73 m}^2\text{)} = 186 \times SKr^{-1.154} \times \text{yaş}^{-0.203} \times (0.742 \text{ kadın ise}) \times (1.21 \text{ African Amerikan ise})$$

CHRONIC KIDNEY DISEASE EPIDEMIOLOGY COLLABORATION (CKD EPI)

$$GFH = 141 \times dk \text{ (SKr/}\kappa\text{, 1)}^{\alpha} \times \max \text{ (SKr/}\kappa\text{, 1)}^{-1.209} \times 0.993^{\text{age}} \times (1.018 \text{ kadın ise}) \times 1.159 \text{ (African Amerikan ise)}$$

$$\kappa = 0.7 \text{ kadın ise; } \kappa = 0.9 \text{ erkek ise; } \alpha = -0.329 \text{ kadın ise; } \alpha = -0.411 \text{ erkek ise}$$

Min = minimum SKr/κ veya 1; Max = maximum SKr/κ veya 1

BUN = kan üre nitrojeni; GFH = glomeruler filtrasyon hızı; SKr = serum kreatinin.

Anyon açığının artmadığı sistemik metabolik asi-doz durumunda uygunsuz yüksek idrar pH'ı varlığında renal tübüler asidoz (RTA) formları düşünülmelidir (Bölüm 110). Proksimal RTA'da idrar pH'ı, anormal derecede düşük olan tübüler bikarbonat eşğine ulaşıncaya kadar yükselir. Tam bu noktada idrar pH'ı 5'e kadar düşer. Distal RTA'da, genellikle H iyonu sekresyonu için yeterli gradiyent oluşturulamaz ve idrar pH'ı daima 5,5'den daha yüksektir. Tip 4 RTA'da idrar pH'ı sıklıkla 5'tir ve idrar net yükü çoğunlukla pozitifdir, bu durum idrardaki amonyum miktarının anlamlı derecede azaldığını doğrulamaktadır, bu defekt eşlik eden hiperkalemi ile alevlenir.

İdrarda glukoz tayininde glukoz oksidaz enzimi emdirilmiş çubuklar kullanılır. Glukozüri mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür⁵ ve diyabetes mellitusda (Bölüm 216), gebeliğe bağlı tübüler glukoz geri emilim eşğinin değişmesi durumunda ve proksimal kıvrımlı tübülleri etkileyen tübüler has-

Hipervolemik Hiponatremi

Hipervolemik hiponatremilerde su daha fazla olmakla hem su hem de sodyum fazlalığı mevcuttur. En sık sebepleri kalp yetmezliği (Bölüm 52), dekompanse siroz (Bölüm 144), ileri renal yetmezliktir (Bölüm 122). Hipervolemi ve ödem olmasına rağmen idrar sodyum konsantrasyonu 20 mmol/L altında ve fraksiyonel sodyum atılımı %1'den azdır.

Normovolemik ve Hipovolemik Hiponatremi

Normovolemik ve hipovolemik hiponatremi birbirinden ayırt etmek zor olabilir çünkü hafif hipovoleminin öykü ve fizik muayenede tespit edilmesi güçtür. Düşük idrar sodyumu ve düşük idrar fraksiyonel sodyum atılımı böbrek dışı kayıplarda düşük, fakat idrar kaynaklı kayıplarda yüksek olarak ölçülür.

Hipovolemik hiponatremi her zaman geçmiş veya devam eden sodyum (çoğu zaman potasyumla birlikte) kaybı anlamına gelir ki buna da daha az oranda su kaybı eşlik eder. Bir çok hastada sodyum kaybının yol açtığı volüm azalması susama hissinin uyararak hastanın su içmesine sebep olur ki yüksek ADH düzeyi ile birlikte hiponatremi gelişmesine yol açar. Özellikle sekreta-vuar ve elektrolitlerden zengin diyetlerin en sık komplikasyonu hiponatremidir (Bölüm 131). Terleme sırasında da terle kaybedilen su ve tuzun yerine daha çok saf su alınması terlemeye sekonder hiponatremi gelişmesinin ana mekanizmasıdır.

Hipovolemik hiponatreminin renal sebepleri (Şekil 108-3) tiyazid grubu diüretikler ve tuz kaybettiren sendromlardır. Tiyazid kullanımına bağlı hiponatremi gelişmesinin mekanizması dilüsyon fonksiyonu bozulan böbreğin renal medullasının idrarı konsantre etmek yeteneğinin korunmuş olmasıdır. Bu yüzden atabildiklerinden daha fazla serbest su alan tiyazid kullanan hastalar hiponatremiye yatkın olurlar. Serebral tuz kaybında kafa travması alan veya intrakraniyel kanaması olan hastalarda uygunsuz renal tuz kaybı olur ve artmış ADH düzeyi ile birlikte hipotonik sıvı alınmasına veya IV uygulanmasına sekonder hiponatremi gelişir. SIADH de yüksek idrar sodyum konsantrasyonu ve hiponatremi ile karakterizedir, fakat idrarda yüksek fraksiyonel ürik asit atılımı yalnızca serebral tuz kaybında görülür.

Normovolemik hipotonik hiponatremilerden 40 mmol/L'den yüksek idrar sodyum düzeyi genelde SIADH bulgusu (Tablo 108-3) olmakla birlikte hipotiroidizm (Bölüm 213) ve adrenal yetmezlik de (Bölüm 214) benzer klinik tabloya sebep olabilir. Gebelik sırasında da artmış susama hissi ve ADH salınımı için ozmolar ayar noktasının düşmesi hafif hiponatremi yapabilir (Bölüm 226).

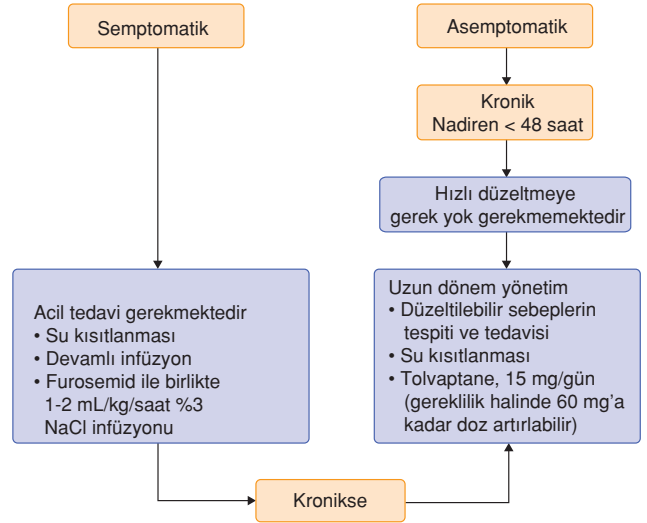
Normovolemik hiponatreminin diğer sık görülmeyen sebebi "beer potomania"dır. Hastalar karbonhidrat ve sudan zengin fakat sodyum ve elektrolitlerden fakir çok miktarda bira içtiklerinde eşik eden protein alımındaki azalmaya bağlı üre sentez bozukluğu da varsa renal nonelektrolit solüt ve su atılımı bozulur. Eş zamanlı çok miktarda bira içilmesi düşük idrar ozmolaliteli normovolemik hipotonik hiponatremiye sebep olur.

TEDAVİ

Rx

Hiponatreminin tedavisi klinik durumun aciliyeti ve altta yatan tanıya (Şekil 108-4) göre değişir. Hiponatremiye serbest su alımı ve renal serbest su atılımı karşılaştırılması perspektivinden yaklaşılmalıdır.

Hiponatreminin düzeltilmesinde ilk prensip hastanın yaşı, cinsiyeti, nörolojik durumu ve en son görülmüş sodyum ve ozmolalite değerleri dikkate alınmalıdır. Hiponatreminin gecikmiş düzeltilmesi, özellikle üreme çağındaki kadınlarda ve beyindeki ozmotik adaptasyon oranını aşan bir hızda gelişen hastalarda serebral ödemi tetikleyebilir ve geri dönüşü olmayan nörolojik hasar ve ölüme sonuçlanabilir. Bunun aksine hiponatreminin hızlı düzeltilmesi veya düzeltirken güvenli aralığın aşılması geri dönüşsüz ve yıkıcı ozmotik demiyelinizasyon sendromuna sebep olmakta ki, bu da dalgalanan



ŞEKİL 108-4. Ciddi normovolemik hiponatreminin tedavisi.

bilinç seviyeleri, pseudobulbar felç, ataksi, dizatri, yutma güçlüğü ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) beyin sapında karakteristik anormalliklerle karakterizedir.

İkinci prensip altta yatan hastalığın tespiti ve tedavisidir. Hipovolemik hastalarda uygun sıvı replasmanı hiponatremiyi düzeltmeye yeterlidir.

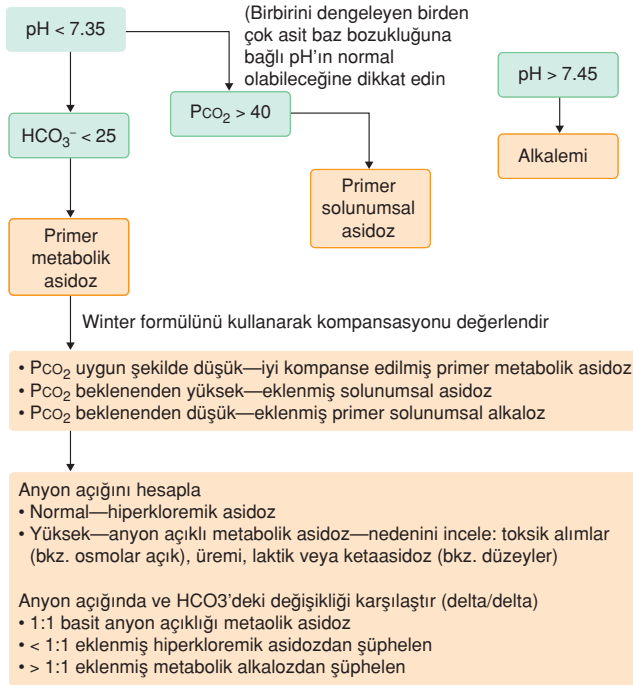
Akut Hiponatremi

Hiponatreminin akut (< 24-48 saat) olduğu biliniyorsa ve ciddi nörolojik semptomlar (örn. nöbet veya bilinç düzeyinde gerileme) eşlik ediyorsa düzeltilmesi hızlı olmalıdır – 4 – 6 saat süre ile 4 – 6 mmol/L sodyum infüzyonu bir çok ciddi nörolojik semptomların düzeltilmesi için yeterli olacaktır. Sodyum konsantrasyonundaki total yükselme ilk 24 saat için 6-12 mmol/L ve 48 saat için 18 mmol/L'den fazla olmamalıdır. Konsantre sodyum klorür infüzyonu ve su kısıtlamasına dayanan tedavi vazopressin antagonistlerine dirençli semptomatik hastalar için daha uygundur.

Kronik Hiponatremi

Semptomatik hiponatremi veya 125-130 mmol/L'nin altındaki sodyum konsantrasyonları daha spesifik tedaviye ihtiyaç duymakla birlikte ılımlı asemptomatik hiponatremiler uzun süre tolere edilebilmektedirler. Hiponatremisi yavaş gelişen veya daha önceki kayıtları olmayan hastalarda ciddi nörolojik semptomlar yoksa plazma sodyum konsantrasyonu çok düşük (<110 mmol/L) olsa bile düzeltme hızı 0,5 mmol/L/saat'ten ve ilk 24 saatte 8 mmol/L'den fazla olmamalıdır. Malnutrisyonu, alkolizmi, kronik hastalığı olan ciddi hiponatremili hastalar ozmotik demiyelinizasyona daha duyarlıdır. Bu yüzden plazma sodyum konsantrasyonunun ve ozmolaritesinin yakın takibi önemlidir. Güvenli yükseltme hedeflerinin aşıldığı durumlarda ozmotik demiyelinizasyonu engellemek için hipotonik sıvı veya vazopressin analoglarının verilmesi gerekebilir.

Hipervolemik hiponatremide su daha ön planda olmakla su ve tuz atılması hedeflenir. Su kısıtlanması yardımcı olabilir, fakat genellikle yetersizdir. AVP V2 reseptör antagonisti Tolvaptan ile tedavi (15 mg/gün başlangıç doz, 60 mg/gün maksimal doz) plazma sodyum konsantrasyonunu ortalama 4 günde 3.6 mEq/L ve 30 günden 4.4 mEq/L yükseltmektedir. Tolvaptan hiponatreminin düzeltilmesinde ilk 48 saatte %3 NaCl kadar etkili olmakla ilk 72 saatte daha üstündür. Tolvaptan kalp yetmezliği ve siroz gibi hipervolemik hiponatremi hastalarında semptomları ve sonuçları iyileştirmektedir. Akut dekompanse kalp yetmezliğinde yüksek doz furosemid ihtiyacını ve sonuç olarak onun yan etkilerinin azaltmaktadır. Hafif ve orta asemptomatik hiponatremilerde (serum sodyum konsantrasyonu 121-134 mEq/L) tolvaptan hiponatremiyi ve nörolojik semptomları geri çevirdiği gösterilmiştir. Vaptanlar aynı zamanda SIADH gibi normovolemik hiponatremilerde de kullanılabilir fakat hipovolemik hiponatremi tedavisinde kaçınılmalıdır.



ŞEKİL 110-1. Asidemini değerlendirilmesi.

TABLO 110-3 ASİT-BAZ BOZUKLUKLARININ TANIMLANMASINDA LABORATUVAR ADIMLARI

pH ÖLÇÜLMESİ	ASİDEMİK	ALKALEMİK
Artmış PCO ₂	Solunumsal asidoz	Metabolik alkaloz
Artmış HCO ₃	Solunumsal asidoz	Metabolik alkaloz
Azalmış PCO ₂	Metabolik asidoz	Solunumsal alkaloz
Azalmış HCO ₃	Metabolik asidoz	Solunumsal alkaloz

BEKLENEN KOMPANZASYON İÇİN DEĞERLENDİR

Beklenti karşılamakta: Kompansasyon gelişmiş basit bozukluk
Beklenti karşılamamakta: Kompleks bozukluk, fakat pH asidoz veya alkalozun baskın olduğunu gösterir

Metabolik bozukluk baskınsa: beklenenden daha yüksek PCO₂ eşlik eden solunumsal asidozu, daha düşük solunumsal alkalozu gösterir.

Solunumsal bozukluk baskınsa: beklenenden daha yüksek HCO₃ konsantrasyonu eşlik eden metabolik alkalozu, daha düşük HCO₃ konsantrasyonu eşlik eden metabolik asidozu gösterir

ANYON AÇIKLIĞI İÇİN DEĞERLENDİR

Artmış: metabolik asidoz, asidemik veya alkalemik olsun, mevcuttur. Alkalemik ise, ek bir metabolik veya solunumsal alkaloz mevcuttur.

Anyon açıklığı HCO₃ azalmasından yüksektir: eşlik eden metabolik alkaloz veya solunumsal asidozu düşür

Anyon açıklığı HCO₃ azalmasından daha düşüktür: eşlik eden nonanyon gap asidoz veya respiratuvar alkaloz düşür

Kompansatuvar Değişiklikler

Çok az hastada izole bir asit-baz bozukluğu vardır. Neredeyse tüm durumlarda, birincil asit-baz bozukluğuna karşı cevap olarak bir solunum veya böbrek (veya her ikisi) kompansasyonu meydana gelir.

Akciğerlerde patoloji olmadığı durumlarda, volatil asit üretimindeki değişiklikler sırasında normal bir pH ve PCO₂ korunur. Böbrekler ayrıca nonvolatil asit üretimindeki değişiklikler sırasında normal asit-baz dengesini koruyacaktır. Yalnızca asit veya alkali yükü ortadan kaldırma kapasitesinin üzerindeki bir durum klinik bozukluğa yol açacaktır. Böbrek veya akciğer hastalığı olan hastalar, metabolik ve solunum bozukluklarına daha zayıf yanıt verirler.

TABLO 110-4 ASİT-BAZ BOZUKLUKLARINDA BEKLENEN KOMPANZASYON DERECESESİ

BOZUKLUK	BEKLENEN KOMPANZASYON
Metabolik asidoz	Denge durumu 12-36 saatte oluşur Beklenen pCO ₂ = 1.5 (ölçülen HCO ₃) + 8 ± 2 (Winter denklemi)
Metabolik alkaloz	Daha az tahmin edilebilir HCO ₃ 'de her 1 mEq/L artış için 0.5 mmHg pCO ₂ artışı beklenir
Solunumsal asidoz	
Akut	Her 10 mmHg PCO ₂ artışı için 1 mEq/L HCO ₃ artışı beklenir
Kronik (24-36 saat sonra)	Her 10 mmHg PCO ₂ artışı için 3-5 mEq/L HCO ₃ artışı beklenir
Solunumsal alkaloz	
Akut	Her 10 mmHg PCO ₂ düşüşü için 1-2 mEq/L HCO ₃ düşüşü beklenir
Kronik (24-36 saat sonra)	Her 10 mmHg PCO ₂ düşüşü için 5 mEq/L HCO ₃ düşüşü beklenir

Asit-baz bozukluğu geliştiğinde yanıtın derecesi vücut tampon çiftlerinin titrasyonuna bağlıdır. Örneğin, fosfat, hemoglobin ve albumin protonlu ve protosuz konsantrasyonlarını değiştirir. Vücut ekstrasellüler pH'ı normale doğru düzeltmeye çalışacak, ancak genellikle normale döndürebilir. Nonvolatil asidin artması veya azalmasının neden olduğu metabolik bozukluklar için yanıt respiratuvar sistemle olur; birincil solunumsal asidoz ve alkaloz için kompansasyon böbrektir (Tablo 110-4). birincil bozukluk düzeltildiğinde HCO₃ ve PCO₂'deki değişim yönü aynıdır; HCO₃'ün PCO₂'ye oranı ve dolayısıyla pH normal hale gelir. Bu kompansasyonların gelişmesi zamanla olur, bu nedenle asit-baz bozuklukları, özellikle solunumsal bozukluklar akut (24 ila 48 saatten az süren) veya kronik olarak sınıflandırılır.

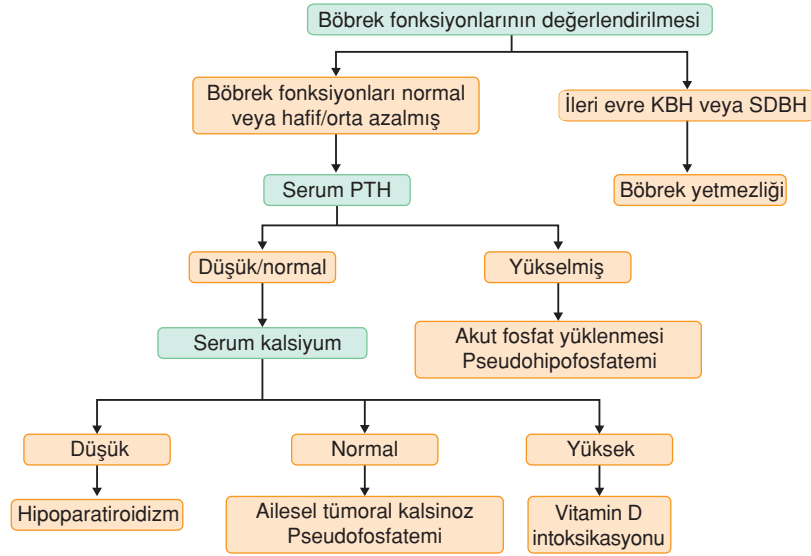
Periferik kan, kronik respiratuvar alkaloz haricinde, çoğu asit-baz bozukluğu için tam bir kompansasyon göstermez. Metabolik asidozun için tam kompansasyonu için büyük miktarlarda solunum kası enerjisi gerektiğinden uzun süreli kompansasyonu sınırlamaktadır. Metabolik alkalozun tam düzeltilmesi, aşırı hipoventilasyona ve oksijenasyon üzerinde olumsuz etkilere neden olacaktır. Bunun aksine SSS, 1 ila 2 gün içinde kendi pH'ını tamamen düzeltir. Bu kompansasyon oluşmadan önce, akut alkalemi serebral vazokonstriksiyon ve iskiyemi sebep olabilsen, asidemik vazodilatasyon ve serebral ödemle sonuçlanabilir. Noniyonik CO₂'nin kan-beyin bariyerini daha kolay geçmesi nedeniyle kan PCO₂'deki ani değişiklikler, CNS kemosenörlerini HCO₃'deki değişikliklerden daha hızlı etkiler. SSS CO₂ konsantrasyonundaki artış medüller interstisiyel sıvının asitleşmesine ve hiperventilasyona sebep olur. SSS'deki CO₂ konsantrasyonundaki azalma ise tam tersi hipoventilasyona sebep olur. Asit-baz değişiklikleri beyin omurilik sıvısının (BOS) bileşimine yansır.

Metabolik asidozda, karotis gövdesindeki periferik kemosenörler, SSS'ni uyarak ventilasyonu tetikleyerek PCO₂'yi azaltırlar. Periferik kandaki PCO₂ düşüşü bikarbonata oranla CO₂'nin daha kolay tert etmesine sebep olur. Medüller merkez interstisiyel sıvının alkileşmesi sonucu hiperventilasyonu yavaşlaması hipoventilasda yeni denge durumunun oluşmasına kadar devam eder. Akut olarak nefes darlığı veya hava açlığı hisseden hastalar hızlı ve sık solumaya başlarlar. Şiddetli metabolik asidoz vakalarında, solunum derin ve kesintili olur ki, bu da Kussmaul solunumu için tipiktir.

Metabolik alkalozda bikarbonat konsantrasyonu artmasına bağlı, periferik kemosenörlerden kaynaklanan hipoventilatör yanıtı bağlı kan PCO₂ yükselir. PCO₂ yükseldikçe, CO₂ SSS'ne geçecek ve medüller solunum merkezini asitleştirecektir. Solunum uyarısı, sabit bir hipoventilasyon durumuna ulaşılan kadar periferik sinyali kısmen antagonize edecektir.

Hiperkapnin net renal asit atılımını arttırmaya yönelik akut uyarımı kronik solunumsal asidozda karbonik asit üretimi ve eliminasyonunun eşitlene kadar devam eder. Bununla birlikte yüksek PCO₂ düzeyleri devam ettiği müddetçe NH₄Cl'un salınımı sonucu oluşan hipokloremi ve artmış serum HCO₃ konsantrasyonları sebat eder.

Solunumsal alkalozda birincil olay, artan alveolar ventilasyon nedeniyle PCO₂'de düşmedir. Akut solunumsal alkalozdan kronik solunumsal alkaloz geçişte, CO₂ üretimi ve eliminasyonu eşit hale geldiği için başlangıçta daha



ŞEKİL 111-1. Kronik hiperfosfatemide paratiroid hormon (PTH)-bazlı diagnostik yaklaşım. KBH = Kronik Böbrek Hastalığı; SDBH = son dönem böbrek hastalığı; PTH = paratiroid hormon. (Redrawn from Leaf DE, Wolf M. A physiologic-based approach to the evaluation of a patient with hyperphosphatemia. *Am J Kidney Dis.* 2013;61:330-336).

fosfatın hücre dışına tekrar dağılımı nedeniyle başvuru esnasında sıklıkla hiperfosfatemiktirler. Fosfat atılımının azalması en sık olarak akut veya kronik böbrek yetmezliğine bağlı olarak gelişir (Bölüm 121). Normal diyet ile glomerüler filtrasyon hızı 25ml/ dak'nın altına düşene kadar serum fosfat düzeyleri normal sınırlarda tutulur. Bununla birlikte, eğer beraberinde fosfat içeren bileşiklerin (örn., laksatifler) aşırı kullanımı söz konusu ise, hafif derecede böbrek yetmezliği bile hiperfosfatemiye eğilim yaratır. Son olarak, paratiroid hormonu proksimal tübülde fosfat atılımını uyardığı için primer hipo-paratiroidizm (Bölüm 232) sıklıkla hafif hiperfosfatemi ve beraberinde hipokalsemi ile ilişkilidir.

KLİNİK BELİRTİLER

Akut hiperfosfatemi kalsiyum fosfat birikimini ve takiben yumuşak dokularda metastatik kalsifikasyon riskini artırır. Böbreklerdeki kalsifikasyon sonucu akut böbrek yetmezliği gelişebilir. Oluşan hipokalsemi (Bölüm 232) tetani, hipotansiyon, nöbet ve kardiyak aritmilere neden olabilir. Kronik böbrek yetmezliğinde görülen kronik hiperfosfatemide, serum fosfat konsantrasyonu 6,5mg/dl'nin üzerinde olan hastaların yüksek mortalite riski vardır. Bu koşullarda gelişen hiperfosfateminin koroner ve diğer damar kalsifikasyonları için bir risk faktörü olduğu ve alta yatan bu mekanizma ile mortalitede artışa yol açtığı öne sürülmektedir.

TEDAVİ

Rx

Böbrek fonksiyonları normal olan asemptomatik bir hastada görülen akut hiperfosfatemi, fazla olan fosfatın renal atılımı ile sıklıkla spontan olarak düzelir. Semptomatik hastalarda ve böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda fosfat ekstrakorporeal tedavi ile vücuttan uzaklaştırılmalıdır. Hücre içi depolardan fosfatın mobilizasyon hızı yavaş olduğu için sürekli venööz hemodiyalizasyon tedavisi aralıklı hemodiyalizden çok daha etkindir. Kronik hiperfosfatemi (Bölüm 121) diyetle fosfat alımının kısıtlanması ve kalsiyum tuzları (örn., kalsiyum asetat her yemekte 1334 mg), lantanum karbonat (her yemekte 500 mg) veya sevelamer (her yemekte 800-1600 mg) gibi oral fosfat bağlayıcılar verilerek yönetilebilir (Tablo 111-4). Alüminyum hidroksit (yemeklerle 300-600 mg) de çok etkili bir fosfat bağlayıcıdır, fakat uzun süreli kullanımı alüminyum birikimine ve ensefalopati ve osteomalazi gelişimine yol açmaktadır. Sinakset (30-180 mg/gün) kronik böbrek yetmezlikli hastalarda görülen sekonder hiperparatiroidizm tedavisinde kullanılan bir kalsimimetik olup, serum fosfat konsantrasyonunu ve kalsiyum-fosfat çarpımını azaltmaktadır.

TABLO 111-4 HİPERFOSFATEMİDE KULLANILAN İLAÇLAR

İLAÇ	ÖĞÜNLE ALINACAK DOZ	YORUM
KALSIYUM TUZLARI		
Kalsiyum asetat	1334 mg	Kalsiyum düzeyleri yaklaşık 0,5 mg/dL artacaktır
Kalsiyum karbonat	500-1000 mg	Kalsiyum düzeyleri yaklaşık 0,5 mg/dL artacaktır
MAGNEZYUM TUZLARI		
Magnezyum hidroksit	311-622 mg	Diyare veya hipermagnezemiye yol açabilir
Magnezyum karbonat	63-126 mg	Diyare veya hipermagnezemiye yol açabilir
ALÜMİNYUM TUZLARI		
Alüminyum hidroksit	300-600 mg	Uzun süre kullanımda ensefalopati ve osteomalazi
DİĞERLERİ		
Sevelamer hidroklorür	800-1600 mg	Gastrointestinal yan etkiler
Sevelamer karbonat	800-1600 mg	Gastrointestinal yan etkiler
Lantanum karbonat	250-500 mg	Serum bikarbonat, klor, folik asit, vitamin D, E, K düzeylerini takip et

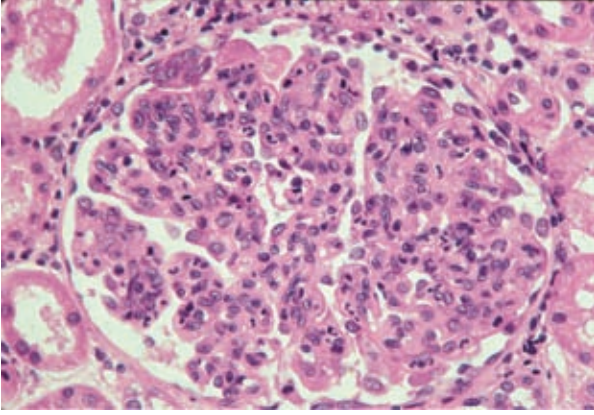
PROGNOZ

Ciddi akut hiperfosfatemi metastatik kalsifikasyona ve çoklu organ yetmezliğine bağlı olarak hayatı tehdit edici olabilir. Fakat uygun tedaviye genelde iyi yanıt verir. Kronik böbrek hastalarındaki (Bölüm 132) kronik hiperfosfatemi özellikle tedaviye uyumsuz hastalarda sıklıkla tedaviye oldukça dirençli olup artmış uzun dönemli mortaliteyle ilişkilidir.

Sınıf A

A Sınıfı Kaynaklar

1. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2013;382:1268-1277.
2. Patel L, Bernard LM, Elder GJ. Sevelamer versus calcium-based binders for treatment of hyperphosphatemia in CKD: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:232-244.



ŞEKİL 113-8. Poststreptokokal glomerulonefritteki polimorfonükleer ve diğer hücrelerde infiltrat edilmiş ve Bowman boşluğunu dolduran hipersellüler glomerül.

streptokokal enfeksiyondan 10 gün ile haftalar sonra saptanması ile tanı konur. Boğaz kültüründe ve streptokokal tutulumun olduğu tahmin edilen deri bölgesinden alınan kültürde, sıklıkla A grubu β -hemolitik streptokoklar pozitif olarak bulunmamaktadır. Çeşitli antikorlar (örneğin, antistreptolizin O - "ASLO", antihyalürinidaz "AHT") ve streptokokal antijenlere karşı streptozim antikor paneli (ASLO, AHT, antistreptokinaz ve anti DNase) sıklıkla yüksek antikor titresi gösterir, ancak antikor titresinin zamanla değişiklik göstermesi yakın zamandaki streptokokal enfeksiyonunun daha iyi bir göstergesidir. Farenjite sekonder PSGN vakalarının %95'ten fazlasında ve streptokok deri enfeksiyonuna sekonder PSGN vakalarının %85'inde antikor titresi pozitif bulunmaktadır. Akut glomerulonefrit epizodu boyunca %90'dan fazla hastada total hemolitik kompleman düzeyi ve C3 düzeyi düşük bulunmaktadır.

Klasik akut nefritik epizoddaki bir hastada streptokokal enfeksiyonun gösterilmesi, streptokokal antikor titre değişikliğinin ve kompleman seviyesi düşüklüğünün gösterilmesinden sonra böbrek biyopsisinin tanıya çok az bir katkısı olur. Diğer vakalarda böbrek biyopsisi tanıyı kanıtlamak için veya ekarte etmek için gereklidir. Işık mikroskopunda (Şekil 113-8), glomerüller belirgin şekilde büyür ve genellikle Bowman alanını doldurur. Polimorfonükleer lökosit ve monosit infiltrasyonuna ve glomerüler hücresel elemanların proliferasyonuna bağlı glomerülde hipersellülerite görülür. Kapiller lümenler glomerül hipersellüleriteden dolayı komprese olmuşlardır. Bazı olgular, ekstrakapiller proliferasyon ile kresent oluşumu gösterirler. IF mikroskopisinde, kapiller duvar boyunca IgG, IgM ve özellikle C3 olmak üzere komplemanda kaba granüller birikim görülür. EM'de GBM boyunca izole aralıklarla, klasik kubbe şeklinde, deve hörgücüne benzeyen elektron dense subepitelial birikintiler görülür.

TEDAVİ

Rx

Tedavi, semptomatiktir ve antihipertansif ajanlar (Tablo 70-7, Bölüm 70) ve diüretiklerle hipertansiyon ve sıvı retansiyonunun kontrolüne yöneliktir. Birçok hastada PSGN, hipertansiyonun kaybolmasından ve böbrek fonksiyonlarının düzelmesinin haftalar aldığı, kendi kendini sınırlayan bir seyir izler. Buna rağmen altta yatan renal hastalığı olanlarda özellikle diyabetik nefropatide prognoz kötüdür. Proteinürinin ve hematürinin düzelmesi aylar alabilmektedir.

Viral Apseler ve Endokardit ile Birlikte Olan Glomerulonefrit

Akut ve kronik bakteriyel endokarditli (Bölüm 67) hastalarda çeşitli glomerüler lezyonlar tanımlanmıştır. Embolik olayın glomerüler iskemisi ve enfarkta neden olmasına rağmen, genel bulgu immün kompleks glomerulonefritidir. Streptokokus viridans'a bağlı endokarditte hem fokal hem diffüz proliferatif glomerulonefrit yaygındır. Stafilokokus aureus endokarditinin insidansının artışıyla birlikte bu hastaların %40-80'inde immün kompleks aracılı proliferatif glomerulonefrit klinik bulguları vardır. Glomerulonefrit şimdilerde akut endokarditte, subakuta göre daha yaygındır; yani hastalık süresi, renal hastalık gelişiminin önemli bir belirleyicisi değildir.

TABLO 113-5 HIZLI İLERLEYEN GLOMERÜLONEFRİTLERİN "KRESENTİK" SINIFLANDIRILMASI

PRİMER

Anti-glomerüler bazal membran antikor hastalığı, Goodpasture sendromu (akciğer tutulumu var ise)
İmmün kompleks ilişkili
Pauca-immün (genellikle ANCA pozitif)

SEKONDER

Membranoproliferatif glomerulonefrit
IgA nefropatisi, Henoch-Schönlein purpurası
Post-streptokokal glomerulonefrit
Sistemik lupus eritematozus

TABLO 113-6 PULMONER HASTALIKLARLA İLİŞKİLİ YAYGIN BÖBREK HASTALIKLARI

HASTALIK	BELİRTECİ
Goodpasture sendromu	+Anti-glomerüler bazal membran antikoru
Küçük damar vaskülit (granülo-matoz polianjitis ve mikroskobik polianjitis)	+Antinötrofilik sitoplazmik antikor
Kriyoglobulinemik vaskülit	Düşük C4, +serum kriyoglobulinler
Sistemik lupus eritematozus	+Anti-DNA antikoru, düşük kompleman
Nefrotik sendrom, renal ven trombozu, pulmoner emboli	+Akciğer görüntüleme veya BT anjiyografi
Pnömoni ilişkili immün kompleks glomerulonefriti	Düşük kompleman, dolaşımda immün kompleksler
Üremik akciğer	Kreatinin yüksekliği

BT = bilgisayarlı tomografi.

Hastalarda hematüri, idrar sedimentinde eritrosit silindiri, 1 gr/ günden nefrotik aralığa kadar değişen proteinüri ve ilerleyici böbrek yetmezliği bulunabilir. Serum total kompleman ve C3 düzeyleri genellikle düşüktür. Böbrek yetmezliği; hafif olabilir ve uygun antibiyotik tedavisi ile geri dönebilir ya da ilerleyici olabilir, diyaliz ve geri dönüşümsüz böbrek yetmezliğiyle sonuçlanabilir.

Akciğer ampiyemi (Bölüm 92) ve osteomyelit (Bölüm 256) gibi derin visseral bakteriyel apseleri ve enfeksiyonları olan hastalarda proliferatif immün kompleks glomerulonefriti meydana gelebilir. Akut glomerulonefritin immün kompleks formları, Mikoplazma'yı (Bölüm 301) da içeren bakteriyel pnömoni hastalar ve kronik enfekte serebral ventriküloatriyal şanti olan hastalarda da görülmüştür. Birçok hastada nefrotik aralıkta proteinüri ve sadece hafif böbrek yetmezliği vardır. Uygun antibiyotik tedavisi uygulandığı zaman çoğu hastanın glomerüler lezyonları iyileşir ve böbrek fonksiyonları düzelir.

Son zamanlarda, diyabetli hastalarda proliferatif glomerulonefrit sıklığının artması stafilokok enfeksiyonları ile ilişkilendirilmiştir. Bu glomerulonefrit, glomerüllerdeki IgA immün birikintileriyle ilişkilidir ve kötü prognozudur.

HIZLI İLERLEYEN GLOMERÜLONEFRİT

Hızlı ilerleyen glomerulonefrit (RPGN) böbrek yetmezliğine hafif alar aylar içerisinde ilerlemesiyle dikkat çeken bir grup glomerulonefriti kapsamaktadır (Tablo 113-5). Böbrek biyopsisi, Bowman aralığında kresent oluşumu olarak kendini gösteren geniş çaplı ekstrakapiller proliferasyonu gösterir. Primer hızlı ilerleyen glomerulonefritli hastalar, immünolojik patogeneze göre üç forma ayrılmaktadır: anti-glomerüler bazal membran hastalığı olanlar (örn., Goodpasture sendromu); immün kompleks birikimi olanlar (örneğin, sistemik lupus eritematozus, Henoch-Schönlein purpurası, poststreptokokal glomerulonefrit); ve immün birikim veya anti-glomerüler bazal membran antikorları olmayanlar (pauca-immün, genellikle ANCA-pozitif RPGN).

Anti-Glomerüler Bazal Membran Hastalığı

Hastalığın 3. dekadada erkeklerde ve 60 yaşından sonra kadınlarda olmak üzere iki pik zamanı vardır. Anti-GBM hastalığı (Tablo 113-6), dolaşımda bulunan tip 4 kollajenin non-kollajen domaini olan $\alpha 3$ zincirine karşı oluşmuş antikorlar ve bunların GBM'a zarar vermesinden ileri gelir. Bu durum

TEDAVİ

Rx

Biopsi akut interstisyel nefrit tanısını desteklemek için önemlidir, çünkü kronik interstisyel nefrit nadiren agresif tedaviye cevap verir. Akut interstisyel nefrit için esas müdahale neden olan ilacı ortadan kaldırmak ya da enfeksiyonu tedavi etmektir. Şüpheli ilacın farklı formlarını kullanmak akılcıca olmaz. Randomize olmayan gözlemsel çalışmalarda steroidle tedavi edilen hastalar daha olumlu yanıt vermeye eğilimlidir.⁹ Prednizolon (0.75-1 mg/kg po) günlük olarak yaklaşık 1 hafta boyunca verilebilir. Düzeltme yok ise siklofosamid (1-2 mg/kg/gün po) birkaç hafta boyunca eklenebilir. Tedaviye cevap veren hastalarda siklofosamid steroidden kurtarıcı tedavi olarak özellikle sarkoidoz hastalarında verilebilir. Fayda görmediği ispat edilen hastalarda yüksek doz immünsupresif tedaviyi devam ettirmemek önemlidir, çünkü azotemili hastalarda immünsupresif ilaçlar ciddi enfeksiyonlara ve hatta ölüme neden olabilir. Primer hastalık tedaviye cevap vermediyse bu ilaçları böbrek transplant dönemine saklamak daha iyi bir yaklaşımdır.

PROGNOZ

Akut interstisyel nefrit prognozu minimal fibrozisin olduğu erken dönemde teşhis edildiyse iyidir. Sorumlu ajanların erken ortadan kaldırılması, anti-biyotikler ya da immünsupresif ilaçlarla erken tedavi edilmesi renoprotektif olabilir. Fakat meydana gelen akut renal tübül hasar, kronik böbrek hastalığı için bir başlangıç olabilir.¹⁰

KRONİK İNTERSTİYEL NEFRİT

KLİNİK BULGULAR

Primer kronik interstisyel nefritli hastalarda sıklıkla artmış serum kreatinin seviyesi; hematüri, hipostenüri, noktüri, yorgunluk ve bulantı gibi renal yetmezliğin semptom ve bulguları görülür. İdrar analizi sabit 1010 dansiteye sahiptir; genellikle glukozüri, nefrotik düzeyde olmayan proteinüri (genellikle <1 g/L), eritrosit, lökosit ve granüler silindirler görülür. Piyüri ve pozitif idrar kültürü sıkça görülürken değişen derecelerde metabolik asidoz ve hiperfosfatemi gö-

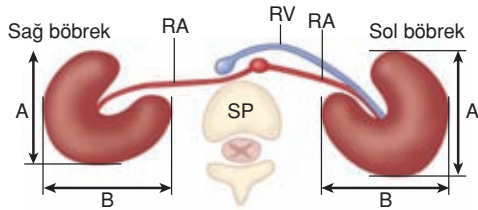
rülebilir. Glomerüler filtrasyon hızı 25-30 mL/dk'nın altına düşmeden önce de tübül asidoz sıkır. Anemi genellikle renal yetmezliğin derecesinden bağımsız görülür. Çoğu hastada hipertansiyon görülmekle birlikte renal yetmezliğin ileri evrelerine kadar sadece minimal ödem bulguları izlenir. Kazanılmış Fanconi sendromu; ilaç maruziyeti, myelom, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonları, kurşun maruziyeti ve herbal nefropati durumlarında serum kreatinin seviyesi 2.5 mg/dL'nin altındayken görülebilir.

TANI

Dikkatli bir beslenme öyküsünün alınması önemlidir. Renal yetmezlik bulguları olan hastaların hiçbirinde laboratuvar testleri olası nedenleri ve şiddetini gösterememektedir. Bu testler renal fonksiyonları (serum kreatinin ve kan üze azotu seviyesi); serum elektrolitleri, kalsiyum, fosfat, ürik asit ve albümin seviyesini gösterir. İdrar analizinde yaklaşık 1010 seviyesinde sabit bir dansite olup genellikle glukozüri, proteinüri (sıklıkla < 1g/L), eritrositler, lökositler ve granüler silindirler görülür. Klinik duruma göre alta yatan nedenin tespiti için serum ve idrar elektroforezi, kan kültürleri, otoimmün hastalık serolojik testleri (örn. kriyoglobulin seviyesi, antinükleer antikorlar, anti-nötrofil sitoplazmik antikor ve anti-glomerüler bazal membran antikorları seviyesi [bkz. Tablo 242-2]) ya da özellikle renal transplantasyon sonrası ise viral enfeksiyonlar (Bölüm 122) araştırılmalıdır.

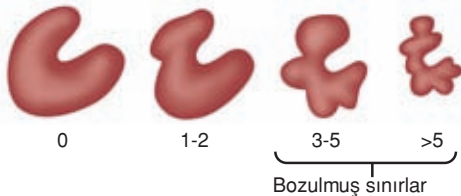
Kazanılmış proksimal Fanconi sendromu (bikarbonatüri ve plazma karbondioksit [CO₂] seviyesi <20 mEq/L, aminoasidüri, fosfat atılımı, ürikozüri ve glukozüri) ya da distal renal tübül asidoz tip 1 (idrar pH >5.6, plazma karbondioksit [CO₂] seviyesi <20 mEq/L, düşük ya da yüksek potasyum seviyesi) gibi selektif tübül defektler ve tübül sendromlar subakut ya da kronik interstisyel nefritte sıklıkla görülebilir. Fanconi sendromlu hastalar özellikle hasar bölgesindeki transporter fonksiyonunu bozan proksimal tübül epitel değişikliklerini sergiler. Bu tübül defektler klasik olarak myelom, sistinozis, Lowe sendromu, TINU sendromu, biliyer siroz ve tenofovir ya da ifosfamid gibi bazı ilaçlara maruziyet ile görülür. Fanconi sendromlu hastalar hızlıca alkali idrar (pH > 7.5) geliştirir ve serum bikarbonatı intravenöz infüzyonla 20 mEq/L'nin üzerine çıkarıldığında idrar bikarbonatının fraksiyonel ekskresyonu artar.

Renal hacim

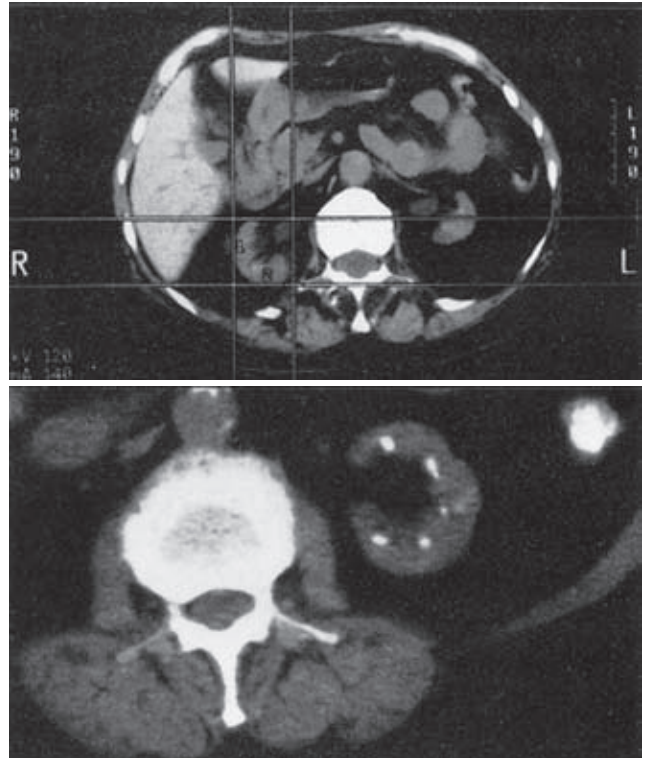


Azalmış: A+B < 103 mm (erkekler)
< 96 mm (kadınlar)

Çentikler



Papiller kalsifikasyonlar



ŞEKİL 114-2. Tomografik görüntülemelerde analjezik nefropatisinde görülen renal değişiklikler. Yapısal değişiklikler, azalmış hacim, nodülarite ve kalsifikasyonlar bilgisayarlı tomografide görülebilir. RA= sağ arter; RV= sağ ven; SP= spinal vertebra. Elseviers MM, De Schepper A, Corthouts R, et al. High diagnostic performance of CT scan for analgesic nephropathy in patients with incipient to severe renal failure. Kidney Int. 1995;48:1316'den alınmıştır.

saturasyonu azaltır. Kalsiyum taşı olanlar günlük sodyum alımını 2 gr ve hayvansal protein alımını 0.8-1.0 gr/kg düzeyine indirmelidir.¹²

19-50 yaşındaki erkek ve kadınlarda günlük 1000 mg elemental kalsiyum alınması önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda uygun kalsiyum alımının muhtemelen diyetle alınan kalsiyum ve oksalatın bağırsaklarda bağlanması

sayesinde kalsiyum taşlarının oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. Klinik çalışmalarda D vitamini ve kalsiyum takviyesi alan kadınlarda taş oluşumunda belirgin artış gözlemlendiği için kalsiyumun süt ürünlerinden alınması önerilmektedir.

Sürekli hiperkalsiüri olan hastalar üriner kalsiyum atılımını azaltan ve tekrarlayan taş oluşumunu %50 azaltan tiazid diüretiklerden (ör. Klorotalidon 12.5-25 mg/g) fayda görür. 13 Tiazidler sadece diyetteki sodyum alımını kısıtlayanlarda etkilidir. Hiperkolesterolemi ya da hiperglisemisi olanlarda daha az yan etkisi olması nedeni ile indapamid (1.25-5 mg/g) tercih edilebilir.¹⁴ Hipokalemi gelişirse diyetteki potasyum alımı artırılmalı ve gerekirse potasyum takviyesi verilmelidir. Gut olanlarda allopurinol reçetelendirilmelidir (300 mg/g, Bkz. Bölüm 257). Potasyum sitrat (10-40 mEq/g)¹⁵ üriner sitrat atılımını artırır, üriner kalsiyuma bağlanır ve rekürren taş oluşumunu azaltır.¹⁶ Potasyum sitrat balmumu kaplamalı tablet olarak bulunabilir. Tedaviye yanıtı değerlendirmek için 1-2 ay içinde 24 saatlik idrar tekrarlanmalıdır.

Diyet ilişkili hiperoksalüri olanlarda yüksek oksalat içeren kakao, fındık, çay ve ıspanak gibi yeşil yapraklı sebzeler diyetle kısıtlanmalı ya da kaçınılmalıdır. Diyetle alınan kalsiyum ve oksalat bağırsaklarda bağlandığı için oksalat içeren gıdaların kalsiyum içeren gıdalarla birlikte alınması önerilir. Enterik hiperoksalüride önce altta yatan hastalık ve ardından steatorenin nedeni tedavi edilmelidir (Bölüm 131). Diyetteki oksalat azaltılmalı ve kalsiyum ile aynı öğünde alınmalıdır. Düşük oksalat içeren diyet yağdan fakir, meyve ve sebzeden zengin iken, az yağlı süt ürünleri; tahıl, balık, kümes hayvanı, baklagil, tohum ve fındıktan zengin; daha az tatlı, ilave şeker ve kırmızı et içerir. Ek sıvı alımı ve potasyum sitrat çoğunlukla faydalıdır.

Tip 1 primer hiperoksalüri olan bazı hastalarda piridoksin (Vitamin B6) enzim aktivitesini artırarak oksalat oluşumunu azaltabilir. Bu hastalar aynı zamanda kalsiyum oksalat oluşumunu azaltan bol sıvı alımı ve potasyum

Kalsiyum Oksalat Böbrek Taşı Olan Hastaya Yaklaşım

İlk kez taş öyküsü olan hasta

Bazal değerlendirme ve tedavi

Primer hiperparatiroidizm ve primer hiperoksalüri gibi metabolik sebeplerin dışlanması

Genel taş tedavisi :

İdrar volümü 2-2.5 L/g olacak şekilde sıvı alımının artırılması

İdrar sodyum atılımının <2000 mg/gün'e düşürülmesi

Protein alımının yaklaşık 1 g/kg/gün'e azaltılması

Yaşa ve cinsiyete uygun kalsiyum alımı, tercihen süt ürünlerinden takviye olarak değil

Tekrarlayan taş, çocuk, kalsiyum dışı taşlar ve tipik olmayan demografi

Diğerleri (ör. Kalsiyum içeren tek taş)

Tam değerlendirme

Takip, tekrarlayan taş varsa genel taş tedavisini güçlendir

24 saatlik iyon atılımı ve süpersaturasyon ölçümü
Süpersaturasyon artmışsa aşağıdakileri belirleyin:

İdiyopatik hiperkalsiüri

Sodyum alımını azalt

Tiazid diüretik (ör. Klorotalidon)

Potasyum düşükse potasyum sitrat +/- amilorid

Diyete bağlı hiperoksalüri

Diyette oksalat alımını azalt

Öğünlerdeki kalsiyumu artır

Hipositratüri

Hayvansal proteini azalt

Potasyum sitrat

Hiperürikozüri

Diyetteki pürini azalt

Allopurinol

Artmış idrar sodyumu

Sodyum alımını azalt

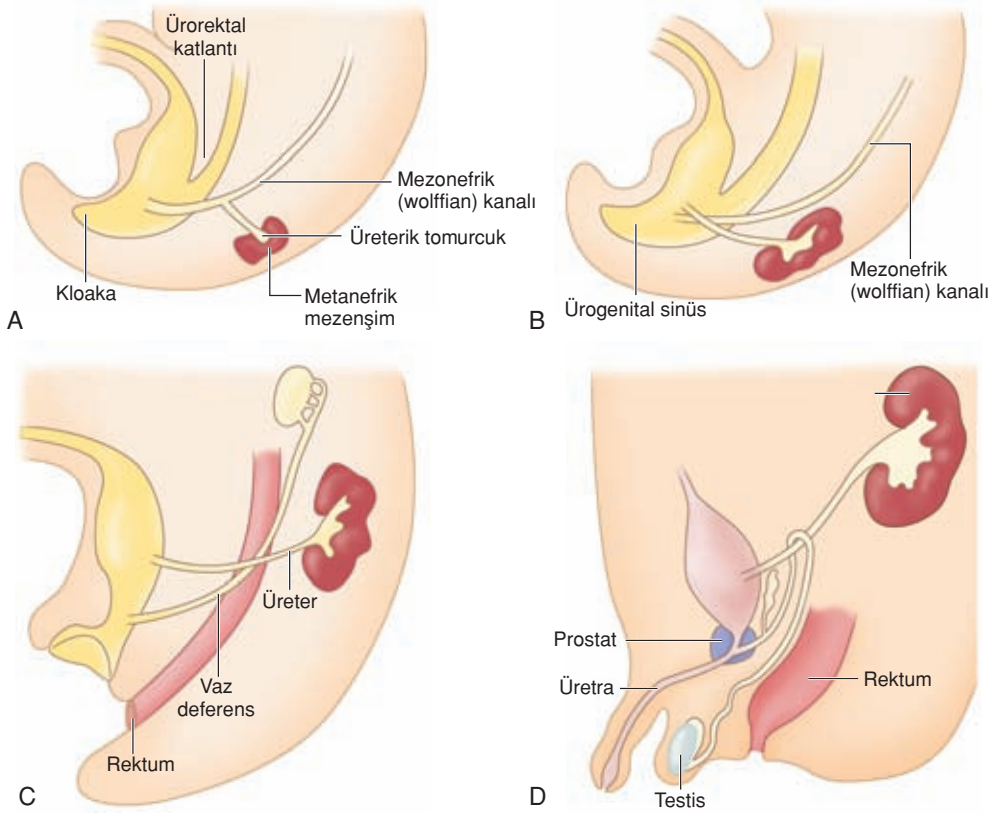
Az idrar volümü

Sıvı alımını artır

24 saatlik iyon atılımı ve süpersaturasyon ölçümünü 6-12 ayda bir tekrarla ve gerekirse tedavi et
Sonuçların tedavi protokolünü değiştirmesi muhtemel değilse radyografilerden kaçın

ŞEKİL 117-3.

Kalsiyum oksalat nefrolitiazisi olan bir hastaya yaklaşım. Kalsiyum oksalat nefrolitiazisi olan bir hastayı tedavi etmeye yönelik bir yaklaşım.



ŞEKİL 119-1. Üriner sistem gelişimindeki anahtar olaylar. Üreter tomurcuğu Wolffian kanaldan 4 haftalık embriyoda oluşur (A). Dallanan üreter tomurcuğu ve metanefrik kanal arasındaki karşılıklı etkileşim, böbrek gelişimini indükler. Aynı zamanda kloaka, ürogenital katlantı tarafından ürogenital sinüs ve gelecekteki rektum olmak üzere ikiye bölünür (B). 8 haftalık embriyoda wolffian kanalı epididimis, seminal vezikül ve vas deferensin kaudal kısmını meydana getirir (C). 9. Haftayla beraber fetal omurganın aksiyal büyümesi, gelişmekte olan böbreğin pelvisin lomber pozisyona gelmesini yönlendirir. Dış genitalya 8-16 hafta arasında gelişir, testislerin inişi gebeliğin 7. ayında başlar (D).

natal ultrasonografik sürveyans, saptamayı ve tedavinin hemen başlatılmasını önemli ölçüde geliştirmiştir, ancak bu bozukluklar böbrek yetmezliğine ilerleme dahil olmak üzere, daha büyük çocuklarda ve yetişkinlerde morbiditenin yanı sıra bebek ölümlerinin de önemli nedenleri olmaya devam etmektedir.

RENAL AGENEZİ

Renal agenezi, nefrogenезin tamamen başarısız olduğunu gösterir. Tek taraflı agenez, izole bir anormallik olarak veya Turner sendromu gibi sendromik bozuklukların bir bileşeni olarak ortaya çıkabilir (Bölüm 220). İzole bir durum olarak, bir böbreğin tamamen yokluğu 1000 ila 1500 kişide 1 ortaya çıkar. Erkeklerde görülme sıklığı daha yüksektir ve sol tarafta biraz daha sık görülür; hastaların yaklaşık yarısında ipsilateral üreter ve hemitrigon da yoktur.

Kalan böbrek genellikle kompanse edilebilir hipertrofi nedeniyle büyümüşür, ancak ektopik veya malrotasyonlu olabilir. Hastaların yaklaşık %30'unda karşı tarafta veziköüretal reflü görülür.

Renal agenezi, genellikle genetik anomalilerle ilişkilidir ve gelişimsel bir kusuru temsil ettiği düşünülür. Kadınlarda ipsilateral oviduktusun yokluğu, uterus ve vajinanın malformasyonu mülleryen kanalın yetersiz gelişiminden kaynaklanırken, erkeklerde vas deferens ve seminal veziküller gibi Wolffian kanaldan gelişen yapılar genellikle yoktur. Diğer ilişkili anomaliler, kardiyovasküler sistemi (%30), kas-iskelet sistemini (%14) ve adrenalleri (%10) içerebilir. Tek taraflı renal agenez, vertebral, anal, kardiyak, trakea-özofagus, renal ve ekstremité defektlerinin bir ilişkisi olan VACTERL sendromlu hastaların %30'unda bulunur.

Bilateral renal agenezinin tahmini insidansı 4000 doğumda 1'dir ve pulmoner hipoplaziye, karakteristik yüz tipi ve omurga ve uzuvların deformitelerini içeren Potter fenotipiyle ilişkilidir. Bu yenidoğanlar doğumda hayatta bağdaşmayan kritik derecede pulmoner hipoplaziye sahiptir. Değişken penetranslı nadir bir otozomal dominant bozukluk olan kalıtsal renal displazi sendromunda (Online Mendelian Inheritance in Man entry 191830) tek taraflı ve iki taraflı renal agenezi, renal displazi ve konjenital hidronefrozun ailesel ilişkisi görülür.

RENAL HİPOPLAZİ

Renal hipoplazi terimi sayıları azalmış, normal olarak farklılaşmış nefronlara sahip küçük böbrekleri tanımlar. *Oligomeganefroni*, nefron sayısında belirgin bir azalma ve tek tek glomerül ve tübüllerin hipertrofisi olan bilateral renal hipoplazi formunu tanımlar. Bu anormallik, edinilmiş böbrek atrofisinden ve genetik bozukluklardan, nefronofitizisden ve otozomal dominant tubulointerstisyel böbrek hastalığından (eski adıyla medüller kistik böbrek hastalığı) ayrılması gereken, sporadik olarak ortaya çıkan izole bir gelişimsel kusurdur. Böbrek fonksiyonu, yaşamın ikinci ila üçüncü dekadında son dönem böbrek yetmezliğine doğru ilerleyerek yavaş yavaş azalır.

RENAL DİSLAZİ

Böbrek boyutlarının çeşitli anomalileri ile birlikte olabilen renal displazi, renal unsurların düzensiz ve/veya tamamlanmamış farklılaşmasına neden olan anormal metanefrik farklılaşmanın sonucudur. Küçük displastik böbrekler genellikle aplastik olarak adlandırılır. Büyük displastik böbrekler sıklıkla kistler içerirler ve en uç noktası *multikistik displastik* böbrektir.

Tek taraflı displazi erişkin yaşta asemptomatik olabilir. Küçük aplastik ve büyük multikistik displastik böbrekler fonksiyon görmezler ve görüntülemeyle renal ageneziden ayrılabilirler. İpsilateral üreter tipik olarak atreziktir. Kontralateral tarafta veziköüretal reflü ve obstrüksiyon gibi malformasyonlar sık görülür. Tek taraflı multikistik böbrekler zamanla ve sıklıkla involüsyona uğrar ve kaybolur. Tek taraflı aplazi ve multikistik displazi, hereditör renal displazi sendromunun belirtileri olabilir. Bilateral multikistik displastik böbrek neonatal dönemde yaşamla bağdaşmaz.

Böbrek ve Üreterlerin Yapısal Anomalileri

RENAL MALROTASYON VE EKTOPİK

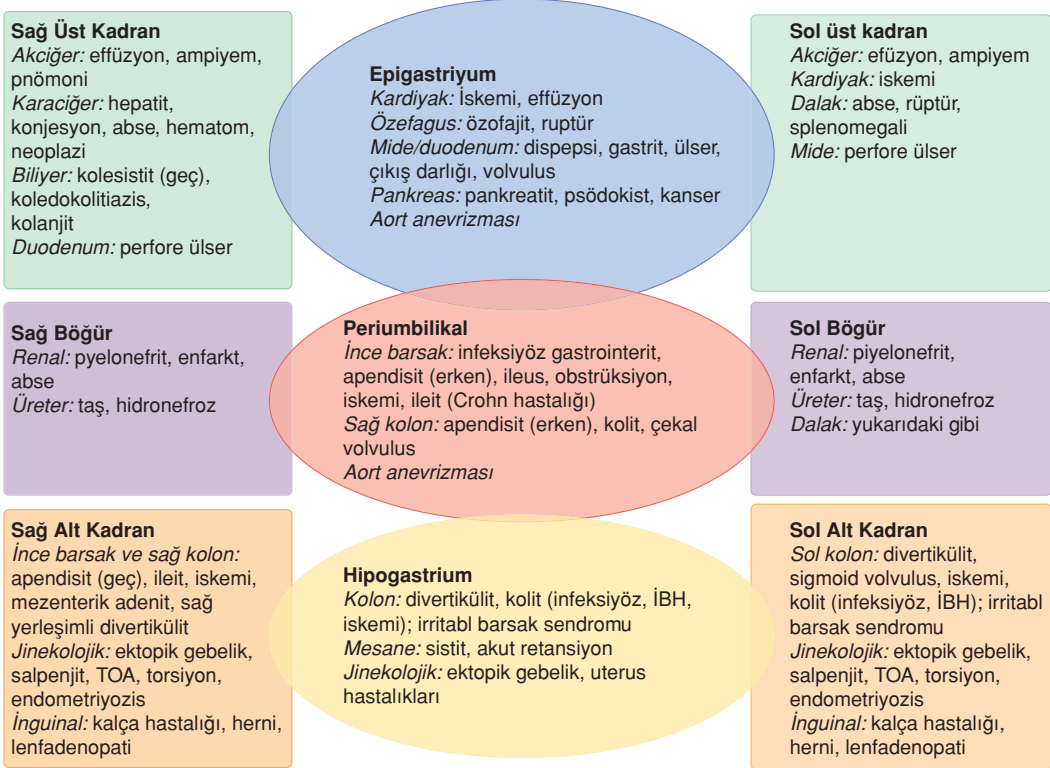
Metanefrik böbrek gelişmesi kaudal olarak başlar. Gebeliğin 9. haftasında böbrek normal seviyesine (L1-L3) çıkar, renal pelvis orta hatta doğru 90 derece döner. Yükselme anomalileri ve/veya rotasyon kusurları siktir. Çift taraf-

TABLO 123-2 AKUT VE KRONİK KARIN AĞRISININ SIK KARŞILAŞILAN NEDENLERİ VE TİPİK BULGULARI—devamı

HASTALIK	YER	NİTELİK	BAŞLANGIÇ	ARTTIRAN VEYA AZALTAN FAKTÖRLER	İLİŞKİLİ SEMPTOM VE BULGULAR	TANISAL TEST
İBS	Değişken; genellikle alt karın	Belirsiz, kramp şeklinde, aciliyet hissi	Yıllar	Diyet veya stres ile tetiklenir; dışkı özelliğinde değişiklik (sıklık, şekil, zorlanma) eşlik eder; dışkılama ile rahatlar.	Şişkinlik, karında gerginlik	Normal sigmoidoskopi, kolonoskopi ve BT, fakat bunlar tanıda genellikle gereksiz
Kronik pankreatit	Epigastrik veya periumbilikal, sırta yayılır	Yoğun, lokalize	Günler-yıllar	Beslenme ile artar; analjezik ile rahatlar.	İştahsızlık, bulantı, kusma; eşlik eden durumlar (örn., alkol)	Amilaz, lipaz normal olabilir, BT dilate pankreatik kanal, kalsifikasyonlar ve psödotokisti gösterebilir.
İnflamatuvar veya enfeksiyöz enterokolit	İnce barsak-periumbilikal; kalın barsak-kolon üzerinde karın sağ veya solu; rektum-tenesmus.	Kramp şeklinde	Saatler-günler	Gayta çıkışı ve alta yatan nedenin tedavisi ile rahatlar.	Bulantı, kusma, kanlı ishal; ilişkili durumlar (örn., enfeksiyöz- gıda geçişi, İBH- uzun süre, aile öyküsü)	Gayta tetkikleri, kültürü, kolonoskopi ve biyopsi.

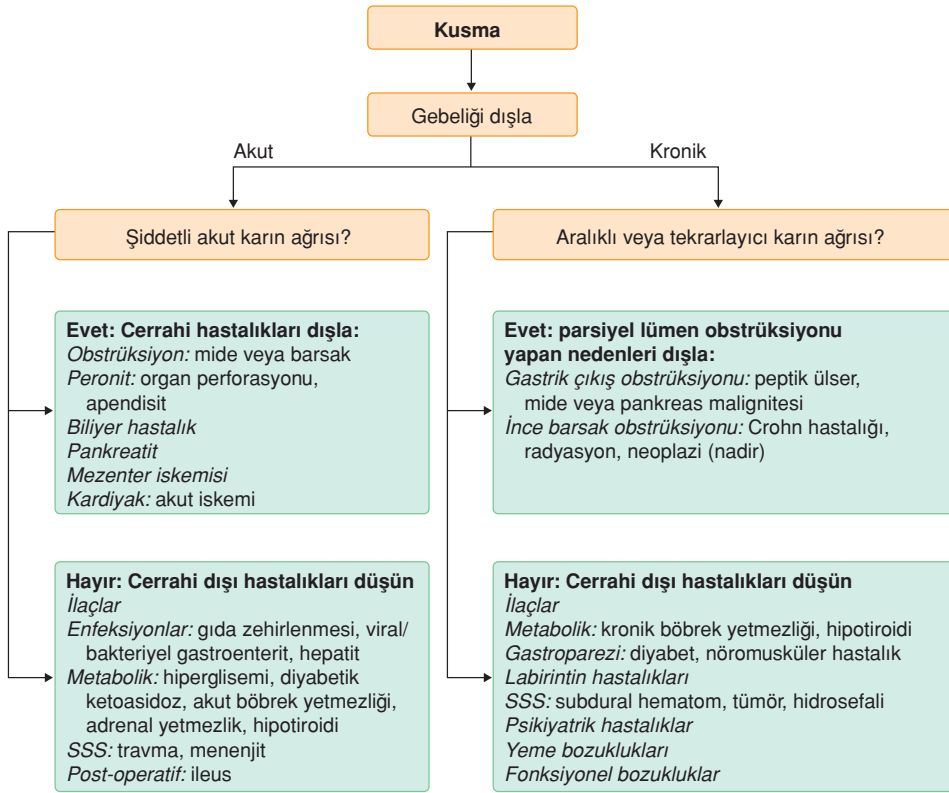
KAH = Koroner arter hastalığı; HT = Hipertansiyon; BT = Bilgisayarlı tomografi; KVAH = Kostovertebral açısı hassasiyeti; EKG = Elektrokardiyogram; EEG = Elektroensefalogram; ÖGD = Özofagogastroduodenoskopi; GÖRH = Gastroözofajial reflü hastalığı; HCG = Human koryonik gonadotropin; İBH = İnflamatuvar barsak hastalığı; İBS = İritable barsak sendromu; NSAİİ = Non-steroidi anti inflamatuvar ilaç; PET = Pozitron emisyon tomografi.

Proctor DD. Approach to the patient with gastrointestinal disease. In: Goldman L, Ausiello D, eds. Cecil Textbook of Medicine, 23rd ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2008'den adapte edilmiştir.

**ŞEKİL 123-1.** Karın ağrısının başlangıç yerine göre ayırıcı tanısı.

kolanjit tablosu düşünülmesi ve dışlanmalıdır. Üst karın ağrısı ile beraber hematemez varlığında Mallory-Weiss yırtıkları, alkolik gastrit veya peptik ülser hastalıkları akla gelmelidir. İnflamatuvar barsak hastalıkları veya enfektif gastroenterit gibi medikal durumlar sıklıkla karın ağrısıyla beraber hematokreza oluşumuna sebep olabilir fakat bu tablo aynı zamanda mezenterik iskemi veya iskemik kolitte de gerçekleşebilir. Üreter taşı (Bölüm 117) veya sistit (Bölüm 268) aşikâr hematüriye sebep olabilir. İnflamatuvar

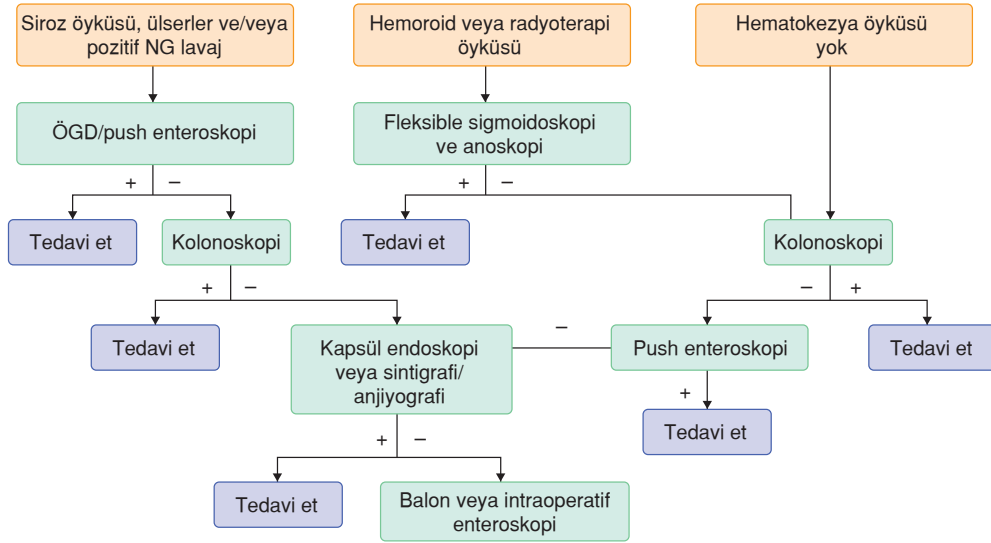
barsak hastalıkları, kronik mezenterik iskemi veya ileri evre gastrointestinal kanserler karın ağrısıyla beraber kilo kaybına neden olabilir. Kadınlarda adet kanamasının gecikmesi, adneksiyal ağrı, lekeleme (spotting) veya kramp olması durumunda gebelik, ektopik gebelik veya spontan abortus akla gelmelidir. Ovarial folikül veya korpus luteum kist ruptürü akut sıklık ağrıya neden olabilir. Pelvik ağrıya eşlik eden ateş, titreme veya genital akıntı pelvik inflamatuvar hastalıkların belirtisidir.



ŞEKİL 123-5. Kusması olan hastaya yaklaşım. SSS = santral sinir sistemi.

TABLO 123-5 BULANTI VE KUSMANIN MEDİKAL TEDAVİSİ

İLAÇ	ENDİKASYON	DOZ	YOL	YORUM
ANTİKOLİNERJİK- ANTİHİSTAMİNİK AJANLAR				
Scopolamin transdermal	Araç tutması	1,5 mg/ 72 saat	TTS	
Dimenhidrinat	Araç tutması	50 mg (50-100 mg), 4-6 saatte bir	PO, İM, İV	Maksimum 400 mg/24 saat
Siklizin	Araç tutması, GHBK	50 mg, 8 saatte bir	PO, İM	Maksimum 200 mg/24 saat
Meklizin	Araç tutması, vertigo	25-50 mg, tek doz	PO	
Difenhidramin	GHBK	25-50 mg, 6 saatte bir 50-100 mg, 6 saatte bir	PO, İM, İV	
Promethazin	Araç tutması, GHBK, POBK	25 mg (12,5-25 mg), 6-12 saatte bir 25 mg (12,5-50 mg), 4-6 saatte bir	PO, PR İV, İM	Fenotiazin türevidir, fakat belirgin antidopaminerjik etkinliği yok. Damar dışına sızdırmaktan ve subkütan enjeksiyondan kaçınılmalı (şiddetli doku nekrozu)
Tribetobenzamid	GHBK, POBK	200 mg, 6-8 saatte bir	İM	
DOPAMİN RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ				
Proklorperazin	GHBK, POBK, KTBK	5-10 mg, 6-8 saatte bir 25 mg, 12 saatte bir	PO, İM, İV PR	Maksimum doz 20-40 mg/24 saat; subkütan enjeksiyondan kaçın (irritasyon)
Metoklopramid	GHBK KTBK	10 mg (10-20 mg), 6-8 saatte bir 1-2 mg/kg kemoterapiden önce ve 2 saat sonra	PO, İV, İM İV	Bu dozlarda orta düzeyde etki Daha güvenli ve etkin kemoterapi rejimleri olduğundan, nadiren daha yüksek dozda kullanılır; yan etkileri azaltmak için difenhidramin ile beraber kullan.
Droperidol	POBK	2,5 mg (1,25-5 mg) pre- induksiyon ve LH'de 4-6 saatte bir tekrar		QT uzaması ve torsades de pointes neden olabilir; kullanımı diğer ajanlara cevap alınamayan hastalar ile sınırlıdır.
KORTİKOSTEROİDLER				
Deksametazon	POBK KTBK	4-8 mg, tek doz, induksiyon öncesi 8-20 mg 1.gün, 8 mg 2-4.günler	PO, İV PO, İV	Diğer ajanlar (örn., 5-HT3 RA, nörokinin 1 RA) ile beraber kullanıldığında daha etkili.



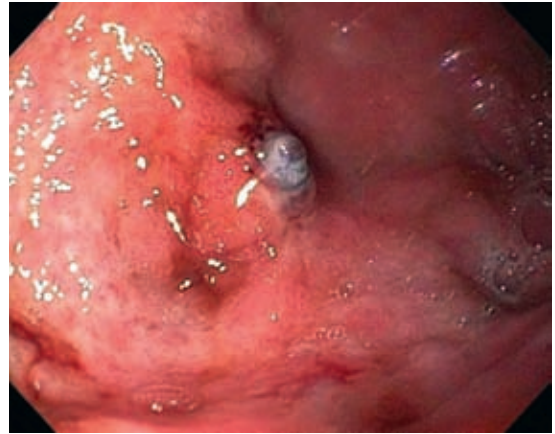
ŞEKİL 126-4. Şiddetli hematokezyada tedavi algoritması. ÖGD = özofagogastroduodenoskopi; NG = nazogastrik.

günde, işaretlenmiş eritrosit sintigrafileri veya anjiyografi lokalizasyon belirlemede kullanılabilir. En az 0,1 mL/dakika kanama varsa sintigrafi yarar sağlar. Eğer 0,5 mL/dakika'dan daha fazla kanama varsa anjiyografi de tesbit edilir. Kanama yok ise ne anjiyogram ne de sintigrafi etyoloji belirlemede yarar sağlayabilir.

TEDAVİ

Rx

Alt GİS kanamasının hemostazı için cerrahi tedaviye nadiren ihtiyaç duyulur, çünkü çoğu kanama ya kendi kendini sınırlar ya da tıbbi veya endoskopik tedavi ile kolayca yönetilir. Ameliyat için ana endikasyonlar malign lezyonlardır (Bölüm 136 ve 184), tıbbi tedaviye yanıt vermeyen farklı kanama lezyonları (iskemi gibi; Bölüm 134) ve tekrarlayan divertiküler kanamadır (Bölüm 133). Kanama kaynağı preoperatif olarak kolonun belirli bir bölgesine lokalize edilebilirse, subtotal kolektomi yerine segmental rezeksiyon yapılabilir. Aspirin alırken Gİ kanaması düşük olan hastalarda, aspirine devam edilmesi, daha yüksek tekrarlayan alt Gİ kanaması riskiyle, ancak daha düşük ciddi kardiyovasküler olay ve ölüm riskiyle ilişkilidir.



ŞEKİL 126-5. Dieulafoy lezyonu.

GİZLİ (OCCULT) VE SAKLI (OBSCURE) KANAMA

TANIMLAMA VE EPİDEMİYOLOJİ

Endoskopik, kolonoskopik ve ince barsak tamamının radyolojik görüntülemelerini içeren temel Gİ değerlendirilmesi negatif olmasına rağmen obscure kanamalar ısrarcı ve tekrarlayıcı kanamalardır. Obscure kanamalar; melena, vişne çürüğü şeklinde ya da hematokezya gibi aşikâr kanamalar ya da gaita da gizli kan pozitifliği ve demir eksikliği anemisi durumunda görülen occult (gizli) kanamalar şeklinde sınıflandırılabilir.

Yatan hastaları içine alan büyük çaplı bir çalışmada, aşikâr kanamaların %5'i obscure kanama olarak saptanmıştır ve bu hastaların %75'inde endoskop veya kolonoskopi ile ulaşılabilen ötesindeki bir ince barsak odağı söz konusudur. Anjiyotaziler (Şekil 125-4) ince barsak nedenli kanamaların en yaygın sebebidir, bunu ülser ve tümöral yapılar izler (Şekil 125-4). Obscure kanama nedeni olan lezyonlar; standart endoskopun ulaşabileceği alanlardır fakat kanama yeri farkedilemez (örneğin kolonoskopide görülen internal hemoroid ya da endoskopi de büyük hiatal herni içinde saptanan Cameron ülseri olarak adlandırılan lezyonlar gibi) ya da non ülser aberan submukozal bir lezyon olan Dieulafoy lezyonları (Şekil 126-5) gibi aralıklı olarak kanarlar.

Aşikâr veya occult (gizli) kanama (örneğin Gİ sistem lezyonları, menoraji), demir malabsorpsiyonu (çölyak hastalığı, atrofik gastrit) ve kronik eritrosit yıkımı (hemoliz) gibi sebeplerden kaynaklanan demir ek-

TABLO 126-5

SEBEBİ BELLİ OLMAYAN GASTROİNTESTİNAL KANAMALARDA ÇİFT BALON ENTEROSKOPİDE SAPTANAN İNCE BARSAK LEZYONLARI (488 VAKA)

LEZYON	SIKLIK (ARALIK)
Yok	%40 (0-57)
Anjiyektazi	%31 (6-55)
Ülserasyon	%13 (2-35)
Malignite	%8 (3-26)
Diğer	%6 (2-22)

Rajir GS, Gerson L, Das A, Lewis B. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on obscure gastrointestinal bleeding. Gastroenterology. 2007;133:1697-1717.

sıklığının (Bölüm 150) genç erkeklerde ki ve post menopozal kadınlarda ki prevalansı %2 ile 5 arasındadır. MCV düşüklüğü, ferritin seviyelerinde düşüklük ve transferrin saturasyonun da düşüklük saptanan hastalarda düşünülmelidir.

TANI

Gİ sistemdeki aşikâr ve obscure (saklı) kanamaların değerlendirilmesi benzerdir (Şekil 126-6). Rekuren aşikâr kanaması olan vakalarda endoskopi

Fizik muayenede epigastrik hassasiyet görülse de genelde normaldir. Gastroparezinin aksine çalkantı sesi tipik olarak yoktur. Fonksiyonel dispepsi tanısının kesinleştirilmesi için malignensiye, gastropatiyi, peptikülserasyonları ve özofajiti ekarte etmek için normal üst endoskopik muayene gerekmektedir, ancak alarm semptomları yokluğunda invazif testler sadece ilk tedaviye yanıt vermeyen, 50 yaşın üzerinde değişen ya da yeni semptomlar ortaya çıkan küçük bir hasta grubu için göz önünde bulundurulmalıdır. *H. pylori* (Bölüm 130) değerlendirilmesi dışkı antijeni, üre nefes testi veya gastrik biyopsi ile yapılabilir.

Ayrırcı Tanı

Dispepsinin yaygın organik nedenleri peptik ülser hastalığı (Bölüm 129) ve gastroözofageal reflü ü hastalığını (Bölüm 130) içermektedir. Fonksiyonel dispepsisi olan az sayıda hastada geçmiş gastrik boşalma görülmektedir. Diyabetik ve idiopatik gastroparazisi (Bölüm 127) olan hastalarda karakteristiktir ve daha çok bildirilmektedir. Sindirilmemiş gıdanın kusulması bu gastroparazi çeşitleri için karakteristiktir ancak dispepsi için değildir. Gastrik ve özofageal kanserler (Bölüm 183) semptomları ile birlikte görülebilir ancak daha az görülen hastalıklardır. Pankreatikobiliyer (kronik pankreatit ve pankreatik kanser, ve benzeri) bozukluklar (Bölüm 135 ve 146) dispepsiyi taklit edebilir.

TEDAVİ

Rx

H. pylori enfeksiyonu saptanırsa eradike edilmeli (Bölüm 130) ve sonrasında semptomlar tekrar değerlendirilmelidir.¹¹ Eğer *H. pylori* eradikasyonuna rağmen semptomlar düzelir ve bu cevap kalıcı olursa hastada *H. pylori* ilişkili dispepsi vardır. Fonksiyonel dispepsi hastalarının %10 ile 15 asit baskılayıcı tedaviye cevap verir, ilk basamak tedavi histamin (H2) reseptör antagonistleri (örneğin famotidin 20 mg günde 2 kere) ve proton pompa inhibitörleri (örneğin omeprazol günde 20 mg) denemesidir. Proton pompa inhibitör denemesine (Tablo 129-1) ya da *H. pylori* eradikasyonuna (Tablo 130-4) cevap veren genç hastalarda eğer alarm semptomları saptanmamışsa daha ileri incelemeye gerek yoktur.

Ne var ki, hastaların çoğu asit baskılayıcı tedaviye cevap vermez. Eğer semptomlar devam ediyorsa düşük doz trisiklikantidepresanlar (örneğin amitriptilin, desipramin ya da imipramin 10 ile 50 mg yatmadan önce)

düşünülmelidir (Şekil 128-2) çünkü fonksiyonel dispepsi hastalarının %60 ila 70'i bu tedaviye cevap verir.¹¹⁰ Komorbid hastalık olarak depresyon veya anksiyetesi olan hastalarda düşük doz trisikliklerin yanına tam doz SSRI kombinasyonu veya SNRI tedavisi (Tablo 128-2) başlanması düşünülebilir.

Kognitif-davranışsal tedavi, hipnoz, akupunkturun fonksiyonel dispepsiye faydalı olup olmadığına dair kaliteli çalışmalar yapılmamıştır. Yine de bu tedaviler farmakoterapiye cevap vermeyen hastalarda makul olabilir. Domperidon ve akotamid gibi prokinetiklerin faydası kesin değildir ve ABD Yiyecek ve İlaç Yönetim Birimi (FDA) tarafından bu amaçla kullanımı onaylanmamıştır.

PROGNOZ

Semptomları dirençli olmasına rağmen bütün fonksiyonel bozukluklarda olduğu gibi fonksiyonel dispepsi benign prognostludur.

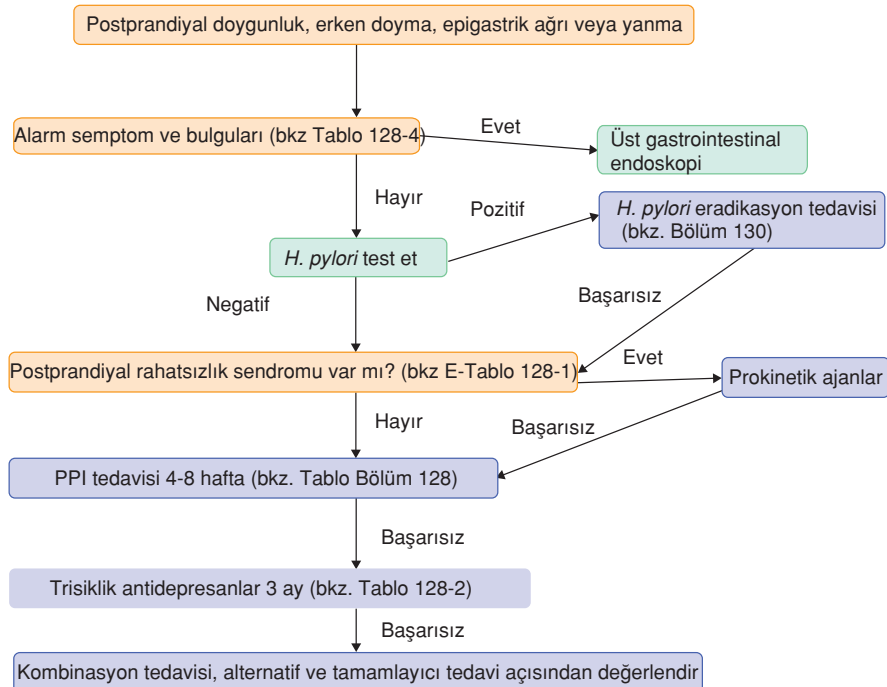
ÖZOFAGUS KAYNAKLI OLDUĞU DÜŞÜNÜLEN FONKSİYONEL GÖĞÜS AĞRISI VE FONKSİYONEL GÖĞÜS ARKASINDA YANMA

TANIM

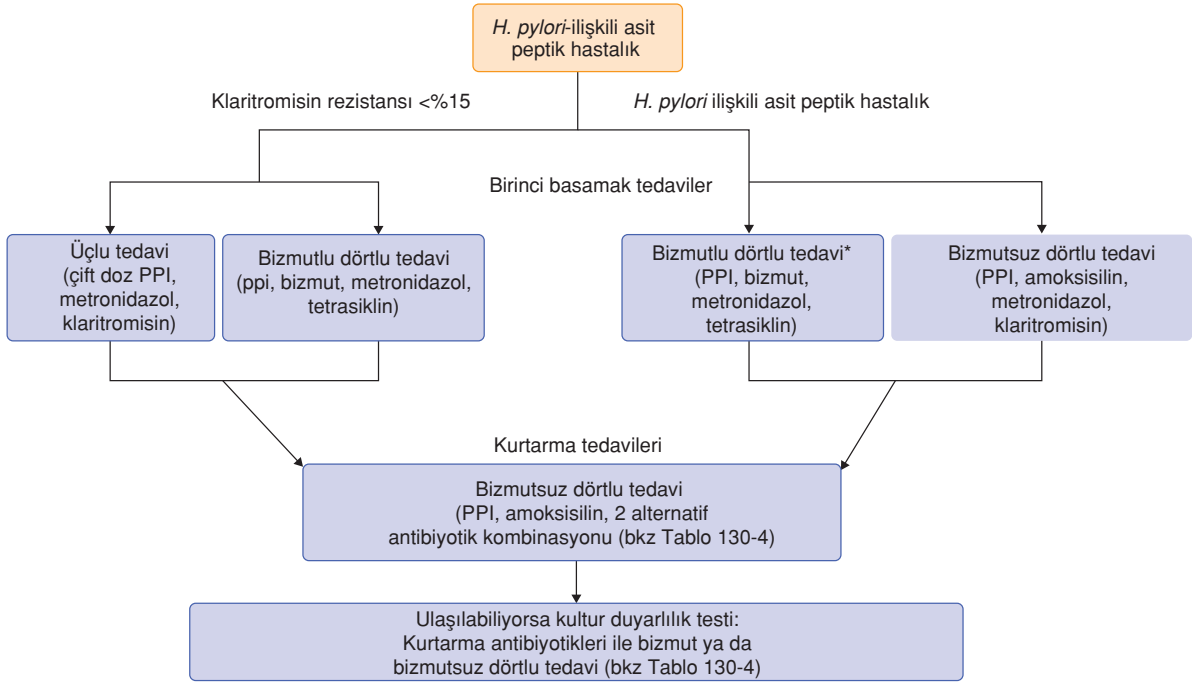
Özofagus kaynaklı olduğu düşünülen fonksiyonel göğüs ağrısı (Tablo 128-5) açıklanamayan orta hatta kronik bir göğüs ağrısıdır. Tanı koymak için kardiyak sebepler, gastroözofageal reflü (Bölüm 45 ve 129) ve motilite bozuklukları (akalazya, skleroderma) dışlanmalıdır. Fonksiyonel göğüs arkasında yanma ise en az 3 aydır devam eden ve GÖRH ya da özofageal motilite bozuklukları olmamasına rağmen retrosternal bölgede yanma ya da acı olarak tanımlanır.

EPİDEMİYOLOJİ

Fonksiyonel göğüs ağrısı kadın ve erkeklerde eşit oranda, %25 gibi yüksek prevalansta, yaygın olarak görülür. Prevalansının ilerleyen yaşla birlikte azaldığı görülür. Akut göğüs ağrısı ile (bkz. Tablo 45-2, Bölüm 45) doktora başvuran birçok hasta non-kardiyak bir sebebe sahiptir ve vakaların çoğu fonksiyonel göğüs ağrısıdır. Fonksiyonel göğüs ağrısının sıklığına rağmen hastalığın doğal seyri iyi anlaşılamamıştır. Çünkü birçok hasta kardiyak değerlendirme altına alınır fakat daha sonra semptomlarına yönelik ileri değerlendirme ya-



ŞEKİL 128-2. Fonksiyonel dispepsi için algoritma. Epigastrik ağrı, postprandial doygunluk ve erken doyma ile başvuran ve Roma IV fonksiyonel dispepsi teşhis kriterlerini karşılayan ve alarm semptom ile bulguları (bkz Tablo 128-4) olmayan hastalara önerilen yaklaşım. Tedavi başarısız olması durumunda hekim, klinik ve laboratuvar bulgularını tekrar gözden geçirerek hastanın semptomlarını açıklayacak alternatif nedenlerin bulunması için ileri tanısal testlerin faydası olup olmayacağını değerlendirmelidir.



ŞEKİL 130-5. H.pylori ilişkili asit peptik hastalığın yönetimi. Tedavi süresi için Bkz metin ve tablo 130-4 PPI=proton pompa inhibitörü *Klaritromisin direnci >%15 ise tercih edilen tedavi.

altındadırlar. Altta yatan neden saptandığında ve uygun olarak tedavi edildiğinde NSAİİ tedavisi veya H.pylori infeksiyonu gibi ülser için ek risk faktörü yok ise asit supresif tedavi bırakılabilir. Eğer idiopatik ülserasyonun nedeni tanımlanamadıysa, ve H.pylori için diagnostik testlerin yeterliliği ile ilgili şüphe varsa, özellikle de kronik aktif gastritin histolojik kanıtı olup başka bir açıklaması yoksa ampirik eradikasyon tedavisi başlanabilir. Eğer tanımlanamayan H.pylori ile ilgiliyse başarılı eradikasyon sonrası gastrit yavaş yavaş yok olmalıdır.

KORUNMA

Birincil Koruma

H.pylori kolonizasyonu için test ve tedavi stratejisi dispeptik semptomları olan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır. Fakat H.pylori ilişkili ülseri önlemede spesifik bir yol yoktur. Tam tersi olarak önceden ülser varlığı, eşlik eden hastalık, varfarin ve yüksek doz kortikosteroid ve yoğun bakım ünitesinde takip edilen kritik hastalarda için NSAİİ ilişkili ülser hastalığına yönelik birincil koruma desteklenmektedir. H₂ blokerler (Ranitidine eşdeğer, günde 2 kez 300 mg Tablo 129-1), NSAİİ tedavisi esnasında duodenal ülser hastalığını azaltır, fakat yüksek doz verilmediği sürece (famotidine eşdeğer, günde 2 kez 40 mg) gastrik ülser korumasında bir etkisi yoktur. Proton pompa inhibitörleri^[45] (günde 20 mgomeprazole eş değer dozda; Tablo 129-1) ve Misoprostol (400 ile 800 mg/gün arasında değişen dozlarda) NSAİİ kullanımında hem gastrik hem de duodenal ülserlere karşı kısmen koruma sağlar.

Misoprostol ve PPI eşit oranda etkilidir. Ancak yan etkilerinden dolayı misoprostolde tedaviye uyum daha düşüktür. Hastalar mide korumasına karşı uyumun önemi konusunda bilgilendirilmeli çünkü %80'den daha az uyum gösterenler tam uyumlu grupla kıyaslandığında 2 kat artmış riskle ilişkilidir. Düşük doz aspirin tedavisi esnasında aynı risk grupları için ülserlerin primer önlenmesine yönelik PPI veya H₂ reseptör antagonisti kullanımı desteklenmektedir.^[46] Yoğun bakım ünitelerine yatan hastalarda stres ülserlerin önlenmesi için proton pompa inhibitörleri önerilmektedir.^[47]

Sekonder Koruma

H.pylori ilişkili ülserlerde sekonder koruma esastır ve başarılı bakteriyel eradikasyondan oluşmaktadır. Önceki ülseri komplike olan veya tedavi sonrası inatçı, rezistan semptomların olması tedavi sürecin tamamlayamayan hastalarda olduğu gibi eradikasyon sonrası H.pylori için testlerin yapılması endikasyonu vardır.

NSAİİ ilişkili ülserlerin sekonder önlenmesi ilaçların tercihen bırakılmasıyla başarılı olur. NSAİİ kullanmaya devam etmek zorunda olan özellikle komplike ülseri olan hastalarda selektif COX2 inhibitörüne değiştirilmesi ve beraberinde günde 2 kez 20 mgesomeprazole denk PPI verilmesi desteklenmektedir.^[48] Bu kombinasyon COX2 inhibitörlerinin yalnız kullanıldığı tedavilere kıyasla sekonderpeptik ülser gelişiminde daha düşük riskle ilişkilidir.

Aspirin kullanan hastalarda rekürren ülserlerin sekonder önlenmesi için sekonder koruma H.pylori durumuna bağlıdır. H.pylori pozitif bireylerde rekürren ülserlerin önlenmesinde PPI kullanımı H.pylori eradikasyonu kadar etkilidir. H.pylori negatif bireylerde günde 2 kez 20 mg esomeprazol dozuna denk asit supresif tedavi reçete edilmesi önerilmektedir.^[49] İdiopatik ülser hastalarının sekonder önlenmesi primer olarak proton pompa inhibitörü ve altta yatan nedenin tedavisinden oluşmaktadır. Eğer H.pylori tespiti için kullanılan testlerin tanısıl yeterliliği ile ilgili şüphe varsa, ampirik eradikasyon rejimi de verilebilir.

Komplikasyonlar

Kanama

Peptik ülser hastalığının en sık komplikasyonu olan kanama yaklaşık olarak her altı ülser hastasının birinde ülser aktivitesinin devam ettiği süre boyunca oluşur (Bölüm 126). NSAİİ'ların yol açtığı ülserler bu kanamaların büyük kısmını oluşturmaktadır. Birçok popülasyonda vakaların %40 ila %60 kadarında nonvariköz üst gastrointestinal sistem kanamalarının en yaygın nedeni peptik ülserlerdir. Ülserler %5 ile 15 arasında yeniden kanama %10'a varan mortalite ile ilişkilidir. Kanama hemodinamik şok ve yüksek mortalite ile beraber olan akut ciddi bir vaka veya kronik anemiye sebebiyet veren yavaş veya aralıklı kan kaybı şeklinde ortaya çıkabilir. Ülser kanaması olan hastaların yaklaşık %80'ini kanama öncesinde ülser belirtilerinin bulunduğunu bildiren anamnez sahibi ve yaklaşık %20 ile 30'u eski kanama atağını tanımlar. Kanamanın derecesini değerlendirmek transfüzyon ihtiyacına ve sonraki tedavi şekline karar vermek için son derecede önemlidir (Tablo 130-5). Başlangıçta hematokrit seviyesi yanıltıcı olabilir ve muhtemelen daha sonra hemodilüzyon sebebiyle düşecektir. Hızlı kanamada klinik bulgular (solukluk, sistolik kan basıncının ≤100/dk olması ve nabızın ≥100/dk olması) temelinde genellikle belirgindir; acil sıvı resüsitasyonu dolaşım kolapsını engellemek için endikedir. Ciddi anemisi olanlarda transfüzyon yapılmalıdır. Hemoglobini değeri 70 ila 80g/L civarında tutacak şekilde katı transfüzyon yapılması daha az transfüzyon yapılması, tekrar kanama riskinin azalması ve mortalitenin azalması ile ilişkilidir.^[48] Mortalite altta yatan pulmoner, kardiyovasküler, renal ve hepatik hastalığın alevlenmesi aspirasyon gibi kanama komplikasyon-

septik artrit, steroid ve diğer immünsüpresif tedavilerin nadir komplikasyonlarıdır. Chelitis demir eksikliği anemisinin (Bölüm 150) sonucu olabilir. İnflamatuvar barsak hastalığı olan hastalar, özellikle aktif barsak hastalığı durumunda, romatoid artrit ve çölyak hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklara göre bile tromboembolik hastalıklar için daha yüksek risk altındadır. Renal tutulum ile beraber sekonder amiloidozis kronik inflamasyonun bir sonucu olabilir. Crohn hastalığındaki en sık akciğer hastalığı astımdır. Hastalar ayrıca optik nörit ve multiple skleroz (Bölüm 383) ve aktif barsak hastalığı veya cerrahi rezeksiyona bağlı zayıf emilim sonucu oluşan Vit B12 eksikliğinden kaynaklanan periferik nöropati (Bölüm 392) için risk altındadır.

TANI

İshal (Bölüm 131) baskın semptom ise, başlangıç değerlendirmesinde, ayrıntılı tıbbi öykü, enfeksiyöz kolit (Bölüm 131) için testler, hipertiroidi (Bölüm 213) ve hiperkalsemi (Bölüm 232) gibi endokrin-metabolik bozukluklar için taramalar yer almalıdır. Salmonella (Bölüm 292), Shigella (Bölüm 293), Amip (Bölüm 331), Giardia (Bölüm 330), E.coli O157:H7 (Bölüm 288) ve Campylobacter (Bölüm 287) gibi enfeksiyonlara, kanlı ishal, karında kramp- lar ve ülseratif kolite benzer bir endoskopik tablo eşlik edebilir. Dışkı tetkikle- ri, bu enfeksiyonların tanınması veya dışlanması için gereklidir. Hematokezya veya karın ağrısı baskın semptom ise, ayırıcı tanı oldukça geniştir (Tablo 132-3).

Tanısal Değerlendirme

Endoskopik Değerlendirme

İnflamatuvar barsak hastalığı düşündüren semptomları olup, semptomları açıklayacak bir enfeksiyon saptanmayan bir hastada endoskopik değerlendirme gereklidir. İshal ve hematokezya gibi alt gastrointestinal sisteme ait şikayetleri olan hastalarda kolonoskopi (periton bulguları olanlarda hariç) ilk uygulanacak endoskopik yöntemdir. İBH tanısı düşünülüyor ise terminal ile- um mutlaka kolonoskopide değerlendirilmelidir. İnce barsak seri pasaj grafisi veya bilgisayarlı tomografi (BT) enterografi gibi ince barsak görüntüleme- lerine, hastalığın varlığı ve yaygınlığının değerlendirilmesi için ihtiyaç du- yulabilir. Diğer tüm radyolojik ve endoskopik testler tanısal değil ise ve ince barsak Crohn hastalığı şüphesi devam ediyor ise, kapsül endoskopi faydalı

olabilir. Kapsül endoskopi verilerine göre endoskopik biyopsiler alınmalıdır. Barsak strüktürü ile komplike olduğu bilinen Crohn hastalarında kapsül en- doskopi kullanılmamalıdır.

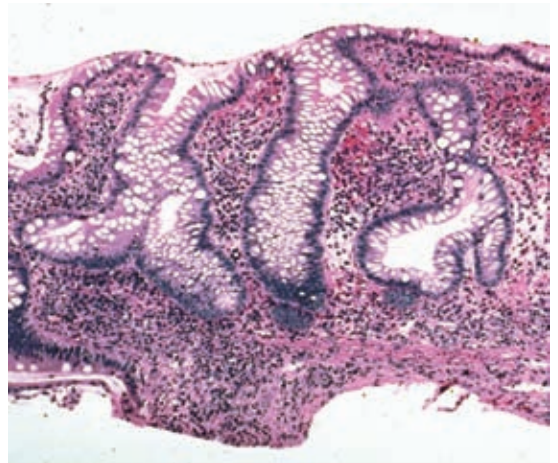
Crohn Hastalığı

Crohn hastalığının en erken endoskopik bulgusu, yüzeysel küçük mukozal ülserler olan aftöz ülserlerdir. Crohn hastalığının şiddeti arttıkça ülserler derinleşir, yuvarlak, lineer veya serpinjiyöz olabilirler. Kesişen dikey ve yatay ül- serler ile aralarında kalan normal mukoza, kaldırım taşı adı verilen görünümü oluşturur (Şekil 132-1). Tipik olarak normal alanlar ile serpiştirilmiş ülser alanları özofagustan anüse kadar herhangi bir yerde yerleşmiş olabilirler. Fak- kat en sık ileoçekal bölgede yerleşirler. İzole kolon hastalığının %25 hastada olması ve hastaların %60'ında rektum tutulumunun olması, bazen ülseratif kolitten ayırımı güçleştirebilir.

İnflamatuvar barsak hastalığının tanısı doğru histopatoloji ile mümkün olduğundan etkilenen alan veya alanlardan biyopsi çok önemlidir. Lamina propriadaki inflamatuvar infiltrasyon bulguları ve kript yapısının bozulma- sı tanıyı destekler (Şekil 132-2). Eğer non-kazeifiye granülom izlenmiş ise Crohn hastalığı tanısı tek başına histopatoloji ile konabilir, fakat bu bulgu na- diren endoskopik biyopsi örneklerinde izlenir. Crohn hastalığı tanısı genel- likle, histopatoloji, kolonoskopi ve ince barsak görüntülemesinin verdiği bil- gilerin kombinasyonuna dayanır. Atlamalı ülser paterni, ince barsak veya üst gastrointestinal kanalda ülserasyon veya fistül varlığı Crohn hastalığı tanısını destekler. Kolon ve ince barsak ülserleri, Enterohemorragic E.coli gibi rutin dışkı tetkikleri ile saptanamayan enfeksiyonlar, vasküler hastalıklar, immün-



ŞEKİL 132-1. Kaldırım taşı bulgusu olan Crohn hastalığının endoskopik görünümü.



ŞEKİL 132-1. Ülseratif kolitte kolon biyopsilerinin histopatolojisi kript distorsiyonu ve mukozada lenfositik infiltrasyon özellikleri gösterir. (AGA Institute GastroSlides 2010'dan alınmıştır)

TABLO 132-3 İLEİT VE KOLİTİN AYIRICI TANISI

ENFEKSİYONLAR

Bakteriyel

Aeromonas
Campylobacter jejuni
Chlamydia (Proktit)
Clostridium difficile
Mikobakterium tüberkülozis
Salmonella
Shigella
Enterohemorajik *Escherichia coli*
Yersinia

Viral

Sitomegalovirüs
Herper simpleks virüsü (Proktit)
HIV

Fungal

Histoplazma kapsulatum

Parazitik

Entamoeba histolitica
Helminthler

VASKÜLER

Kollojen vasküler hastalıklar

Behçet hastalığı
Churg-Strauss sendromu
Henoch-Schönlein purpurası
Sistemik lupus eritematozus
Poliarteritis nodosa

İskemi

İLAÇLAR/ TOKSİNLER

Non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar
Pankreatik enzim preparatları-
fibroze kolopati

Fosfosoda barsak temizleyicileri
Radyasyon

İNFLAMATUVAR

Apandisit
Divertiküler hastalık
Eosinofilik gastroenterit
Non-granümatöz ülseratif
jejunoileit (çölyak hastalığı)

NEOPLAZİLER

Karsinoid
Primer veya metastatik karsinom

Lenfoma

Mikosis fungoides

Malign histiyositoz

NADİR NEDENLER

Amiloidoz
Sardoidoz
Endometriozis
Tüboovarian apse

ritantlar olabilir. Nedenler arasında, hemoroid prolapsusu, anal fistüller, anal inkontinans ve kontak dermatit, psoriasis, liken planus, squamöz intraepitelial neoplazi (Bowen's hastalığı) ve perianal Paget's hastalığı (intraepidermal adenokarsinom) gibi spesifik dermatolojik hastalıklar yer alır.

Tanı birçok reçetesiz ilaç kullanımına rağmen devam eden inatçı kaşıntı öyküsü ve net bir tetikleyici etkeni dışlayan fizik muayene ile konur.⁴ Durumun ciddiyeti şu şekilde derecelendirilebilir: Evre 0: normal cilt; Evre 1: kırmızı ve inflame cilt; Evre 2: likenifiye cilt; Evre 3: Likenifiye ve kaba çizgilenmeler ve sıklıkla ülserasyon içeren cilt.

TEDAVİ

Rx

Semptomatik ampirik tedavi hastaların %90'dan fazlasında etkilidir. Seçenekler arasında, hijyen koşullarının düzeltilmesi, kontak alerjenlerden (ör; sabun ve reçetesiz satılan topikal tedaviler) uzak durulması ve aşırı nemi emmesi için pudra veya çinko oksit gibi bariyer kremler kullanılması yer alır. Kaşınma inflamasyon döngüsünü arttıracığından, kesinlikle kaçınılmalıdır. Bazı hastalar birtakım gıdalardan (kafeinli içecekler, alkol, süt, çikolata, domates) kaçınmaktan fayda görür. Hafif topikal steroidler (%1 hidrokortizon gibi) bazen yararlıdır, fakat diğer dermatolojik tanılar nedeniyle endike değilse, daha güçlü steroidlerden kaçınılmalıdır. Anal kanal çıkışına emici bir tüp yerleştirilmesi nemi ortadan kaldırır ve cilt ile uzun bir temas sağlamadan önce drenajın toplanmasına izin verir. Diğer ilave yöntemler perianal bölgeyi her yıkama sonrası kuru tutmak için saç kurutma makinası ile kurutmak ve tuvalet kağıtlarını deterjansız, deodorantsız, düşük allerjenik mendiller ile değiştirmek yer alır. Cilt biyopsisi, primer dermatolojik ön tanı nedeniyle veya perianal irritasyon konservatif tedavi ile düzelmez ise yapılabilir.

Fekal inkontinans

EPİDEMİYOLOJİ VE PATOBİYOLOJİ

Gaz veya dışkıının istem dışı kaybı sık bir problem olup, ağır olduğu zamanlarda sosyal izolasyon ve debilitelere yol açabilir. ABD'deki bireylerin %2'si inkontinans şikayetleri tarif eder, fakat prevalans kadınlarda ve birinci basamak ve gastroenteroloji başvurularında daha yüksektir.⁵ ABD'deki evde bakım hastalarının neredeyse yarısında fekal inkontinans mevcuttur. Utanç, inkâr ve semptomların derecesi gerçek prevalans belirlenmesini engeller. Fekal inkontinans ile başvuran hastalarda genellikle eş zamanlı idrar inkontinansı da (Bölüm 23) vardır. Fekal inkontinanslı kadınların %25 kadarında eşlik eden en az bir pelvik taban hastalığı vardır.

Normal kontinans, birçok farklı nöral yolak ile pelvik ve perineal yapılar arasında koordinasyonlu bir etkileşim gerektirir. Ek olarak, barsak motilitesi,

dışkı içeriği, dışkılama sırasında etkili boşaltma, mental durum ve sfinkter bütünlüğü gibi birçok faktör normal düzenlemede rol alır. Vajinal doğuma bağlı sfinkterin hasar görmesi genellikle genç kadınları etkiler. Hayatlarının ileri döneminde fekal inkontinans ile başvuran hastaların çoğunda artık daha fazla kompanse edemedikleri altta yatan sfinkter hasarı vardır. İnkontinansın diğer nedenleri arasında, fekal impaksiyon, cerrahi veya travmatik sfinkter hasarı, rektal prolapsus, nörolojik bozukluklar (ör; diyabetik nöropati, inme, multiple skleroz, beyin veya spinal kord hasarı), kronik ishal durumları, demans, hareketliliğin bozulması ve tuvalet hizmetlerine zor ulaşım yer alır.

KLİNİK BULGULAR VE TANI

İnkontinans hastalık değil bir semptom olduğu için, tanı sadece öyküye dayanır. İnkontinans olan hastada spesifik değerlendirmede, anal manometre, anal ultrasonografi, pudental sinir testi ve defakografi yer alır. Anal endoskopik ultrasonografi, sfinkter anatomisini göstermesi ve defekti doğru şekilde tespit edebilmesi nedeniyle en faydalı testtir. Fekal inkontinansı olan bazı hastalarda, boşaltımın hasarlı olması, pelvik prolapsus veya üriner inkontinans gibi eş zamanlı bozukluklar görülebilir. Gerekliğinde jinekolojik muayene uygulanmalıdır.

TEDAVİ

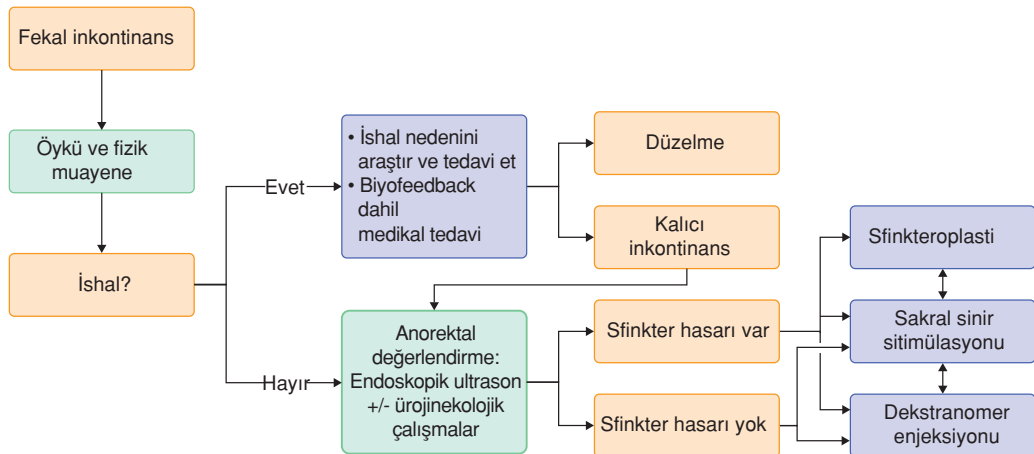
Rx

Hafif inkontinans, dışkının daha az sıvı olmasını sağlamak için diyetle lifin desteklenmesi ve ishali tedavi etmek için lopermid (2-4 mg, günde 4 kez kadar) gibi anti-motilite ajanların kullanımı ile tedavi edilebilir. Biyofeedback te bazen faydalı olabilir.⁶

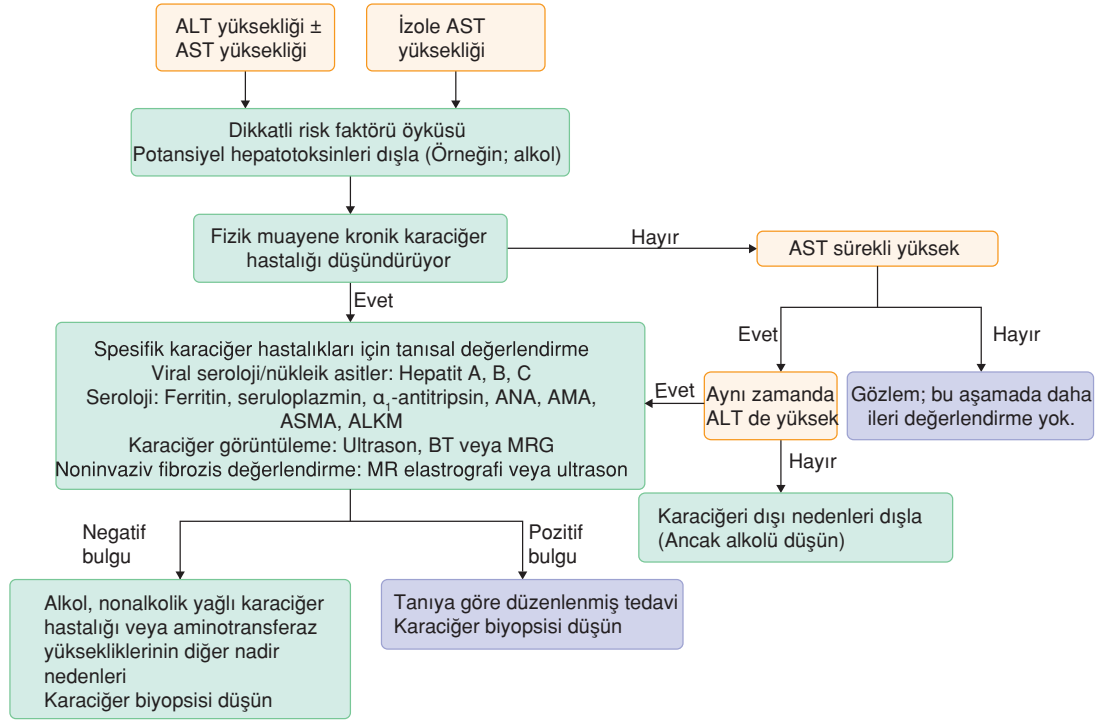
Sfinkter hasarı olan hastalar için, cerrahi tedavi birçok hastada iyileşme sağlar (Şekil 136-5). Diğer bir alternatif sakral sinir stimulasyonudur. Bu işlemde S3 foramene elektriksel alıcı yerleştirilmesi ve elektriksel uyarının implantasyonu gereklidir. Sakral sinir stimulasyonu fekal inkontinans için oldukça etkili olup, hastaların %40'ı kontinansı geri kazanırken, hastaların diğer bir %45'i 36 aylık dönemde iyileşme bildirmiştir.²⁰ Gelecek için umut vaat eden ve implant gerektirmeyen daha az invaziv bir yöntem ise posterior tibial sinirin uyarılmasıdır.

Sfinkter defekti olmayan hastalar için, sakral sinir stimulasyonu bir seçenek iken, diğer bir seçenek stabilize hyaluronik asit içerisindeki dekstranomerin transanal submukozal enjeksiyonudur. Bu enjeksiyonlar perineal dokuya kütle ekler ve perineal dokunun bir arada kalmasını sağlar. Sonuç olarak, enjeksiyon tedavisi, az miktarda kaçığı olan hastalarda en çok etkilidir. Her birinde 4 enjeksiyon olmak üzere iki tedavi sonrasında fekal inkontinansın %50 azaldığı bildirilmiştir. Bazı hastalar enjeksiyon tekrarına ihtiyaç duyar. Bu tedavi, immünsüprese veya daha önce radyoterapi almış, rektal prolapsusu veya inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda uygulanmamalıdır.

Ciddi dirençli inkontinansı olan hastalar için kolostomi açılması düşünülebilir. Başta isteksiz olduğu halde birçok hasta, barsak kontrolünü geri kazanmış ve hayat kalitesinde belirgin düzelme bildirmiştir.



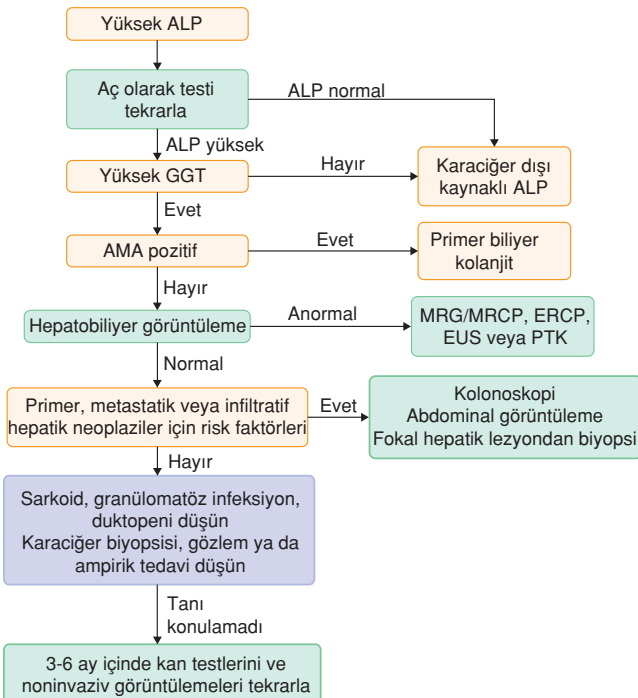
ŞEKİL 136-5. Fekal inkontinans için algoritma ("Madoff RD, Parker SC, Varma MG, Lowry AC. Fecal incontinence in adults. *Lancet*. 2004;364:6211-632'den uyarlanmıştır)



ŞEKİL 138-2. Asemptomatik hastada serum alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeylerinin izole veya beraber yüksekliklerine yaklaşım. ANA=Antinükleer antikor; AMA=Antimitokondriyal antikor; ASMA=Anti-düz kas antikor; ALKM=Anti-karaciğer/böbrek mikrozomal antikor; BT=Bilgisayarlı tomografi; MR=Manyetik rezonans; MRG=Manyetik rezonans görüntüleme.

SEÇİLMİŞ KAYNAKLAR

Seçilmiş Kaynaklar için lütfen şu adresten "Expert Consult" sitesini ziyaret edin: <https://expertconsult.inkling.com>.



ŞEKİL 138-3. Serum alkalin fosfataz (ALP) düzeylerinde izole yükseklik olan asemptomatik hastaya yaklaşım. Safra yolu hastalığı(örneğin; sklerozan kolanjit) şüphesinin yüksek olduğu olgularda, normal ultrason görüntüleme durumunda dahi kolanjiografi yapılabilir. AMA=Antimitokondriyal antikor; BT=Bilgisayarlı tomografi; ERCP=Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi; EUS=Endoskopik ultrason; GGT=γ-glutamil transpeptidaz; MRCP=Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi; MRG=Manyetik rezonans görüntüleme; PTK=Perkütan transhepatik kolanjiogram; US=Ultrasonografi.

139

AKUT VİRAL HEPATİT

JEAN-MICHEL PAWLITSKY

Bir hepatotropik virüsle oluşan enfeksiyon, bulaşıcı etkenin kendiliğinden temizlenmesine veya kalıcılığına yol açabilen, akut hepatit olarak adlandırılan akut bir karaciğer enflamasyonuna neden olur ve bu da bu virüslerin bazılarının kronik enfeksiyona dönüşmesine yol açar. Akut hepatit vakalarının büyük çoğunluğundan beş hepatit virüsü sorumludur (Tablo 139-1): hepatit A virüsü (HAV); hepatit B virüsü (HBV); hepatit C virüsü (HCV); hepatit B yüzey antijenini (HBsAg) zarf olarak kullanan eksik bir viroid olan hepatit D veya delta virüsü (HDV); ve hepatit E virüsü (HEV). Human sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüsü veya herpes simpleks virüs gibi Herpesviridae ailesine ait diğer virüsler de akut inflamatuvar karaciğer hastalığına neden olabilir. Parvovirüs B19 veya human herpes virüs 6 gibi diğer virüslerin de ne ölçüde akut hepatite neden olabileceği belirsizdir. Akut viral hepatit sendromuyla başvuran ancak virolojik testleri negatif olan hastalar, non-A-E olarak adlandırılan ve muhtemelen henüz tanımlanmamış hepatotropik virüslere atfedilebilir. Akut viral hepatitin dünya çapında insidansı, hijyendeki küresel gelişmeler ve HBV'ye, daha az ölçüde HAV'a ve belki de gelecekte HEV'e karşı etkili aşıların geliştirilmesi ve kullanılması nedeniyle azalmaktadır.



ŞEKİL 143-1. Dupuytren kontraktürü. (Gudmundsson KG, Jonsson T, Arngrims-son R. Guillaume Dupuytren and finger contractures. Lancet. 2003;362:165-168).

Alkole bağlı siroz için aday genler PNPLA3, TM6SF2 ve MBOAT7'yi içerir². Diğer kronik karaciğer hastalıkları olan (viral hepatit B ve C gibi) kişilerde eş zamanlı alkol tüketimi karaciğer hasarını önemli ölçüde artırır.

KLİNİK BELİRTİLER

Alkolik karaciğer hastalarında alta yatan alkolizmin yanı sıra karaciğer hastalığına bağlı semptom ve bulgular da vardır. Kronik alkolizm bulguları olarak palmar eritem (Şekil 137-2), spider nevus, bilateral jinekomasti, testiküler atrofi, bilateral parotis büyümesi ve Dupuytren kontraktürü (Şekil 143-1) görülür. Klinik bulgular alkolik yağlı karaciğerden alkolik hepatit veya siroza kadar olan alkolik ka-raciğer hastalığının evresine göre değişir.

Alkolik yağlı karaciğeri olan kişiler genelde asemptomatiktir, ancak bazı hastalarda anoreksi, halsizlik, sağ üst kadranda rahatsızlığı, hassas hepatomegali bulunabilir. Bu hastalarda alkolizmin ve alkolik karaciğer hastalığının biyokimyasal bulguları olan makrositoz, aspartat aminotransferaz (AST) ve γ -glutamil transpeptidaz (GGT) artışı bulunabilir. Alkolik yağlı karaciğer hastalarında kaşıntı, asit veya splenomegali gibi bulgular bulunmaz.

Alkolik hepatit bulunan hastalarda ağır kırıklık hissi, halsizlik, anoreksi, ateş, protein-kalori malnutrisyonu bulguları ve kaşıntı, koagulopati, asit ve ensefalopati gibi dekompanse karaciğer hastalığı bulguları olabilir. Fakat, akut alkolik hepatit klasik bulgularının hepsi bulunmayabilir. Fizik muayene- de her zaman kronik alkolizm bulguları olmakla beraber kaşıntı (Şekil 137-1), asit (Şekil 137-4) ve splenomegali sıklıkla görülür. Laboratuvar bulgular- da genellikle anormal değerler saptanır. Hematolojik bozukluklar arasında nötrofil hakimiyeti olan lökositoz, makrositer anemi (Bölüm 155), trombositopeni (Bölüm 163) ve protrombin zamanında uzama bulunur. Karaciğer biyokimyasal değerlerinde (Bölüm 138) AST, GGT, alkalen fosfataz ve total bilirubin artışı, AST/ALT oranında artış ve albumin değerlerinde azalma gözlenir. AST değeri nadiren 300 IU/L'yi geçer. Sıklıkla hipokalemi (Bölüm 109), hipomagnezemi (Bölüm 111), hipokalsemi (Bölüm 232) ve hipofos- fatemi (Bölüm 111) vardır. Alkolik sirozu olan hastalar diğer siroz tiplerinde görülen bulgular (Bölüm 144) yanında ciddi kas kaybı gibi alta yatan kronik alkolizmin belirgin özelliklerini de sahiptirler.

TANI

Alkolik karaciğer hastalığı tanısı aşırı alkol tüketimi öyküsü ve karaciğer hasta- lığı varlığı ile konur³. Alkolik karaciğer hastalığında anormal laboratuvar bulguları spesifik olmamakla birlikte aşırı alkol tüketiminde alkolik karaciğer hastalığı düşündürmektedir. AST/ALT oranının 2'den fazla olması alkolik karaciğer hastalığı için tipiktir ve ALT değerlerinin 150-200 IU/L'den yük- sek olmasına nadirdir. Eş zamanlı kronik viral hepatit (Bölüm 140) serolojik testleri önemlidir. Alkolik karaciğer hastalığının klinik bulgularının olduğu halde hastanın aşırı alkol tüketimini reddetmesi tanıyı zorlaştırmaktadır. Aile üyelerinden alkol tüketimi ile ilgili bilgi alınması hastanın alkol tüketiminin doğrulanmasını sağlar. Serum ve idrar etil glukronid ve etil sülfat düzeyleri yakın zamanda alkol tüketimi için sensitif ve spesifik olmasına rağmen, klinik pratikte sık kullanılmamaktadır. Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) gibi görüntüleme yöntemleri hepatik steatoz veya siroz ve portal hipertansiyon gibi ileri evre karaciğer hastalığı ile uyumlu

değişiklikleri göstermektedir. Görüntüleme yöntemleri malignite veya bilier obstruksiyon gibi diğer karaciğer hastalıklarının dışlanmasında da önemlidir. Alkolik karaciğer hastalığı için spesifik görüntüleme bulguları, kaudat lobun genişlemesi, sağ posterior hepatik girintini belirginleşmesi, yağlanmadan ko- runmuş alanlar veya coğrafik yağ dağılımıdır.

Alkolik hepatitin spesifik tedavisi diğer karaciğer hastalıkları olan kişiler- de zararlı olabileceği için kronik viral hepatit (Bölüm 140) ve ilaca bağlı tok- sik karaciğer hasarı- bilhassa asetaminofen (Bölüm 141)- gibi predominant ve koinsidans olarak bulunan diğer nedenlerin anamnez, kan tetkikleri ve gerekirse karaciğer biopsisi ile dışlanması önemlidir. Hiperferritinemi demir aşırı yüklenme bozukluğundan ziyade genelde akut faz reaktanı olarak değér- lendirilir. Akut karaciğer hasarı düzeldikten sonra normal değerlere iner.

Karaciğer biopsisi alkolik karaciğer hastalığının diğer durumlardan ayırı- mında önemli bir yöntem olmakla beraber hastalık evresinin yağlı karaciğer veya ilerlemiş alkolik hepatit olup olmadığını göstermesi açısından önemli ta- şır⁴. Alkolik yağlı karaciğerin histolojik özelliği genellikle sentrilobüler (zone 3) yerleşimli makroveziküler yağlanmadır. Alkolik hepatitte ise his- tolojik bulgular belirgin olup makroveziküler yağlanma, lobüler nötrofilik infiltrasyon, Mallory hiyalin cisimcikleri, hepatositlerin balon dejenerasyonu ve perivenül fibrozis görülür. Genellikle, alkolik hepatit bulunan hastalarda ileri evre fibrozis bulunan (periportal veya köprüleşme fibrozis veya siroz) kronik karaciğer hasarı da bulunur.

TEDAVİ

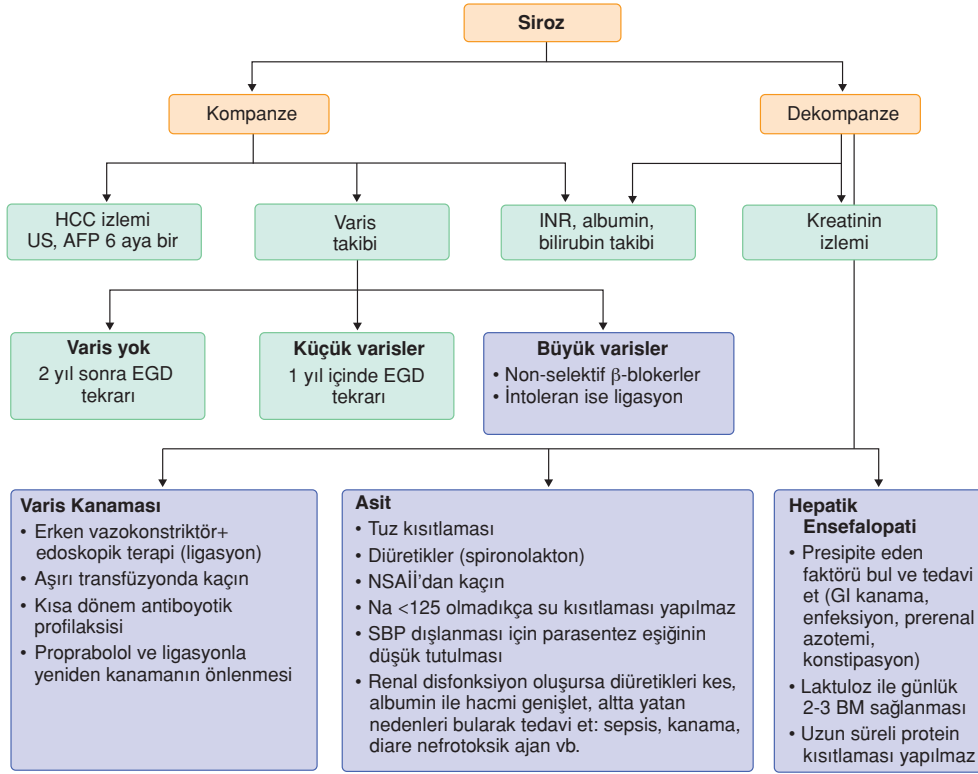
Rx

Alkol yoksunluğu alkolik karaciğer hastalığının klinik ve histolojik bulgu- larının düzelmesi için gerekli temel koşuldur. Alkol yoksunluğunun faydası ciddi dekompanseasyonu olan hastalarda bile çok belirgindir. Ancak uzun süreli yoksunluğu başarmak zor olabileceği için yoksunluğu teşvik eden danışmanlık ve medikal tedavi ile multidisipliner yaklaşım gereklidir. Disulfiram'ın kullanımı zor tolere edilebilmesinden ve hepatotoksitesinden dolayı yaygın değildir. Naltrexon (50mg/gün, 6 ay veya daha uzun süre ile) nalmefen (20 mg/ gün ile idame tedavi), acamprosat (333 mg tablet, 3x2 1 yıl süre ile) gibi opiat antagonistlerinin kullanımı yoksunluğun sağlanmasında multidisipliner tedavi yaklaşımının parçasıdır.(Bölüm 30).

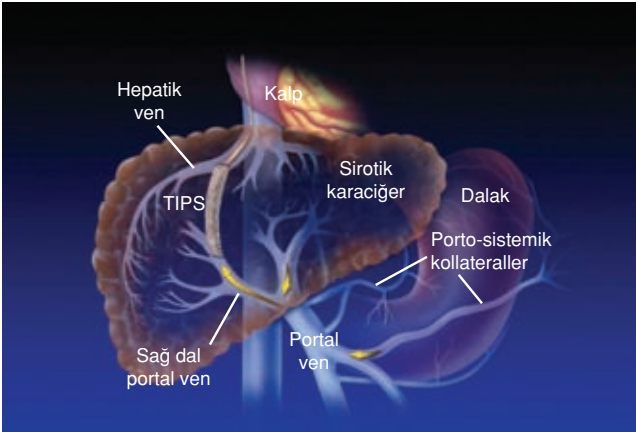
Alkolik yağlı karaciğer hastalığında alkol yoksunluğu dışında başka bir spesifik tedavi gerekmez. Bununla birlikte, kısa ve uzun dönem mortalite riski artmış alkolik hepatitli hastalarda yoksunluk tedavisi yanında terapötik girişimler tedavi uygulamak gerekebilir⁵. Karaciğer biopsisinde hepatit C (Bölüm 140) gibi diğer infamatuar karaciğer hastalıkları yoksa Prednizolon (40 mg/ gün 4 hafta süre ile) Maddrey diskriminan fonksiyon skoru (4.6 × hasta protrombin zamanı—kontrol protrombin zamanı) + total bilirubin seviyesi) 32'nin üstünde olan ve ensefalopati bulunan ancak gastrointestinal kanama veya sistemik enfeksiyonu olmayan hastalara dikkatli verilebilir. Çalışmalar prednizolon tedavisinde karar verilmesinde MELD (Model for End-Stage Liver Disease) skorunun (Tablo 144-2) 21'den fazla olan hasta- larda Maddrey skoru yerine kullanılabileceğini gösterilmiştir. Bu tedavinin bir ayda mortaliteyi azaltırken⁶, sonrasında etkisi yoktur⁷. Prednizolona tedi- visine intravenöz N-asetilsistein tedavisi eklenmesiyle (1. günde, kilogram başına 150, 50 ve 100 mg/lık bir dozda; 250, 500 ve 1000 mL %5'lik glikoz solüsyonunda sırasıyla 30 dakika, 4 saat ve 16 saat; 2 ile 5 arasındaki gün- lerde, 1000 mL %5 glukoz çözeltisi içinde her gün kilogram başına 100 mg) 1. ayda mortalite anlamlı derecede düşük olması nedeniyle tek başına pred- nizolondan üstün görünmektedir. 6. ayda ise anlamlı derecede olmayan düşük mortaliteye sahiptir⁸. Bazı randomize çalışmalarda şiddetli alkolik hepatit için pentoksifilin (28 gün boyunca günde üç kez 400 mg) faydası gösterilirken⁹, prednizolon pentoksifilinden daha etkilidir¹⁰. Prednizolonun pentoksifilin ile kombinasyonu, tek başına prednizolondan daha iyi değildir¹¹.

Alkolik hepatit ve sirozu olan hastalar protein-kalori malnutrisyonu ve mikro besin eksikliği yönünden değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidirler. Şid- detli dekompanse olan hospitalize edilmiş olan hastalarda enteral nutrisyon başlanabilir (Bölüm 204).

Dekompanse alkolik sirozu olan hastalardaki asit, spontan bakteriyel peri- tonit, ensefalopati, varis kanamasi, hepatorenal sendrom, osteoporoz ve hepatopulmoner sendrom gibi komplikasyonlar dikkatle tedavi edilmelidir (Bölüm 144). Karaciğer nakli dekompanse karaciğer sirozu olan hastalarda uygun tedavi seçeneğidir. Gözlemlen veriler ciddi, medikal tedaviye refrakter alkolik hepatitli hastalarda erken dönemde karaciğer naklinin sağkalımı artırı- dığı göstermektedir. Ancak, 6 ay süre ile sağlanmış olan alkol yoksunluğu ve güçlü sosyal destek programının uygulanması gereklidir (Bölüm 145). Alkolik sirozu olan hastalarda hepatoselüler karsinom (HCC) riski yüksek olduğu için (Bölüm 186) hastalar HCC açısından 6 ay arayla görüntüleme yöntemleri ve



ŞEKİL 144-6. Kompanse ve dekompanse siroz yönetiminin özeti. AFP = a-fetoprotein; BM = bağırsak hareketi; ÖGD=özofagogastroduodenoskopi; GI = gastrointestinal; HCC = hepatoselüler karsinom; INR = uluslararası normalleştirilmiş oran; Na = sodyum; NSAİD'ler = nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar; SBP = spontan bakteriyel peritonit; US = ultrason.



ŞEKİL 144-7. Transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS). Bu şant işlemi, girişimsel radyologlar tarafından yapılır ve portal venin (yüksek basınçlı ven) bir dalını hepatic venin (düşük basınçlı ven) bir dalına bağlayan genişleyebilir bir metal stentten (çoğunlukla politetrafloretillen ile kaplı) oluşur. Şant portal sistemi ve portosistemik kollateralleri dekompresye ettiği için sirozlu ve varis kanamalı seçilmiş hastaların tedavisinde kullanılmaktadır. Şant ayrıca hepatic sinüzoidleri dekompresye eder ve bu nedenle refrakter asit tedavisinde de kullanılır.

preemptif erken TIPS varisiyel hemoraji açısından yüksek riskli alt gruplarda da düşünülebilir.⁸ Siroz ve koagülopatisi (uzamış INR veya düşük trombosit sayısı) olan hastalarda her ne kadar varis kanaması sırasında hemostatik tedavilere yanıt daha az olsa da ne rekombinan faktör VII ne de eltrombopagin randomize çalışmalarda faydası gösterilememiştir.

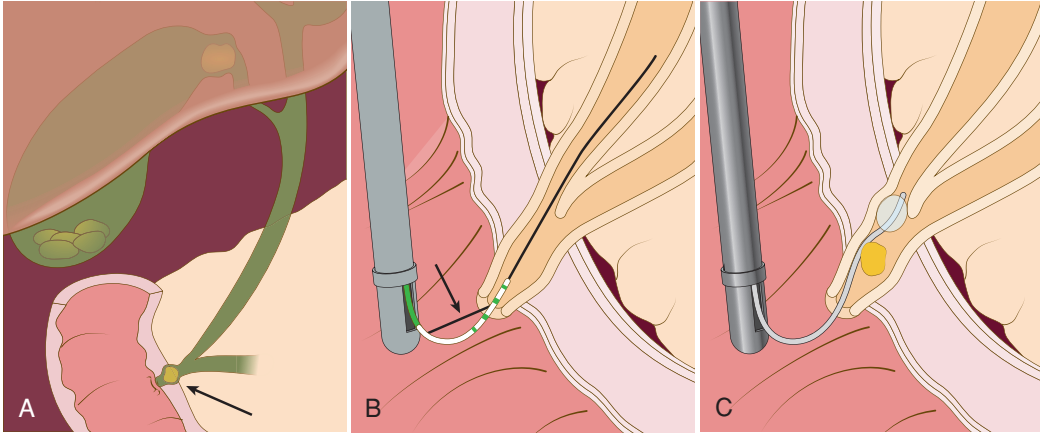
Kanamaların kontrolünden sonra, tedavisiz takiple kanamanın ilk bir yıl içinde tekrarlama riski yüksek olup yaklaşık %60 civarındadır. Bu nedenle yeniden kanamayı önlemek amacıyla hasta taburcu edilmeden önce tedavi düzenlenmelidir. Önerilen tedavi ise nonselektif beta blokerler (propranolol veya nadolol) ile endoskopik varis ligasyonu kombinasyonudur.²⁰ β-blokerler tolere edilebilen maksimal dozda kullanılıp, endoskopik varis ligasyonu, varisler oblitere edilene kadar her 2-4 haftada bir tekrarlanmalıdır. Akut varis kanaması epizodu sırasında TIPS uygulanan hastalarda β-bloker veya ligasyon tedavilerine gerek yoktur, fakat şantın patensinin doppler inceleme ile belli aralıklarla takip edilmesi gerekmektedir.

Cerrahi şant veya radyolojik olarak yerleştirilen transjugular intrahepatik portosistemik şant (TIPS) kombine farmakolojik ya da endoskopik terapiye rağmen varis kanaması devam eden ya da tekrarlayan hastalarda uygulanır. Her iki shunt türü de eşit ölçüde etkilidir, seçim lokal deneyime göre yapılmalıdır. TIPS için kullanılan stentler tıkanabilir; ancak yeni polytetrafluoroethylene-kaplı stentlerle okluzyon ve hepatic ensefalopati gelişme riski daha düşüktür. Randomize bir çalışmada, kaplı stentlerin yeniden kanama riskini önlemede β-blokerlere göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Fakat bu tedavi sağ kalım süresinde ve hayat kalitesinde bir düzleme sağlamamakta ve az da olsa daha fazla istenmeyen olaya neden olmaktadır.²⁶

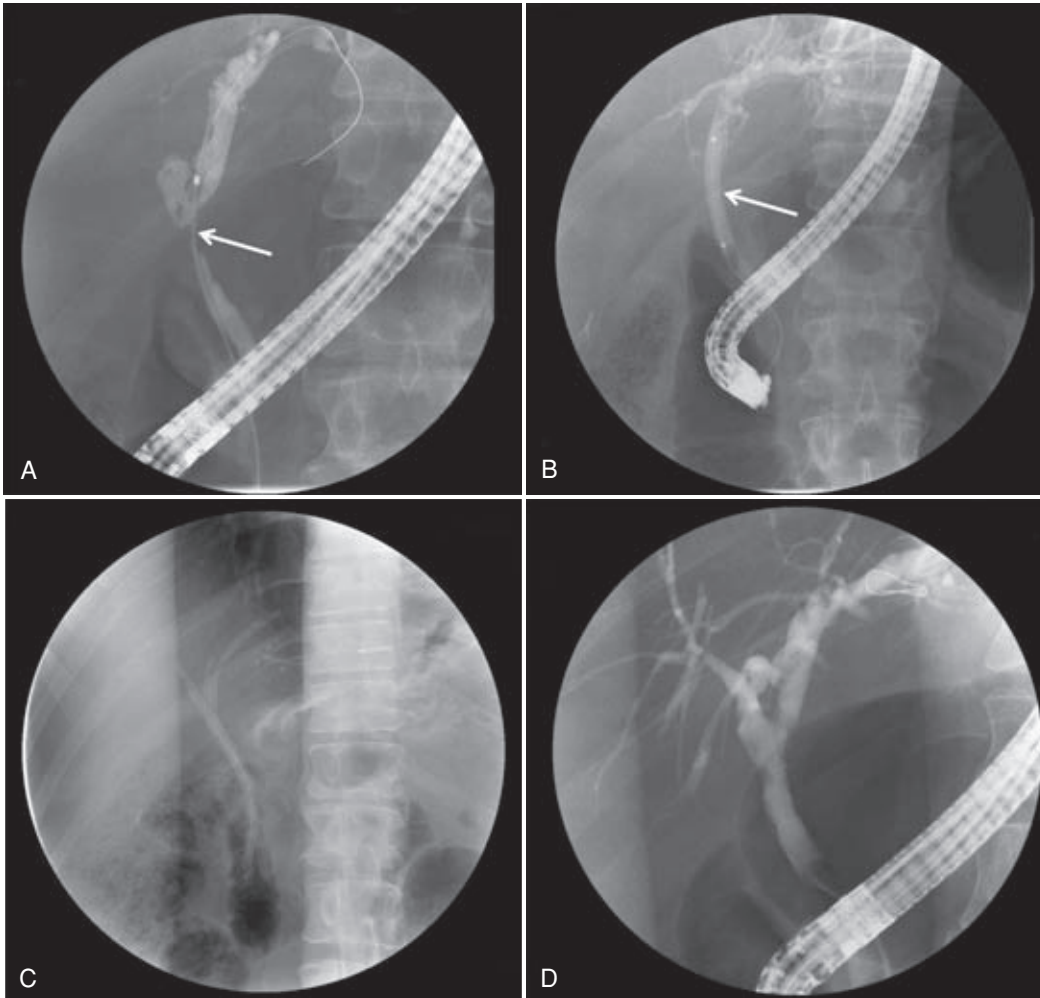
Asit

Tuz kısıtlaması ve diüretikler asit tedavisinin temel ilkelerini oluşturur. Diyetle sodyum alımı günlük 2 g/gün olarak sınırlandırılmalıdır. Nutrisyonel dengeyi bozabileceğinden daha kısıtlı bir diyet önerilmez.

Spironolakton, loop diüretiklerinden daha etkili olup, 100 mg/gün dozunda başlatılmalıdır (günde bir kez). Doz her 3-4 günde bir değerlendirilerek maksimal efektif doz olan 400 mg/gün'e kadar çıkarılabilir. Kilo kaybı yetersizse ya da hiperkalemi gelişirse, furosemid 40 ile 160 mg/gün doz aralığında tedaviye eklenebilir. Amaç ilk haftada 1 kg kayıp ve bunu takip eden haftalarda 2 kg/hafta kilo kaybının sağlanmasıdır. Ancak kilo kaybı periferik ödemli olmayan hastalarda 0.5 kg/gün'den ya da periferik ödemi olan hastalarda 1 kg/gün'den fazla olursa diüretik dozu azaltılmalıdır. Diüretik tedavisinin yan etkileri elektrolit dengesizliği, renal disfonksiyon, ensefalopati ve ağırlı jinekomastidir



ŞEKİL 146-7. A, Distal safra kanalında sıkışmış bir taş biliyer pankreatite neden olmaktadır, ayrıca safra kesesi taşları da görülmektedir. B, Biliyer sfinkterotominin uygulanması. C, Balon aracılığıyla taşın süpürülerek çıkarılması.



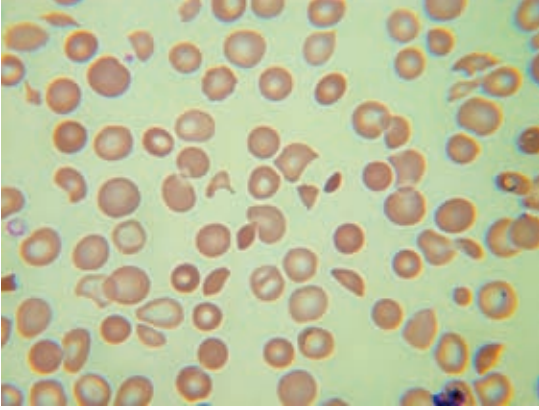
ŞEKİL 146-8. Kolesistektomiden 8 ay sonra ağrısız sarılık ile başvuran bir hastadan alınan endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi görüntüleri. A, Benign ana hepatik kanal darlığı. B, Darlığın balon dilatasyonu. C, Yerleştirilmiş çok sayıda stent. D, 1 yıllık stentleme döneminden sonra darlığın giderilmesi.

jite yol açabilir. Komplikasyon olarak kolanjit ya da sarılık geliştiğinde, tipik olarak ERCP ve stent yerleştirilmesi ile müdahale edilmesi açık bir şekilde endikedir. Kolanjit ya da sarılık yoksa, 6 aylık gözlem dönemi süresince alkalen fosfataz seviyesi sürekli olarak normalin üst sınırının iki katından daha fazla ise cerrahi onarım ya da çoklu plastik stentler ile endoskopik biliyer dekompresyon (Şekil 146-9) geleneksel olarak önerilmektedir. Karaciğer nakli-

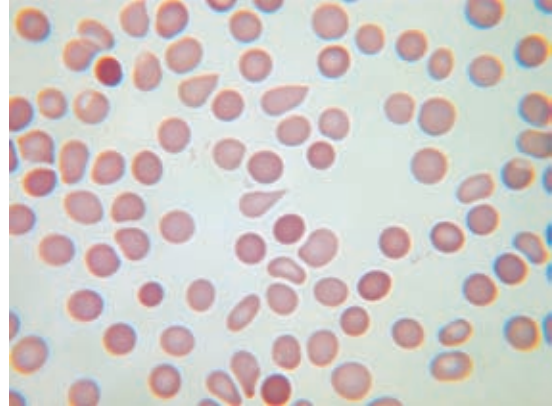
ni (Bölüm 145) komplike eden safra yolu darlıkları genellikle benzer şekilde tedavi edilir ve iyi sonuçlar alınır.

ORİENTAL KOLANJİOHEPATİT

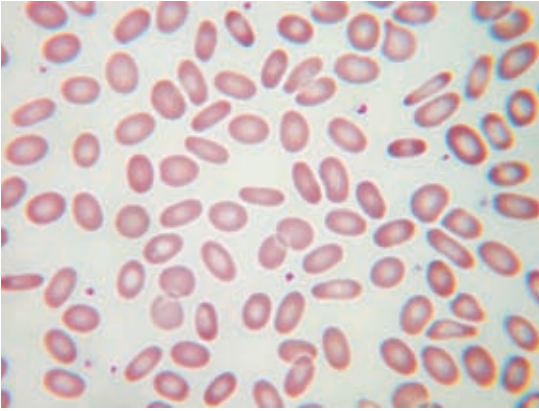
Doğu Asya'nın bazı bölgelerinde, özellikle Tayvan'da, *Ascaris lumbricoides* (Bölüm 335) ve *Clonorchis sinensis* (Bölüm 334) infeksiyonları nedeniyle, he-



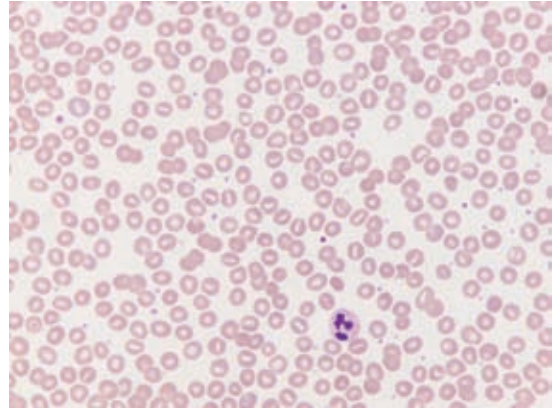
ŞEKİL 148-8. Eritrosit fragmentasyonu. Şistositler, eritrosit parçaları olarak tanımlanır. Küçük köşeli parçalara ek olarak, mikrosferositler, küçültülmüş boyutta ve küresel formda hücreler (sferosistositler olarak da bilinir) ve keratositler, iki veya dört boynuz benzeri çıkıntılı hücreler olabilir. Keratositler, bir Heinz gövdesinin çıkarılmasından ve ayrıca kırmızı hücre parçalanmasından kaynaklanabilir. Bazı şistositler, tipik şekilleri nedeniyle kask (helmet) hücreleri olarak adlandırılır. Mikroanjyopatik hemolitik anemilerde ve mekanik hemolizde şistositler görülür (x1000).



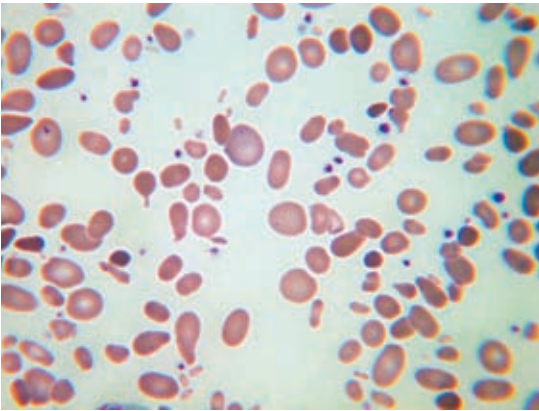
ŞEKİL 148-11. Gözyaşı poikilositleri. Gözyaşı poikilositleri veya dakrositler, gözyaşı damlası şeklindeki eritrositlerdir; bunlar primer miyelofibrozun karakteristiğidir ancak aynı zamanda kemik iliği infiltrasyonuna sekonder miyelofibroza ve megaloblastik anemide de görülürler (x1000).



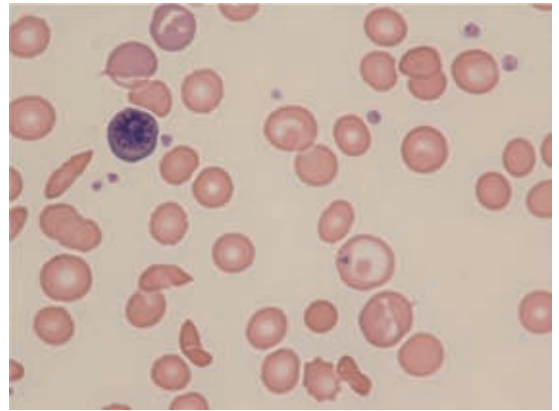
ŞEKİL 148-9. Hereditör (kalıtsal) eliptositoz. Eliptosit, eliptik bir kırmızı hücredir. Bu yaymada görüldüğü gibi fazla sayılarda görüldüğünde, kalıtsal eliptositozun göstergesi olarak kabul edilebilir; bu hücreler demir eksikliği anemisinde de daha az sayıda olmak üzere görülebilirler ve bu durumda kalem hücreleri olarak adlandırılırlar (x1000).



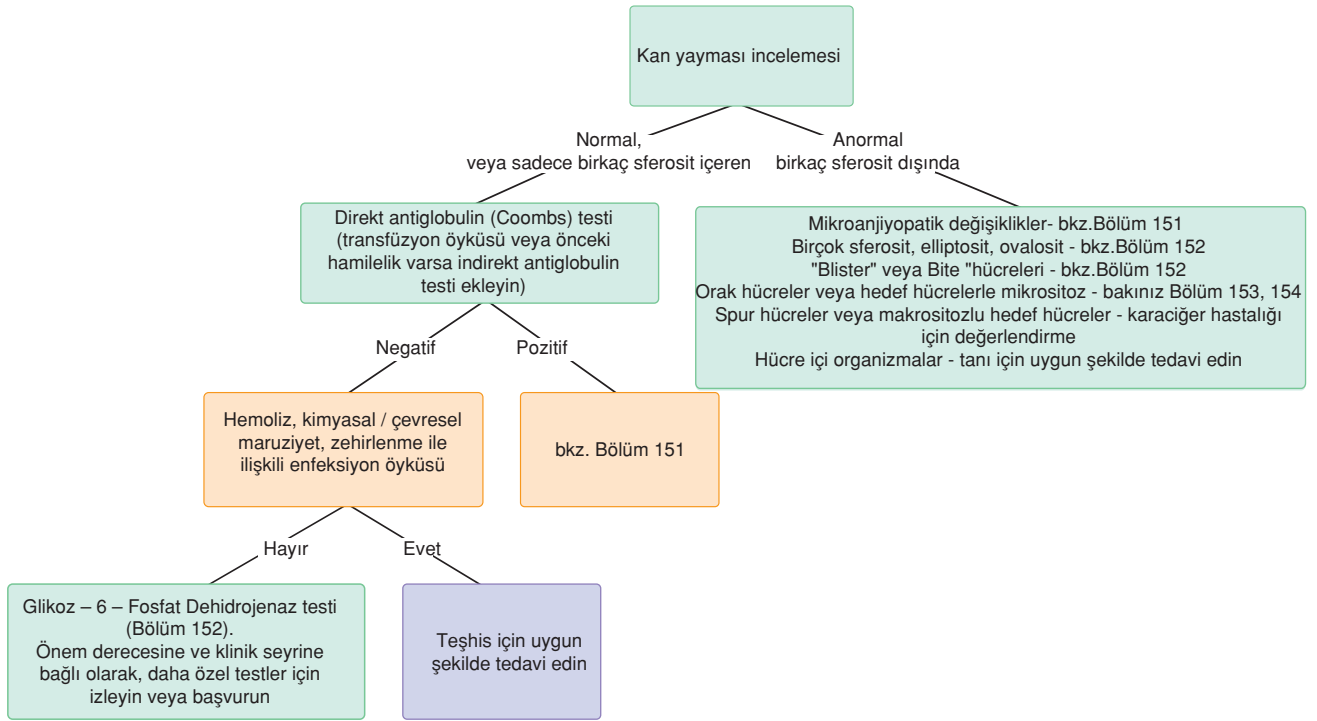
ŞEKİL 148-12. Stomatositoz. Bir stomatosit, merkezi ağız şeklinde veya yarık benzeri bir stomaya sahip gibi görünen bir hücredir. Alkol ve hidroksikarbamid (hidroksiüre) tedavisinde ve daha nadiren de kalıtsal stomatositoz tablosunda görülürler (x400).



ŞEKİL 148-10. Hereditör (kalıtsal) piropoikilositoz. Bu yaymada, eliptositler, mikrosferosit ve diğer fragmanlar ile gözyaşı hücreleri dahil olmak üzere çarpıcı poikilositoz görülmektedir. Kalıtsal eliptositozla ilişkili olan bu konjenital durum, genellikle iki ebeveynin iki farklı mutasyona uğramış genin kalıtılmasından kaynaklanır ve şiddetli hemolitik anemi ile karakterize edilir (x1000).



ŞEKİL 148-13. Orak hücreli anemide hedef hücre içindeki Pappenheimer cisimcikleri kümesi. Pappenheimer cisimciği, demir içeren bir kırmızı hücre inklüzyonudur. Howell-Jolly gövdesinden daha küçük ve daha köşelidir ve mor yerine lacivert boyanır. Pappenheimer cisimcikleri splenektomi sonrası, diğer hiposplenik durumlarda ve sideroblastik anemilerde görülür. Bu yaymada ayrıca tekne şeklindeki hücreler, çekirdekli bir kırmızı kan hücresi, polikromatik makrositler ve polikromatik bir stomatosit de izlenmektedir (x1000).



ŞEKİL 149-2. Periferik kan yaymasının incelenmesiyle başlayan hemolize yaklaşım (148. Bölüme bakınız).

TABLO 149-9 ORTALAMA ERİTROSİT HACİME (MCV) GÖRE ANEMİNİN SINIFLANDIRILMASI

MİKROSİTİK: HÜCRESEL HEMOGLOBİN SENTEZİNDE HATALAR

Demir eksikliği anemisi
Hemoglobinopati*
Talasemi
Sideroblastik anemi (konjenital)
İnflamasyon anemisi (bazı durumlarda)
Kurşun zehirlenmesi

NORMOSİTİK

Demir eksikliği anemisi (erken)
Orak hücreli anemi - homozigot veya orak hücre özelliği
İnflamasyon anemisi (çoğu vaka)
Yaşlılarda açıklanamayan anemi
Böbrek yetmezliği anemisi
Hamileliğin fizyolojik anemisi
Endokrin eksiklik anemisi

Hipotiroidizm - çoğu vaka
Adrenal yetmezlik
Androjen eksikliği

Kemik iliği nakli
Saf eritroid aplazi
Aplastik anemi (birçok vaka)

MAKROSİTİK

Laboratuvar hatası
İnflamasyon
Hipergamaglobülinemi
Retikülositoz
Karaciğer hastalığı anemisi
Alkol
Hipotiroidizm anemisi (bazı durumlarda)
Bakır eksikliği
Birincil kemik iliği yetmezliği
Diamond Blackfan anemisi
Miyelodisplastik sendrom (edinilmiş sideroblastik anemi dahil)
Aplastik anemi (bazı durumlarda)
Megaloblastik anemi
Kobalamin (B₁₂) eksikliği
Folat eksikliği
Hidroksiüre tedavisi

*Homozigot orak hücre anemisi (SS), orak hücre özelliği (AS) ve hemoglobin C özelliği normositiktir. Orak talasemi gibi bileşik heterozigot orak hücre sendromları mikrositiktir.

kırmızı hücrelerin sayacın açıklığından geçerken istifleme ("rulo oluşumu"), ölçülen MCV'yi yapay olarak yükseltebilir.

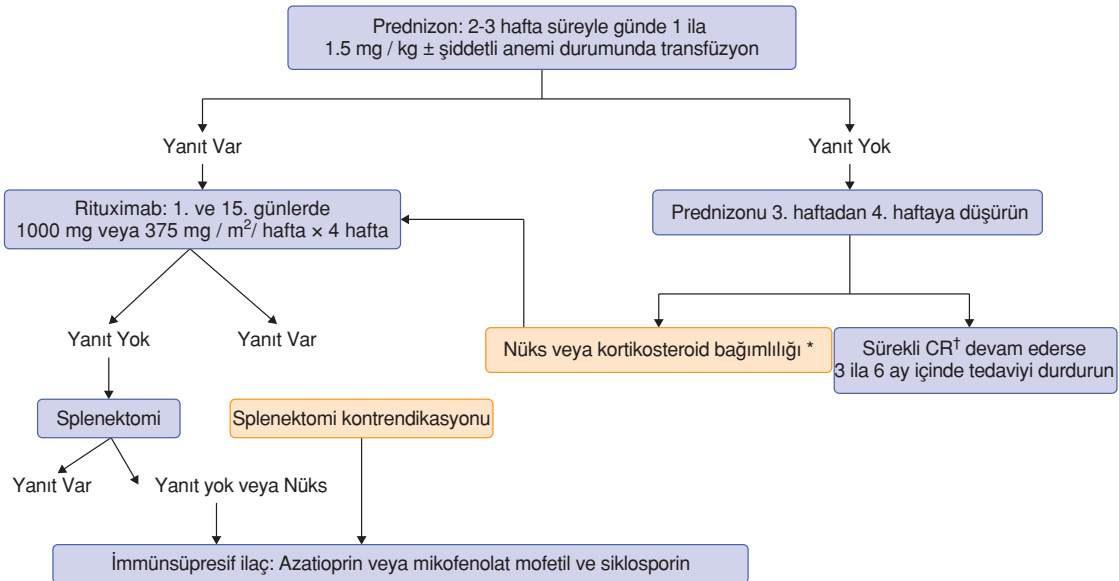
Mikrositik Anemiler

Mikrositik anemiler, kusurlu hücresel hemoglobin sentezinin ortak patogenezi paylaşıyor. Bu kusurlar, hemoglobinopatilerde ve talasemide olduğu gibi globin seviyesinde olabilir veya hem parçasının sentezini etkileyebilir. Kurşun zehirlenmesi, ferroşelatazı baskılayarak hem porfirin halkasının sentezine müdahale eder. İnflamasyon anemisi (kronik hastalık anemisi) tipik olarak normositiktir ancak MCV'de hafif bir azalma ile ilişkili olabilir. Genel olarak, 75 fL'nin altındaki bir MCV, inflamasyon anemisinde görülmez. En düşük MCV'ler hemoglobinopatilerde ve talasemilerde görülür. Mikrositik anemide normal bir RDW'nin demir eksikliğinden ziyade bir hemoglobinopati veya talasemiyi temsil etmesi daha olasıdır. Mikrositik anemiler Bölüm 150'de ayrıntılı olarak tartışılmaktadır.

Makrositik Anemiler

Makrositik anemiler, karışık bir tanı ve patofizyolojik mekanizma paketini temsil eder.⁵ Daha önce belirtildiği gibi, inflamasyon veya hipergamaglobulinemi yüksek bir MCV ile sonuçlanan bir laboratuvar artefaktı yaratabilir. Retikülositozda yükselmiş MCV bir artefakt değildir çünkü retikülositler olgun eritrositlerden daha büyüktür. Karaciğer hastalığı veya alkol kullanımı sıklıkla hafif makrositik anemi ile ilişkilendirilir. Hipotiroidizm anemisi en yaygın olarak normal bir MCV ile ilişkilendirilse de, bazen makrositoz rapor edilir ve sıklıkla makrositik anemi olarak sınıflandırılır. Yukarıda özetlenen sendromlar genellikle 105 ila 115 fL'den daha düşük bir MCV ile ilişkilidir.

Diğer makrositik anemiler, bozulmuş DNA sentezinden kaynaklanır. Bunlar, kobalamin (B₁₂) ve folat eksikliğinden kaynaklanan klasik megaloblastik anemilerin yanı sıra miyelodisplastik sendromlar ve Diamond Blackfan anemisi gibi primer kemik iliği yetmezliği bozukluklarını içerir. Sendromlar tipik olarak diğer hücre serilerinin anormallikleriyle birlikte. Miyelosupresif ajan hidroksiüre de beklenen etkisinin bir parçası olarak belirgin makrositoz yapar. Primer kemik iliği yetmezliği bozukluklarında, MCV tipik olarak 110 fL'den azdır. Megaloblastik anemi, aşırı derecede yükselmiş MCV ile ilişkili olabilir: MCV 115 fL'nin üzerine çıktıkça, kobalamin veya folat eksikliği olasılığı artar. Hidroksiüre, benzer bir aralıkta yüksek MCV yapabilir. Bakır eksikliği kobalamin eksikliği ile karıştırılabilir çünkü aynı zamanda nörolojik bulgularla da ilişkilidir, ancak MCV tipik olarak 110 fL'nin altındadır. Bu bozukluklar 155, 156 ve 172. Bölümlerde tartışılmaktadır.



ŞEKİL 151-2. Yetişkinlerde birincil sıcak-reaktif otoimmün hemolitik aneminin tedavisi için önerilen algoritma. *En azından kısmi bir remisyon sağlamak için günlük prednizonu 10 mg'dan fazla tutmanız gerekir (yani, başlangıca göre en az 2 g artışıyla hemoglobin düzeyi ≥ 10 g/dL).¹ Tam remisyon (CR) = hemoliz olmadan hemoglobin seviyesi > 12 g/dL.

rituksimabın (endikasyon dışı) erken ikinci basamak tedavi olarak ve sıcak OİHA'lı ve kortikosteroidlere hiç yanıt vermemiş veya çok az yanıt vermiş hastaların splenektomiden önce kullanımını açıkça desteklemektedir. Ayrıca kortikosteroide bağlı yan etkiler geliştirme riski yüksek olan diyabet gibi komorbiditeleri olan yaşlı hastalar için de rituksimabın planda düşünülmelidir.

Splenektomi

Splenektomi uzun süredir birincil Sıcak OİHA'lar için tercih edilen ikinci seçenek tedavi olmuştur. Splenektomi sonrası kalıcı yanıt oranı yaklaşık %60 - %70'tir, ancak yanıt için net tahmin faktörleri hala eksiktir. Laparoskopik splenektominin perioperatif riski düşük ve kabul edilebilir olup, mortalite oranı %1'den azdır. En korkulan komplikasyonlar, laparoskopik işlemden sonra bile; nadir fakat öngörülemeyen şiddetli sepsis riski ve özellikle splanik venlerle postoperatif tromboembolik komplikasyon riski olmaya devam etmektedir. Bu nedenle, splenektomi geçiren sıcak OİHA hastalarında ve özellikle de antifosfolipid antikorları pozitif olanlarda, perioperatif düşük molekül ağırlıklı heparin önerilir. Rituksimab gibi alternatiflerin en azından bazı ülkelerde mevcut olması nedeniyle splenektomi için en iyi zaman tartışılmalıdır. 5 - 7 yaşından küçük çocuklarda, bu prosedürün mümkün olduğu kadar kaçınılmazı veya prosedür ertelenmelidir. Yetişkinlerde, hem kortikosteroide yanıt vermeyen (veya en azından kısmi bir remisyonu sürdürmek için yüksek ve kabul edilemez dozlara ihtiyaç duyan) hem de rituksimaba yanıt vermeyen hastalarda hastalığın seyrinin erken döneminde düşünülmelidir.

Danazol

Kortikosteroidlerle bağımlı hastalarda, hafifletilmiş bir androjen analogu olan danazolün 400-800 mg/gün kullanımı; remisyonu sürdürmek için 15 mg'dan fazla günlük prednizon dozuna ihtiyaç duyan erişkinlerde, kortikosteroidden korunma stratejisi olarak yardımcı olabilir. Bununla birlikte, yaygın androjenik yan etkileri ve potansiyel karaciğer toksisitesi; erkeklerde de uzun süreli kullanımını zorlaştırmaktadır. Kullanımı genellikle kadın hastalarda sınırlıdır.

Diğer Tedavi Seçenekleri

İmmünsüpresif ve Sitotoksik Ajanlar

Splenektomi ve rituksimabin başarısız olduğu dirençli sıvık OİHA hastalarında tedavi; kontrollü, ileriye dönük karşılaştırmalı çalışmaların aksine; esas olarak deneyime ve literatürdeki geçmişe dönük verilere dayanmaktadır. Azatioprin, siklofosamid ve daha az ölüde siklosporin ve mikofenolat mofetilin etkinliği küçük vaka serilerinde bildirilmiştir. Seçim, her hasta için kişiselleştirilmiş etkinlik/güvenlik oranına bağlıdır. Bu ilaçlar rituksimaba ve splenektomiye yanıt vermeyen veya splenektomi için uygun aday olmayan hastalar için ayrılmıştır.

PAROKSİSMAL NOKTURNAL HEMOGLOBİNÜRİ

TANIM

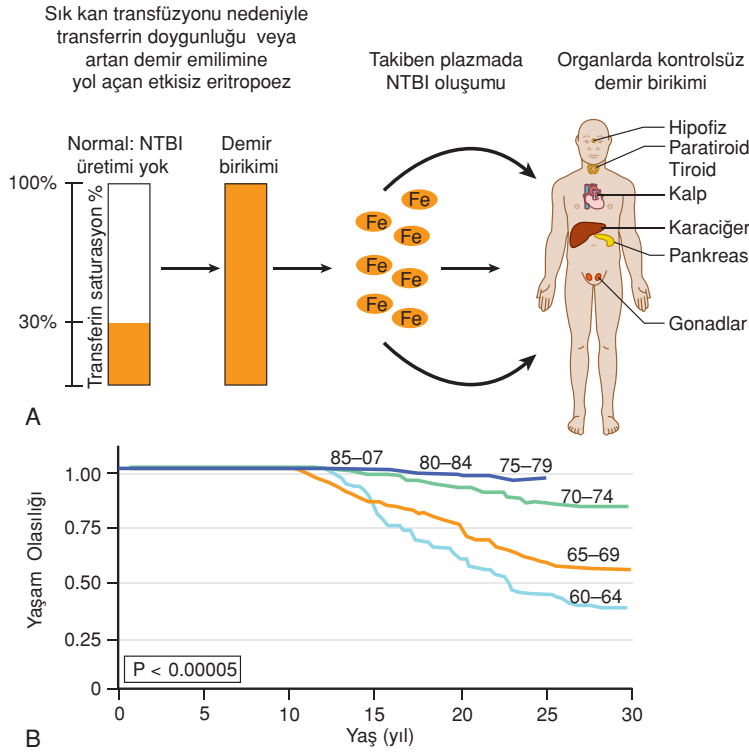
PNH, fosfatilinositol glikan (PIG-A) genindeki edinilmiş bir somatik mutasyonun neden olduğu değişken belirtileri olan nadir ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir klonal kan bozukluğudur. Pluripotent hematopoietik kök hücrelerde, PIG-A'daki mutasyon, normal olarak eritrositlerin yüzeyinde eksprese edilen kompleman regülör proteinler CD55 ve CD59 dahil olmak üzere glikosilfosfatidilinositol (GPI) çapaları ve GPI bağlantılı proteinlerin eksikliğine yol açar. PNH eritrositleri bu nedenle yüzeylerindeki kompleman aktivasyonuna (özellikle ateş, asidoz veya hipoksi durumunda) ve membran saldırı kompleksi (MAC) oluşumuna (Bölüm 44) karşı oldukça savunmasızdır. Hastaların klasik hemolitik formunda serbest hemoglobinin artışı, klinik belirtilerinin çoğuna (disfaji, tekrarlayan karın ağrısı, erektil disfonksiyon) katkıda bulunur.

EPİDEMİYOLOJİ

PNH her yaşta ortaya çıkabilir, ancak en çok 10 - 50 yaşları arasında görülür. Tanı anındaki ortalama yaş yaklaşık 34'tür (medyan yaş yaklaşık 40'dır) ve kadın/erkek oranı 1'e yakındır. Tanıdan sonra medyan sağkalım yaklaşık 20 yıldır. Bu, nüfusta 10^5 'te bir ile 10^6 'da bir arasında tahmini yaygınlığı olan nadir bir hastalıktır. Cinsiyet tercihi yoktur ve ailede PNH öyküsü oldukça nadirdir.

PATOBİYOLOJİ

PNH, kırmızı hücre zarında bir kusura neden olan somatik bir mutasyona bağlıdır. Hastalık, aktif X kromozomunun kısa kolundaki PIG-A geni; bir mutasyon elde ettiğinde, tek bir hematopoetik kök hücrede başlar. PIG-A geni, GPI sentezi için gerekli olan bir enzim olan PIG-A'yı kodlar. PIG-A'nın X kromozomu üzerindeki konumu, gendeki tek bir mutasyonun GPI sentezini etkilemesine izin verir. Bu lipid normalde çok sayıda proteinin C-terminal amino asidi ile bir peptit bağı oluşturur ve bunları kırmızı hücre zarına sabitler. Moleküler genetik çalışmalar, PNH klonunun; PNH klonunu apoptoza ve bağışıklık saldırılarına dirençli hale getiren genleri upregüle eder. Hematopoietik bir kök hücredeki mutasyon, tüm serilerin kan hücrelerinde PIG-A'yı etkiler. Yaklaşık 150 farklı PIG-A mutasyonu tanımlanmıştır. Çoğu, PIG-A'yı inaktive eder ve taşıyıcı kök hücrenin serisinden gelenlerde toplam GPI kaybına neden olur. Tam GPI eksikliği olan kırmızı hücreler PNH III eritrositler, kısmi eksikliği olanlar ise PNH II eritrositler olarak adlandırılır. Aynı hastada PNH III ve PNH II kırmızı hücrelerin bir arada bulunması, iki mutant klonun varlığını gösterir.



ŞEKİL 153-3. A, Transfüzyona bağlı demir birikimi ve spesifik organlarda demir yükü. B, İtalya talasemi kohortunda talasemi ve sağkalm. NTBI = transferrine bağlı olmayan demir.

bir α -genine sahip olabilir. Alel: eş kalıtımı, aşırı α zincir üretiminden dolayı hafif talasemi intermedia fenotipine neden olabilir. Tesadüfi demir eksikliği, yüksek HbA 2 seviyelerini normal aralığa düşürebilir.

δβ-Talasemi ve Herediter Fetal Hemoglobin Persistansı

(δβ)⁰-talasemilerin klinik belirtileri TT'ninkilere benzemektedir, halbuki heterozigotlar HbA₂'nin normal düzeyleri ve %5 ila 20 oranında yükselmiş HbF seviyeleri vasıtasıyla β-talasemili heterozigotlardan ayırt edilir. Hb^{Lepore} homozigot formu TM'ye veya TT'ya benzer fenotipleri olabilir. HPFH nin delesyon veya delesyon olmayan formlarından etkilenen denekler genellikle asemptomatiktir.

β-talasemi kusurlarından herhangi biri, β zinciri varyantlarıyla (HbS, HbC, HbE) kalıtılabilir ve farklı şiddette klinik olarak ilgili bir β-talasemi fenotipine neden olabilir. Bu varyantlar ayrıca β-talasemi sendromlarının geniş bir klinik spektruma sahip olduğunu ve spesifik terapötik yaklaşımların bu bozuklukların klinik seyrini ve doğal seyrini tamamen değiştirebileceğini gösterir (Şekil 153-3).

Hemoglobin E ve Hemoglobin E Talasemileri

Hemoglobin E (HbE), β-globin geninin 26. kodonunda glutamik asidin lizin ile yer değiştirmesinden kaynaklanır. Özellikle Hint Yarımadası ve Güneydoğu Asya'da ve bu bölgelerden göç etmiş insanlar arasında yaygın bir mutasyondur. HbE sıklığı, Tayland, Laos ve Kamboçya'nın birçok bölgesinde %60'a yaklaşmaktadır. HbE, β-E zincirinin azalmış senteziyle sonuçlanır ve bu nedenle hafif bir β-talasemi fenotipine sahiptir. HbE özelliği biraz klinik öneme sahiptir; anemi olmaksızın hafif mikrositoz ile ilişkili olabilir, ancak uygun laboratuvar testleri yapılmadan demir eksikliği ile karıştırılabilir. Homozigot HbEE bireylerinde hafif anemi ve mikrositoz, ara sıra splenomegali ve hedef hücreler dahil talasemi özelliğinde görülenlere benzer kırmızı hücre değişiklikleri gösteren periferik kan yaymaları vardır. Bu durumda, hepsidin baskılanır ve böylece kan transfüzyonu olmadığında bile demir birikimine yol açar ve klinik bunlar nedeniyle daha da kötüleşir.¹³

HbE, çok çeşitli klinik bozukluklar üretmek için farklı α-talasemi formlarıyla etkileşime girer. HbE/β-talasemi adı verilen bir durum olan β-talasemi ile eş kalıtımı, Asya'daki en yaygın β-talasemi formudur ve küresel olarak klinik olarak şiddetli -talasemilerin yaklaşık%50'sini temsil eder.¹⁴

TANI

Talasemi tanısı, şüpheli bir klinik tablosu olan bir hastada veya bir heterozigot denegi tanımlamak için popülasyon tarama programının yada bir aile çalışmasının bir parçası olarak gerekli olabilir. Genel yaklaşım, sunumdan bağımsız olarak her tür talasemi için ortaktır. Birincil değerlendirme hematolojik değişikliklere dayanır; elektronik hücre sayacı ile kırmızı hücre indeksleri ve iyi boyanmış bir periferik yayma üzerinde incelenen kırmızı hücre morfolojisi, ileri araştırmalara yön vermek için yeterlidir. Normal demir parametreleri ile ortalama korpusküler hacmi 80 uL'nin altında ve ortalama korpusküler hemoglobini 27 pg'nin altında olan bireylerin daha fazla araştırılması gerekir. Eritrositlerin sayısı genellikle normalden daha yüksektir. Talasemik eritrosit değişiklikleri ile anemi varlığında bir sonraki adım, hemoglobin fraksiyonlarının (HbA, HbA₂, HbF veya Hb varyantları) alkalın pH'ta selüloz asetat elektroforezi ile veya daha iyi, HbA₂, HbF ve HbA'nın kesin ölçümünü ve çok sayıda Hb varyantlarının geçici tanımlamasını sağlayan yüksek performanslı likit kromatografi ile değerlendirilmesidir. Hipokrom mikrositer eritrositler ile ilişkili bir HbA₂ düzeyi %3,5'dan daha büyüğe β-talasemi minör tanısına aittir. %3,2 ve 3,5 arasındaki (sınırdan) HbA₂ değerleri dikkatle yorumlanmalıdır çünkü sessiz β mutasyonu ya da eşlik eden demir eksikliği birden fazla talasemik defektin etkileşimine bağlı olabilir (α ve β). Demir eksikliği mevcut ise düzeltilmeli, HbA₂ değerlendirilmesi tekrarlanmalı ve doğrulanmalıdır. Talasemik eritrosit endeksleri, ve normal ya da düşük HbA₂ ve normal HbF değerleri olan bireylerin çoğunluğu α⁰-talasemi taşıyıcısı veya α⁺-talasemi homozigottur. α⁰-talasemi taşıyıcıları HbH kalıtlı birkaç eritrosite sahip olabilirler. Düşük ya da normal HbA₂ düzeyli mikrositoz ve yükselmiş HbF (%2'den %20'ye) δβ-talasemili heterozigositeyi belirtir. HPFH li hastalar genellikle normal eritrosit indekslerine sahiptir fakat δβ-talasemili ile karıştırıldığında (düzensiz veya heterosellüler) farklı hücrelerarası dağılımı (heterosellüler hariç homojen veya pansellüler) ile birlikte artan HbF düzeylerine sahiptir.

α/β-globin sentezi oranının ölçülmesi için 1960'li yılların ortalarında bir radyoaktif yöntem tanıtıldı, ve DNA öncesi çağda büyük ölçüde prenatal tanıya yönelikti. Globin üretimine kantitatif bir değerlendirme vermesine rağmen, bugün kullanımı farklı globin zincir defektlerinin etkileşimine neden olan zor olgularla sınırlıdır. Talasemi sendromlarının kesin tanısı DNA anali-

öncüllerinde sola kayma olduğunu gösterir ve bu da yine tecrübesiz kişilerin akut lösemi tanısı koymasına yol açabilir. Sitogenetik çalışmalar kromozomal fragmantasyon ve hatta bazı durumlarda megaloblastik aneminin çözülmesiyle ve vitamin replasmanı ile düzelen klonal anormallikler gösterebilir.

İndirekt hiperbilirubinemi, düşük serum haptogloblin ve bazen intramedüller hemoliz nedeniyle laktat dehidrogenaz için aşırı değerler vardır. Düşük retikülosit sayısı yerine normal periferik kan yaymasında bulunan hemoliz belirteçlerinin ve parçalanmış hücrelerin varlığı literatürdeki belgelerde olduğu gibi tecrübesiz bir klinisyene hemolitik anemiyi düşündürür. Durumu daha da karmaşık hale getirmek için hemolitik-üremik sendromla ortaya çıkan kobalamin-C mutasyonu gibi önceden teşhis edilmemiş kobalamin metabolizması kusurlarına dair raporlar vardır. Hızlı hücresel döngüye sahip diğer dokular da benzer şekilde megaloblastik hale gelebilir, bu özellikle gastrointestinal sistemde yaygındır ve bazen malabsorbsiyona neden olur. Uterin serviks hücrelerinin megaloblastik olduğu ve displastik görüldüğü de kaydedilmiştir. Spermatogenezin bozulması kısırlığa neden olabilir. Dil mukozasının atrofi ve glossiti oluşabilir. Bazı kişilerde cilt hiperpigmentasyonu olabilir.

Kobalamin Eksikliğine Bağlı Nörolojik Anormallikler

Kobalamin; omurilik ve beyin gelişimi sırasındaki ilk miyelinasyonu ve takip eden süreçler için gereklidir. Şekil 155-3'te şematik olarak gösterildiği gibi hem beyin hem de omurilik görüntülenmesinde demiyelinizasyon gösterilebilir. Kobalamin eksikliği olan infantlarda hayatın ilk yılında normal miyelin-

yonda bozukluk ya da gecikme meydana gelebilir. Çoğunlukla "subakut kombinasyon" olarak adlandırılan demiyelinizan lezyon genellikle alt ekstremitelerde simetrik parestezi semptomları ile başlar ancak bazen önce elleri de tutabilir. Ataksik yürüyüş olarak ortaya çıkan vibrasyon ve pozisyon kaybı hissi ile birlikte propriyosepsiyonda erken bozulma vardır. Diğer yaygın belirti ve semptomlar Şekil 155-3'te gösterilmektedir. Spinal lezyonların şiddeti arttıkça spastisite ve hiperrefleksi ile birlikte zayıflık gelişir ve sonunda hastalarda segmental bir kutanöz duyu seviyesi ve hatta parapleji gelişebilir. Zihinsel durum değişikliği zaman zaman özellikle sinirlilik, sanrılar, paranoya, kararsızlık ve hatta geçmişte "megaloblastik delilik" olarak adlandırılan mani ile ortaya çıkar. Bebekler özellikle hipotoni, sinirlilik, uyuşukluk, gelişme geriliği ve bazen hareket bozuklukları gibi anormalliklerle gelir.

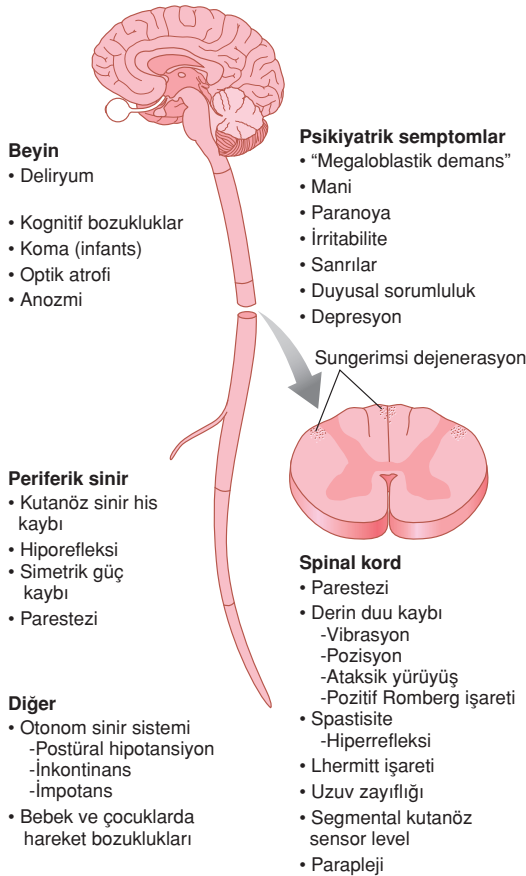
Nörolojik hastalığa neden olan altta yatan biyokimyasal lezyonlar hala bilinmemektedir, ancak lipidler, büyüme faktörleri, sitokinler veya proteinlerin metilasyon durumundaki değişikliklerin tümü incelenmiştir. Nörolojik patolojilerin ciddiyeti ile hematolojik anormallikler arasında güçlü bir ters ilişki vardır; bu pernisiyöz anemili geniş bir hasta serisinde gösterilmiş ve literatürde en az 100 yıldır tanımlanmıştır. Bu nedenle nörolojik bozukluklar ile semptomatik olarak uyumlu bir hastada anemi olması kobalamin eksikliğini düşündürmede yardımcı olur ancak şart değildir. Şekil 155-4, normal hemoglobinli ve nörolojik görünümü olan hastaların anemili hastalarla benzer metabolik anormalliklere sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca tanıdan önceki nörolojik anormalliklerin süresi ile yeterli kobalamin replasmanından sonra tam düzelmenin arasında ters bir ilişki vardır, bu nedenle erken tanı zorunludur. Megaloblastik aneminin nörolojik anormallikleri ve ayrıca alkolizm hakkında daha fazla tartışma Bölüm 388'de yer almaktadır.

TEŞHİS

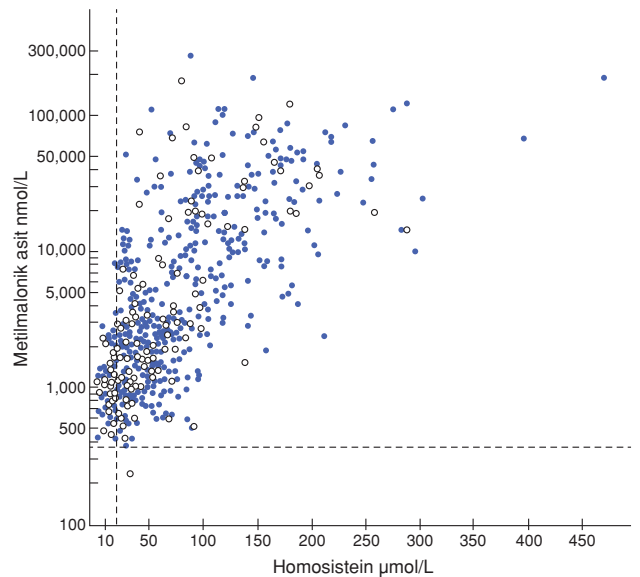
Kobalamin ve Folat Biyokimyasal Analizleri

Serum kobalamin veya folat seviyesinin ölçülmesi eskiden beri kullanılan bir tarama yöntemi olmuştur. Günümüzde analiz için orijinal testlerin yerini birden fazla platformlara sahip cihazlarda gerçekleştirilen otomatik kobalamin seviyeleri testleri aldı. Bu yöntemler intrinsik faktöre (IF) dayanır ve tespit için genellikle kimyasal geçirgenli mikropartikül immünasay'ler kullanır. Pernisiyöz anemili hastalardan alınan örneklerde bulunan anti-IF antikorlarının denatürasyonunun eksik olabileceği ve bu nedenle yanlışlıkla normal-

Sinir sisteminin kobalamin eksiklikleri



ŞEKİL 155-3. Sinir sisteminin kobalamin eksikliğinin sayısız semptom ve bulguları gösterilmiştir. Bunlar, objektif belirtileri olmayan paretezilerden şiddetli motor kaybına, hatta kuadruplejiye kadar değişir. Omuriliğin enine kesit tasvirinde gösterilen süngerimsi dejenerasyon, MR görüntülemeye, genellikle ters "V" işareti olarak tanımlanan T2 ağırlıklı görüntülerde artan sinyal yoğunluğu olarak görülebilir. Ayrıca 388.bölüme bakınız. (Stabler SP'den uyarlanmıştır. Megaloblastik anemiler pernisiyöz anemi ve folat eksikliği. In: Young NS, Green SL and High KA [Eds.] Clinical Hematology, Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2006:242-251.)



ŞEKİL 155-4. Klinik olarak doğrulanmış ve belgelenmiş kobalamin eksikliği olan hastalarda serum homosisteinine karşı serum metilmalonik asit grafiği. Hematokriti %38'den fazla olan hastalar açık daireler olarak gösterilir. Taranmış çizgiler, metilmalonik asit 376 nmol/L ve homosistein 21.3 μmol/L'yi temsil eder.(daha önce yayınlanan Stabler S. Vitamin B₁₂. In Erdman, Jr. JW, McDonald IA, Zeisel SH, [Eds.] Present Knowledge in Nutrition. 10th ed. Ames, IA: Wiley-Blackwell; 2012.)

olarak kullanıldığı karşılaştırmalı çalışmalarda artmış kronik GVHH insidansından kaynaklanan aşırı mortalite olduğu bildirilmiştir. Alıcıya (kalıtsal kemik iliği yetmezlik sendromları ekarte edilmiş) ilk başta hazırlama rejimi olarak yüksek doz siklofosamid ile birlikte Anti-timosit globülin veya Alemtuzumab verilir. Kök hücrelerin infüzyonundan 2-4 gün önce immünsupresif tedaviye başlanılır. Nakil sonrası immünsupresif rejimler merkezden merkeze değişmekle birlikte kesinlikle gerekmektedir. Graft yetmezliği bu yaklaşımda nadir görülür (%5), grade II-IV akut GVHH %30-50, kronik GVHH %25 görülürken nakil sonrası kısa dönemde (2 yıllık) sağkalım oranı neredeyse %90'dır. 10 yıllık sağkalım oranları yüksek miktarda yaşa bağlı olup sırasıyla yaşamın ilk, ikinci, üçüncü on yılları için %85, %77 ve %66'dır. 40 yaşında veya daha yaşlı hastalar için 10 yıllık sağ kalım oranı sadece %49'dur.⁹ Yaşın etkisi önemlidir ve 1. basamak tedavi seçiminde önemli bir faktördür. Singeneik (tek yumurta ikizi) kök hücre nakli bu kuralın tek istisnasını temsil eder. Bu gibi durumlarda kök hücre nakli daha yaşlı hastalarda bile ideal ilk seçimdir.¹⁴

Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu:

Tam Uyumlu Akraba Dışı Donör

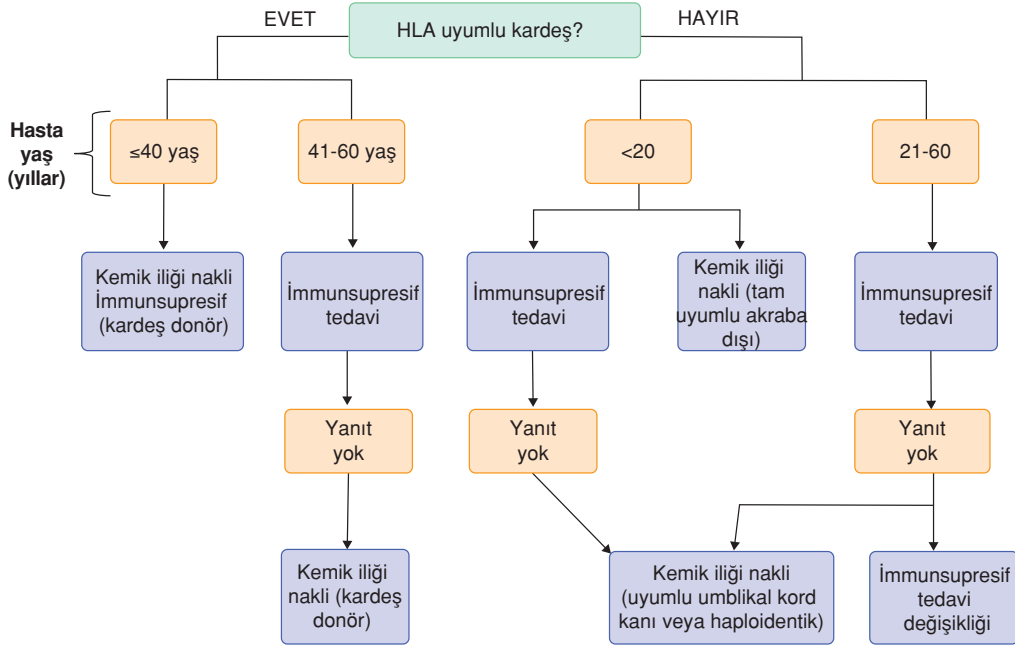
HLA uyumlu akraba olmayan donörden kemik iliğinin kullanımı, HLA uyumlu kardeşi olmayan hastalarda, başarısız immünsupresif tedavide ve transfüze edilen trombositlere direnç gelişimi söz konusu olduğunda göz önünde bulundurulmalıdır. Eşleştirilmiş ilgili donörlerde olduğu gibi periferik kandan üretilen kök hücrelerin kullanımı, kemik iliğinden görülen daha yüksek ölüm oranı ile ilişkilidir. Sonuçlar, HLA özdeş kardeş iliğinin kullanımındaki gibi tatminkar olmayabilir; ancak geçtiğimiz 10 yılda, daha doğru HLA eşleşmiş donörlerin seçilmesi ve transplant öncesi hazırlık rejimlerinde doz yoğunluğu azaltılmış ayarlamalar yapılarak bu strateji daha da geliştirilmiştir. Aslında bazı pediyatrik topluluklarda, bazı merkezler, HLA eşleşmiş akraba ve eşleşmiş akraba olmayan donörlerden çocuklara nakledilen ilik hücrelerinden benzer sonuçlar aldıklarını bildirmektedir. ATG'yi hariç tutan veya at ATG'si yerine tavşan ATG'sinin kullanıldığı hazırlama rejimleri daha kötü sonuçlarla ilişkilidir

^{A1}. Daha az toksik hazırlama rejimlerinde artmış sağ kalım sağlanmıştır (16 yaşından büyük çocuklarda %65; 16 yaşında ve daha genç çocuklarda %75). Eşleşmiş akraba olmayan donörlerde Fludarabin bazlı hazırlama rejimleri önemli ölçüde sonuçları iyileştirmiştir. Gelişmeler 30 yaşından genç hastalarda tanı zamanında akraba olmayan donör arayışlarını cesaretlendirmektedir. Eğer immünsupresif tedavide 2 kez başarısız olunduyorsa, 30 yaşından yaşlı yetişkinler alternatif donör kök hücre transplantasyonu için aday olmalıdır.

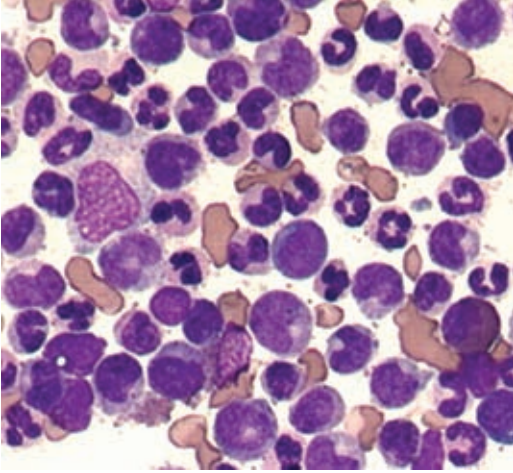
İmmünsupresif Tedavi

Tek başına ATG ile tedavi, destekleyici bakımla karşılaştırıldığında sağ kalımı uzatır ve hafif aplastik anemisi olan hastalarda (ağır olmayan) tedavi uygulamama veya sadece ATG vermek yeterlidir. Ağır aplastik anemisi olan hastalarda, ATG ve siklosporin kombinasyonu tek başına ATG tedavisinden daha üstündür. Kombinasyon, mortaliteyi azaltır ve tek aşına ATG tedavisinden daha hızlı ve yüksek ortalama cevap oranları sağlar. Tüm yaş grupları immünsupresif tedaviden fayda sağlar ve kök hücre naklinden farklı olarak ileri yaş kontrendike bir durum değildir. ATG 4-5 gün uygulanır. Siklosporin 6 ay boyunca verilir ve daha sonra 1 yıllık veya daha uzun sürede yavaş yavaş azaltılır. Ortalama yanıt süresi 120 gündür. Tam yanıt, pansitopeninin düzelmesi ve normal kan sayımının olması şeklinde tarif edilmektedir. Tam yanıt olanlarda relaps (nüks) sık değildir (%10). Kısmi yanıt olanlar, sayımları normalleşmeyen ancak kan transfüzyonuna ihtiyacı kalmayanlardır. Bu hastaların %40-60'ında 5 yıl içinde relaps görülür, ancak birçoğunda tekrarlanan immünsupresif tedaviye yanıt görülür. Bazılarının transfüzyondan bağımsız kalması için kronik olarak siklosporin ile immünsupresif tedaviye ihtiyacı vardır. Cevapsız relapsları olanlarda kötü prognoz vardır. İnsan anti-CD 52 monoklonal antikor olan Alemtuzumabın terapötik aktivitesi vardır. Fakat en iyi sonuçlar relaps ve refrakter durumlarda görülmüştür. Kronik GVHH insidansını azaltabilir ama ilk basamak immünsupresif tedavi olarak önerilmemektedir. Ağır aplastik anemideki yönetim yaklaşımı

Şekil 156-3'de gösterilmiştir.



ŞEKİL 156-3. Ağır aplastik anemi tedavisi. İmmünsupresif tedavi ile birlikte anti-timosit globülin ve siklosporin veya kemik iliği nakli ilk basamaktaki tedavi rejimleridir. Tedavi seçiminde yaş, komorbidite ve uygun kemik iliği donöre ulaşabilme yeteneği 3 anahtar faktördür. Algoritmadaki belirli yaş sınır değerleri merkezden merkeze biraz farklılık gösterirken, genel yaklaşım dünya çapında çok benzerdir. Yukarıdaki algoritma böyle bir yaklaşımı temsil etmektedir. 40 yaşından küçük herhangi bir hasta için birinci basamak tam uyumlu kardeş kemik iliği naklini önerir, ancak 41-60 yaşındaki hastalar için kemik iliği nakli, birinci basamak immünsupresif tedaviyi başaramayanlar için ayrılmıştır. Remisyonlar geç ortaya çıkabileceğinden, immünsupresif tedavinin terapötik bir başarısızlık olarak ilan edilmeden önce 6 aylık tedavisi gerekmektedir. HLA uyumlu bir kardeşi olmayanlarda, yaklaşım kurumdan kuruma farklıdır ve daha değişikdir ve HLA-tipleme tamamen alel seviyesi (DNA dizilimi) değerlendirmelerine (bakınız öneri E1) dayalı hale geldikçe graft versus host hastalığının önlenmesi gelişmeye devam edecektir. Bu hastalarda günümüzde, 20 yaşın altındaki hastalar için uygun ilk basamak tedaviler, immünsupresif tedavi veya tam uyumlu akraba dışı vericiden kemik iliği naklidir. 21-60 yaş arası hastalara öncelikle immünsupresif tedavi önerilir. Bu gruptaki yanıtları optimal olmayanlar için, alternatifler şunlardır: (a) immünsupresif tedavi değişikliği (örneğin, eltrombopag veya deneysel bir ajanın eklenmesi) (b) alternatif bir donör nakli (örneğin, uyumlu bir kordon kanı donörü veya haploidentik verici). İkinci basamak immünsupresif tedavi için yanıt oranları, başlangıçta refrakter hastalar için %35 ve hastalığı başlangıçta yanıt veren ancak daha sonra nüks eden hastalar için %60'tır.¹³ 60 yaşın üzerindeki hastalar için şu anda tek makul seçenek immünsupresif tedavidir ve hasta ikinci basamak immünsupresif tedaviye yanıt vermezse ek ajanlar örn., androjenler, eltrombopag veya yeni ajanlar) denenebilir. Günümüzde, yaşlılarda transplant modalitelerinin toksisitesi yüksektir ve bu hastalarda kemik iliği nakli kullanımı sadece sıkı bir şekilde gözden geçirilmiş bir klinik çalışma bağlamında yapılmalıdır.



ŞEKİL 158-2. Lökomooid reaksiyonu olan bir hastadan alınan periferik kan. Bu yaymadan, bunu kronik faz kronik miyeloid lösemiden ayırt etmek imkansız olurdu (Bölüm 175). Ayırımı, BCR-ABL füzyonunun varlığının veya yokluğunun belirlenmesine bağlı olacaktır.

rinden kaynaklandığı varsayılmaktadır (demarjasyona neden olur). Bazı stres kaynaklı nötrofili vakaları, β -adrenerjik antagonistlerle (örn., propranolol) ön tedavi ile önlenebilir ki bu da katekolaminlerin demarjasyon sürecindeki rolünü desteklemektedir. Bununla birlikte, egzersize bağlı nötrofili, propranolol tarafından bloke edilmez, bu da bunun yerine akciğerlerdeki nötrofillerin akışı ve mekanik bozulmasından kaynaklanabileceğini düşündürür. Akut miyokard enfarktüsü durumunda da yüksek bir WBC sayıları görülebilir.

İlaça Bağlı

Lökositozla ilişkisi en iyi bilinen ilaç, yaygın olarak da kullanılan kortikosteroidlerdir. Nötrofil sayısını yükselten diğer ilaçlar arasında β -agonistleri ve lityum sayılabilir. Lityum, endojen koloni uyarıcı faktörlerin (CSF'ler) üretimini artırarak nötrofiliye neden olur. G-CSF veya GM-CSF tedavisi (Bölüm 147) benzer şekilde nötrofiliye neden olur ve bu istenen etki olmasına rağmen nötrofili oldukça belirgin olabilir.

Non Hematolojik Maligniteler

Lökositoz, hematolojik olmayan birçok malignitede görülebilir. Bazı tümörler (akciğer, dil, böbrek, mesane) ektopik hematopoietik büyüme faktörü olarak G-CSF salgılayabilir. Hiperlökositozlu kanser hastalarında genomik testler, miyeloproliferatif neoplazmaları paraneoplastik lökomooid reaksiyonlardan ayırt edebilir.

Diğer tümörler (akciğer, mide, meme), kemik iliğine metastatik yaptıklarında, sola kayma ile birlikte lökositoz, trombositoz ve çekirdekli ve gözyaşı damlası şeklindeki kırmızı kan hücreleri dahil kırmızı hücre anormallikleri ile karakterize bir lökoeritroblastik reaksiyona neden olabilirler (Şekil 158-3). Kemik iliğini istila eden hematopoietik olmayan hastalıkların (metastatik kanser, fibroz, granülomatöz hastalık) varlığı ise miyelofizis olarak adlandırılmaktadır.

Kemik İliği Stimülasyonu

Hemolitik anemi ve idiyopatik trombositopenik purpurada görüldüğü gibi eritrositlerin ve trombositlerin periferik yıkımı, kemik iliğinin uyarılmasına ve "spillover" lökositozu neden olabilir. Kemoterapi durumunda olduğu gibi, kemik iliği baskılanması veya diğer sekeller için artmış risk yoktur. Herediter sürebilen bir rebound lökositoz ile sonuçlanabilir.

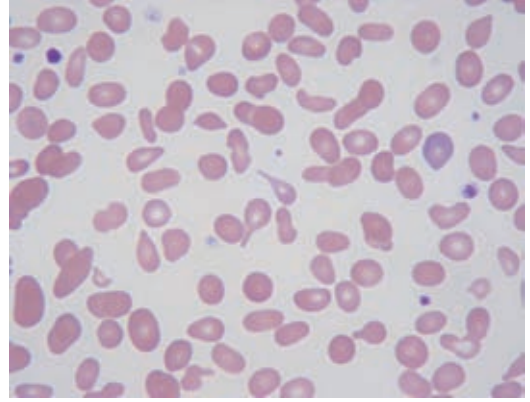
Nötrofilinin Birincil (Primer) Nedenleri

Herediter Nötrofili

Kalıtsal nötrofili, 20.000 ila 100.000/ μ L aralığında yüksek bir WBC ile splenomegali ve kafatasında genişlemiş diploe aralığı ile karakterize, otozomal dominant bir genetik hastalıktır. Nötrofiller normal olarak işlev görür ve bu hastalarda bakteriyel enfeksiyon veya diğer sekeller için artmış risk yoktur. Herediter nötrofilinin sebebi olarak, otozomal dominant bir GCSF3 gen mutasyonunun neden olduğu G-CSF reseptörünün yapısal aktivasyonu rapor edilmiştir.

Kronik İdiyopatik Nötrofili

Kronik idiyopatik nötrofili, normal bir kemik iliği biyopsisi ile birlikte 11.000 - 40.000/ μ L aralığındaki lökositoz ile tanımlanan bir durumdur. 20 yıllık takibi olan bir seride, bu durumdaki hastalarda mevcut yüksek lökositler kaynaklı tıbbi sekel görülmediği belirtilmiştir.



ŞEKİL 158-3. Eritrosit morfolojisinde myelofizik değişiklikler. Belirgin gözyaşı damlası formlarına dikkat edin. (Rose M, Berliner N. Disorders of red blood cell. İçinde: Andreoli TE, Benjamin IJ, Griggs RC, et al, eds. *Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine*, 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2010:522, Fig. 49-2.)

Pelger-Huët Anomalisi

Pelger-Huët anomalisi olan hastalar, sıklıkla sola kaymış bir lökositoz tablosunda tanıda yanlışlıklarla birlikte çünkü olgun nötrofillerinin çoğu olarak yanlışlıkla band form olarak yorumlanırlar.³ Bu hastalarda lökositoz olmamasına rağmen, Pelger-Huët anomalisi bu belirgin sola kayma nedeniyle sıklıkla akut enfeksiyon şüphesi uyandırır. Pelger-Huët anomalisi, lamin B reseptör genindeki bir mutasyona bağlıdır ve olgun nötrofiller içinde iki loblu bir çekirdek ve yoğunlaştırılmış, kümelenmiş kromatin ile kendini gösterir (bkz. Şekil 148-20). Kolşisin, sülfonamidler, ibuprofen, taksoidler ve valproat dahil olmak üzere bir dizi ilaç geri dönüşümlü olarak pseudo-Pelger-Huët anomalisini indükleyebilir. Pseudo-Pelger-Huët anomalisi yine, myelodisplazili bazı hastalarda görülür (Bölüm 172). Diğer yandan eşlik eden B12 vitamini veya folat eksikliği varsa, Pelger-Huët anomalisi olan hastalarda nötrofillerin nükleer lobulasyonunun artmasına neden olabilir ve belki de tanının atlanmasına neden olabilir. Ancak vitamin eksikliğinin düzeltilmesiyle anormal nötrofil nükleer morfolojisi geri döner.

Down Sendromu

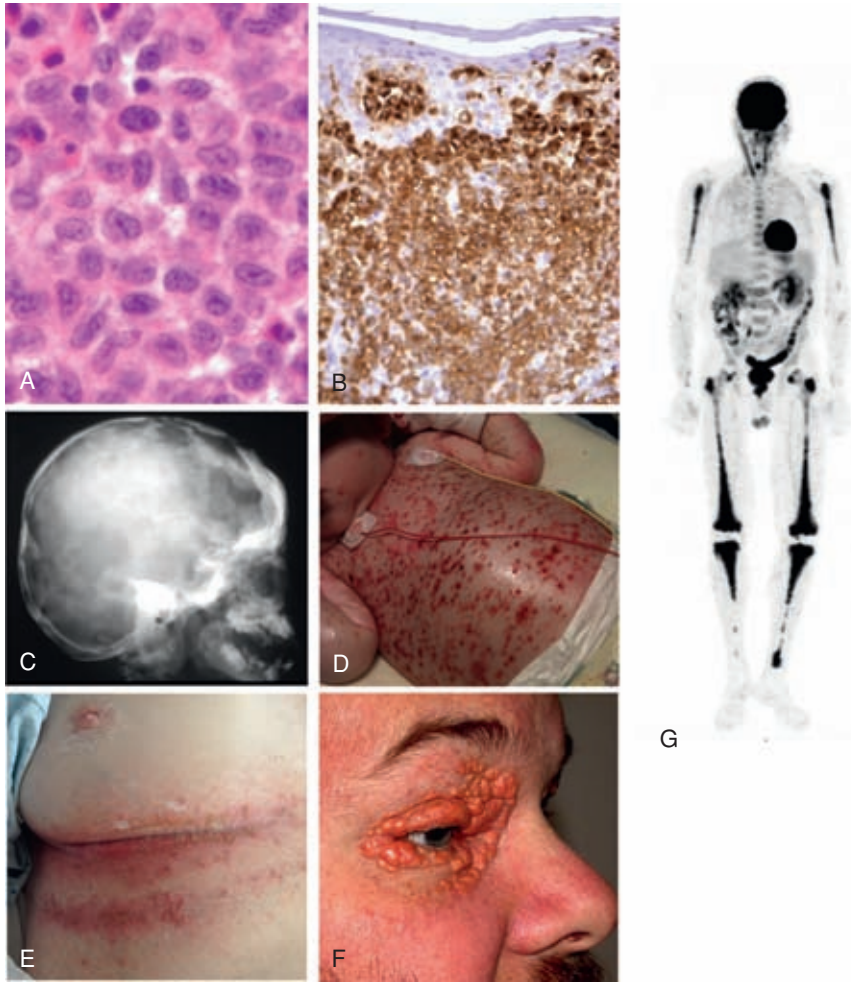
Down sendromlu hastaların %10 kadarında, kanda, karaciğerde ve kemik iliğinde megakaryoblastların birikmesiyle birlikte, periferik kanda blastlarla beraber lökositozun görülebildiği geçici bir miyeloproliferatif bozukluk gelişir. Benzer reaksiyonlar Trizomi 21 mozaikliği olan fakat fenotipik olarak normal bireylerde de bildirilmiştir. Geçici miyeloproliferatif bozukluk genellikle kendiliğinden düzelir ancak etkilenen hastaların %23-30'unda akut megakaryoblastik lösemiye ilerleyebilir. Bu bozukluk, hematopoietik düzenleme için anahtar bir transkripsiyon faktörünü kodlayan ve normal GATA-1 ekspresyonunun kaybına ve kesilmiş bir GATA-1 proteininin ekspresyonuna yol açan GATA1 genindeki mutasyonların edinilmesine bağlanabilir. Kanıtlar, bu mutasyonların fetal yaşam sırasında kazanıldığını ve hastaların erken bebeklik döneminde görülen geçici miyeloproliferatif bozuklukla prezente olduğunu desteklemektedir. Akut megakaryoblastik lösemiye ilerlemenin patogenezi muhtemelen ek genetik ve epigenetik olayları da içerir ve bu yoğun çalışmanın odak noktasıdır.

Lökosit Adezyon Yetmezliği

Lökosit adezyon eksikliği olan hastalarda ilaveten, kalıcı lökositoz, nötrofillerin uyarana bağlı aktivasyonunda kusurlar, tekrarlayan enfeksiyonlar ve göbek kordonunun geç ayrılması vardır. Lökosit adezyon eksikliği, yüzey adezyon moleküllerinin kaybını yansıtan bir lökosit adezyon anormallığıdır.⁴ Lökosit adezyon eksikliği-1, β 2 integrinlerin ortak β zincirinde yokluğu veya belirgin azalma nedeniyledir, bu da lökosit fonksiyonuyla ilişkili antijen 1 (LFA-1), C3bi reseptörü ve GP150;95 ekspresyonunun kaybıyla sonuçlanır. Bu da, C3bi tarafından opsonize edilen mikroorganizmaların yutulamaması ve öldürülebilmesi ile sonuçlanır. Lökosit adezyon eksikliği-2'de, nötrofiller, endotelial hücrelerde eksprese edilen L-selektin ligandı olan sialil Lewis X'ten yoksundur. Nötrofiller morfolojik olarak normal görünürler ancak kemotaksis, adherans ve fagositöz fonksiyonları kusurludur.

Ailevi Soğuk Ürtikeri

Ailesel soğuk ürtikeri, epizodik ateşler, lökositoz, ürtiker, döküntü, konjonktivit ve soğuğa maruz kalma ile birlikte kas ve cilt hassasiyeti ile kendini gös-



ŞEKİL 160-1. Langerhans hücreli histiyositoz (LCH) ve Erdheim-Chester hastalığının (ECD) histolojik, radyografik ve kutanöz özellikleri. A, Karakteristik böbrek/kahve şeklindeki çekirdekleri ve LCH histiyositlerinin bol pembe sitoplazmasını (1000x büyütme) gösteren bir LCH kemik lezyonunun hematoxilen ve eozin boyası. B, Üst dermise sızan ve fokal olarak epidermisi tutan (200x büyütme) tek tip pozitif boyanan LCH histiyositlerini gösteren bir LCH cilt lezyonunun pozitif CD1a immünboyası. C, LCH'de litik kafatası kemiği lezyonlarını gösteren radyografik görüntü. D, Multisistem LCH'li bir çocukta deri lezyonları. E, Kutanoz LCH'li bir erişkinde intertriginöz lezyon. F, ECD'li bir hastada periorbital ksantolazma. G, Femur, tibia ve humerusta bilateral ve simetrik anormal sinyaller gösteren ECD'li bir hastanın Flor-18-radyoetiketli florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografik (PET) taraması. (A ve B, From Degar, BA, Fleming, MD, Rollins, BJ, Rodriguez-Galindo C. Histiocytoses. İçinde: Orkin SH, Fisher, DE, Ginsburg D, et al. eds. Nathan ve Oski's Hematology and Oncology of Infancy ve Childhood, 8. basım Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015:2104; C'den G'ye, From Emile JF, Ablu O, Fraitag S, et al. 2016;127:2672-2781.)

- Hipotalamus ve hipofiz sapı (vakaların %25'i). Hipofiz tutulumu, başlangıçta LCH'li hastaların %25-50'sinde meydana geldiği gözlenen diyabet insipitus a yol açabilir. Erken tanı ve etkin kemoterapi ile diyabet insipidus insidansı %7-20'ye düşürülmüştür.

Karaciğer, dalak, kemik iliği veya akciğer tutulumu vakaların %15'inde görülür; %5-10 arasında lenf düğümleri ve %2-4 arasında merkezi sinir sistemi (MSS; hipofiz hariç) tutulumu izlenir. Akciğer tutulumu yetişkinlerde çocuklara göre daha siktir.

LCH'nin klinik belirtileri olağanüstü derecede çeşitlidir. Yine de, bazı prezentasyonlar aslında aynı hastalığın bulguları oldukları anlaşılmadan önce, ayrı ayrı klinik durumlar olarak tanımlanmışlardır. Bu klinik durumların adları artık kullanılmamaktadır, ancak eski literatürün anlaşılmasına yardımcı olmak için burada listelenmiştir:

- Hand-Schüller-Christian hastalığı: çocuklarda ekzoftalmi, diyabet insipitus ve kemik lezyonları (özellikle kraniyal) üçlüsü; LCH vakalarının %15 ila %40'ı.
- Letterer-Siwe hastalığı (veya Abt-Letterer-Siwe hastalığı): bebeklerde cilt, kemik, lenf düğümleri, karaciğer ve dalağı içeren çoklu sistem hastalığı; kötü prognoz.
- Eozinofilik granülom: sadece kemik, sıklıkla soliter; LCH vakalarının %60-80'i.
- Hashimoto-Pritzker hastalığı (veya konjenital kendi kendini iyileştiren retikülohistiyositoz): yenidoğanlarda kendi kendini sınırlayan cilt tutulumu.

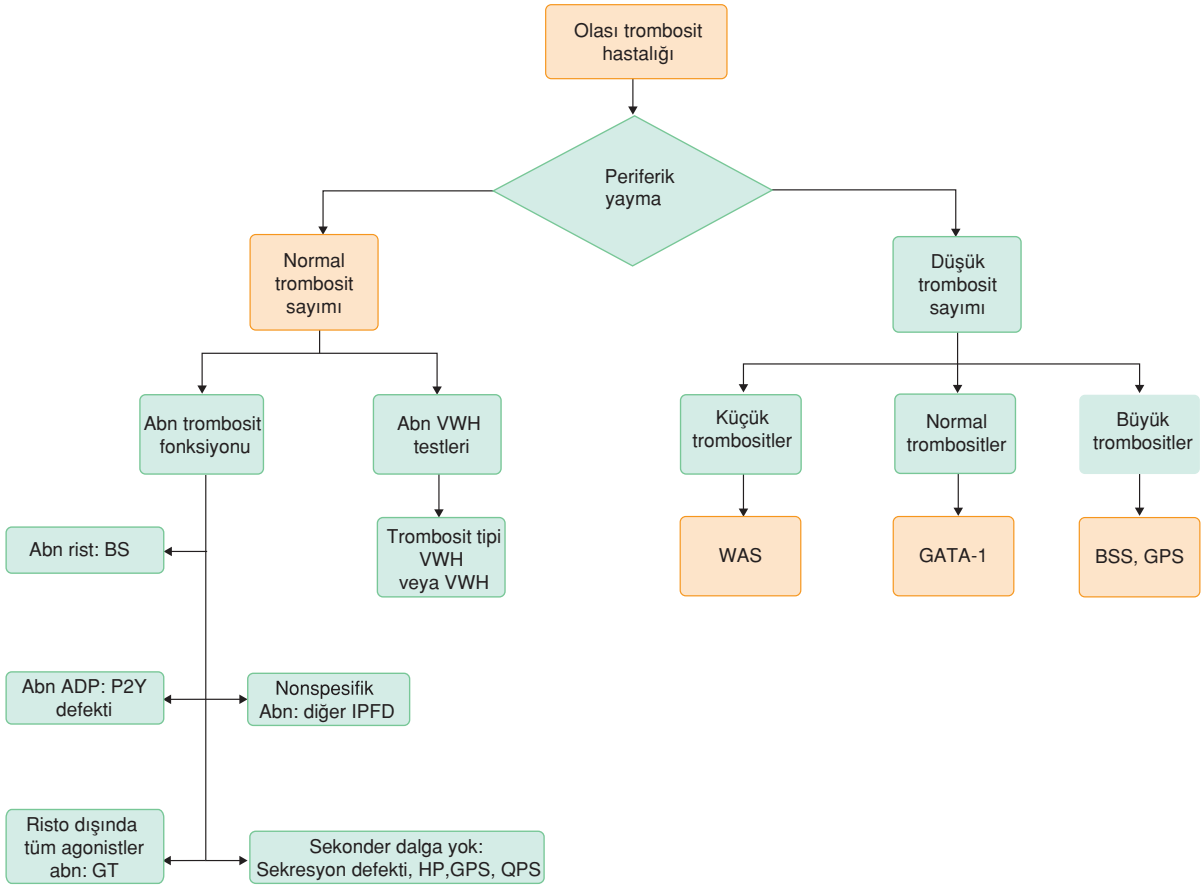
LCH'nin çağdaş sınıflandırması, riskle ilişkili olan ve dolayısıyla tedaviye rehberlik eden klinik özelliklere dayanmaktadır. Riskin iki boyutu, ilgili organların sayısı (tek sistem ve çoklu sistem hastalığı) ve "riskli organlarda" (kemik iliği, karaciğer veya dalak olarak tanımlanır) hastalığın varlığıdır. Histiosit Derneği, uluslararası LCH-III çalışması için bu özellikleri kullanan üç klinik grup belirlemiştir (Tablo 160-2).

LCH'nin geç bir klinik bulgusu, hayatta kalan hastaların yaklaşık %10'unda meydana gelen nörodejenerasyondur. Belirtiler, nörobilişsel gerileme ve psikolojik güçlüklerle birlikte ataksi, dizartri ve dismetriyi içerir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) serebellar pedinküller, bazal ganglionlar ve ponsta sinyal yoğunluğu değişikliklerini gösterir. Klinik belirtiler artabilir ve azalabilir, ancak hastalık amansız bir şekilde ilerleyicidir.

TEŞHİS

LCH'nin klinik belirtileri nonspesifik olduğundan, iyileşmeyen seboreik döküntü veya soliter osteolitik lezyon ile başvuran erişkin hastalarda LCH şüphesi yüksek olmalıdır.⁵ Diyabet insipituslu hastalarda, MRG'de hipofiz sapının karakteristik infiltrasyonu görülebilir. Nefes darlığı veya prodüktif olmayan öksürüğü olan ve düz akciğer grafisinde orta ve üst akciğer zonlarında yaygın bilateral retikülonodüler hastalık gösteren genç sigara içicilerinde pulmoner LCH düşünülmelidir. Bilgisayarlı tomografi (BT)'de nodül veya kist görülebilir.

Doku analizi zorunludur. Histopatolojik inceleme, soluk sitoplazmalı ve tek böbrek/kahve çekirdeği şeklinde nükleuslu histiyositik hücrelerin infiltr-



ŞEKİL 164-1. Şüpheli kalıtsal trombosit fonksiyon kusurunun değerlendirilmesi için algoritma. Abn = anormal; ADP = adenosin difosfat; BSS = Bernard Soulier sendromu; GATA-1 = GATA-1 transkripsiyon faktöründeki kusur; GPS = gri trombosit sendromu; GT = Glanzmann trombastenisi; HP = Hermansky-Pudlak; IPFD = kalıtsal trombosit fonksiyon bozukluğu; Plt(ler) = trombosit(ler); QPS = Quebec trombosit sendromu; risto = ristocetin; VWD = von Willebrand hastalığı; WAS = Wiskott-Aldrich sendromu. (Murray MF, et al., eds. *Clinical Genomics: Practical Applications in Adult Patient Care*'den. New York: McGraw-Hill; 2014.)

otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Bu reseptör, ana ligandı olan VWF aracılığıyla hasarlı vasküler intimal yüzeye trombosit adezyonu sürecinde aracılık eder. Bu bozuklukta, trombositler trombosit agregasyon çalışmalarında ristocetin'e zayıf yanıt verir, ancak adenoizin difosfat (ADP), araşidonik asit, kollajen ve epinefrine normal yanıt verir.

Trombosit sayısı düşüktür ve trombositler oldukça büyüktür, bu duruma makrotrombositopeni adı verilir. Trombositler büyük ve hatta dev olduklarından, normal büyüklükteki trombositler için kapılı otomatik partikül sayımından hariç tutulurlar, bu nedenle manuel trombosit sayımı, normale çok daha yakın olan gerçek bir trombosit sayısını ortaya koyabilir. Monoalelik Bernard-Soulier sendromu çok daha az şiddetlidir, büyük boyuttaki trombosit sayılarını daha azdır ve fonksiyonel çalışmalar normal olabileceğinden tanı koymak için sıklıkla akış sitometrisi veya DNA çalışmaları gerektirir.

Aynı zamanda trombosit agregasyonunun otozomal resesif bir bozukluğu olan Glanzmann trombastenisi, fibrinojeni bağlamak için ana reseptör olan trombosit GPIIb-IIIa kompleksini etkiler.

Hastaların trombosit sayıları ve morfolojik çalışmaları normaldir. Trombosit ışık iletim aggregometrisi, Bernard-Soulier sendromunununkine zıt sonuçlar verir: ristocetin cevabı normaldir, ancak ADP, kollajen, epinefrin ve araşidonik asit cevapları çok baskılı veya yoktur.¹⁰ GPIIb-IIIa reseptörleri için akış sitometrisi bunların yokluğunu gösterecek,¹¹ böylece DNA çalışmalarını nadiren gerekli kılacaktır.

TROMBOSİT DEPOLAMA BOZUKLUKLARI

Bernard-Soulier sendromu veya Glanzmann trombastenisinden daha yaygın olan trombosit yoğun granül depolama havuzu eksikliği, genellikle otozomal resesif bir durumdur, ancak bazen otozomal dominant da olabilir. Kanama karakteristik olarak hafiftir, ancak klinik olarak anlamlı olabilir. Bu bozuklukların bazıları, Hermansky-Pudlak sendromu ve Chédiak-Higashi sendromundaki cilt, saç ve oküler albinizm gibi diğer belirtilerle birlikte sendromik olarak izlenebilir. Trombositler sayı ve boyut olarak normaldir. Hermansky-Pudlak alt tiplerine sahip bazı hastalarda ayrıca şiddetli pulmoner fibrozis ge-

lişir (Bölüm 86). X'e bağlı Wiskott-Aldrich sendromu ayrıca granül depolama havuzu eksikliği, egzama ve bağışıklık kusurları da gösterebilir, ancak en iyi nadir bulgusu olan mikrotrombositopeni veya küçük trombositlerin varlığı ile bilinir. Trombosit fonksiyon ölçümü-100 veya ışık geçirgenliği aggregometri testi normal olabilir. Granül depo havuzu eksikliğinde ADP içeriği ve salgısı azalır. Trombosit transmisyon elektron mikroskobu yoğun granüllerin yokluğunu veya önemli ölçüde azalmasını doğrulayabilir,¹² ancak bu test çok az laboratuvar gerçekleştirilmektedir.

Gri trombosit sendromunda trombositler seçici olarak α granüllerinden yoksundur. Bu makrotrombositopenik bozukluk, splenomegali ve kemik iliği fibrozu ile belirgin bir şekilde ilişkili olabilir. Hastalarda hafif kanama semptomları olabilir. Periferik yaymada α granüllerinin olmaması nedeniyle trombositler gri görünür. Yeni nesil dizileme, NBEAL2 geninin mutasyonlarını gösterir.

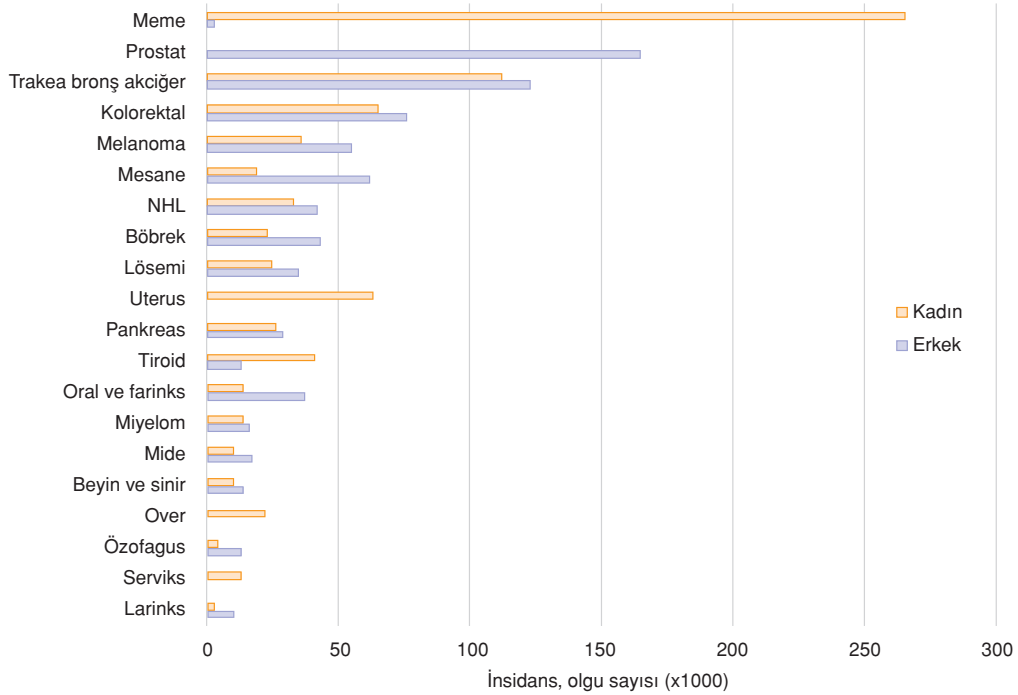
Diğer kalıtsal trombosit fonksiyon bozuklukları

50'den fazla gen, bilinen kalıtsal trombosit bozuklukları ile ilişkilidir ve kanama geçmişli olan hastalar tam ekzon dizilimi kullanılarak analiz edildiğinden bu sayı hızla artmaktadır. Transkripsiyon regülasyonu, granül biyogenezi ve trafiği, hücre iskeleti regülasyonu ve glikoprotein reseptör sinyalleşimindeki çeşitli kusurlar tanımlanmış ve karakterize edilmiştir. Daha yaygın ve yerleşik tanımlar artık birçok ticari laboratuvarın temin edilebilen trombosit gen panelleri kullanılarak da değerlendirilebilir.

TEDAVİ

Rx

Ameliyattan önce, kanamayı tedavi etmek veya profilaksi sağlamak için, daha şiddetli kalıtsal trombosit kanama bozuklukları olan hastalara trombosit transfüzyonu yapılmalıdır. Tipik olarak insan lökosit antijeni (HLA) tiplerine karşı yönlendirilen ve HLA uyumlu veya tek donör trombositlerle iyileştirilebilen standart trombosit alloimmünizasyonuna ek olarak (Bölüm 167), önemli



ŞEKİL 170-3. Beklenen yeni kanser olgu sayıları, ABD, 2018. Her iki cinsiyet, tüm yaşlar. NHL=Non-Hodgkin lenfoma. (Kaynak: Amerikan Kanser Cemiyeti, Cancer Facts and Figures, 2018.)

İkinci el (veya pasif) tütün etkilenimi de akciğer kanseri ile ilişkilidir.⁷ Tütünün bırakılması akciğer kanseri görülme oranlarını hızla düşürür ve 30 yaşından önce bırakılması durumunda içmeye devam edilmesine göre yaşam boyu akciğer kanseri riskini %90 oranında azaltır.⁸ Ancak, tütün içmeye başlamak ve kanser oluşumu arasındaki süre birkaç dekad sürmektedir ve bu nedenle birçok tütün ilişkili kanserin ortaya çıkışı tütün içme prevalansındaki artışı takip eden on yıllar içinde görülecektir.

Enfeksiyonlar

Tüm dünyada görülen kanserlerin yaklaşık olarak %15'i gibi önemli bir kısmı, başta özellikle daha az gelişmiş ülkelerde olmak üzere, enfeksiyöz ajanlar ile ilişkilidir. (Bunun bazı Saha altı Afrika ülkelerinde %50'nin üzerinde olduğu tahmin edilmektedir).⁹ Birleşik Krallıkta görülen kanserlerin ise sadece %3,6'sının enfeksiyonlara bağlı olduğu düşünülmektedir.¹⁰ Başlıca enfeksiyöz ajanlar *Helicobacter pylori* (mide kanseri), insan papilloma virüsü (serviks kanseri), hepatit B ve C (karaciğer kanserleri) ve Epstein-Barr virüsüdür (nazofaringeal kanser).

Beslenme

Büyük olasılıkla kanser epidemiyolojisinin hiçbir alanı beslenme ve kanser arasındaki ilişki kadar karmaşık ve çelişkili değildir. Yetkili kaynaklar kanser insidansının büyük kısmının diyetel faktörler ile ilişkili olduğunu tahmin etse de bunların ortaya konması spesifik gıdaların, besinlerin ve beslenme şekillerinin alımına yönelik geçerli tahminlerin gücüyle oldukça zordur. Bir kanser türü ile ilişkili gıda ve besinler diğer kanser türleri ile ilişkili olmayabilir ve farklı yerlerdeki kanserler veya spesifik bir kanser türü için yanlış pozitif sonuçlar arasında gerçek etiyolojik farklılıkları tespit etmek güç olabilir. Dünya Kanser Araştırma Fonu mevcut kanıtları özetleyen iki büyük araştırma yapmıştır ve diyet konusundaki ana öneriler şunlardır:

- Enerjiden yoğun gıdaların tüketimini kısıtlayın, şekerli içeceklerden uzak durun
 - En çok bitkisel gıdaları yiyin
 - Kırmızı et alımını kısıtlayın, işlenmiş etten uzak durun
 - Tuz tüketimini kısıtlayın, küflü tahıl ve baklagillerden uzak durun
- Kanserlerin beslenmeye atfedilebilir oranları hakkında genelleme yapabilmeyen zorluğu beslenme ile vücut ölçüleri arasındaki ilişkiden ve bu ilişkinin "diyetel" mi yoksa "antropometrik" bir faktör olarak mı "sayılması" gerektiğinden kaynaklanmaktadır. İyi beslenmiş ve refahı yüksek toplumlar daha uzun ve daha ağır olma eğilimindedir, ancak bunların her ikisi de bazı kanser türleri ile pozitif bir ilişki gösterir.

Vücut Ağırlığı ve Boy

Obezitenin birçok kanser türü için bir risk faktörü olarak rolü son yirmi yıl içinde daha belirgin bir hal almıştır.^{11,12} Hatta bu ilişki oldukça karmaşık olabilmektedir. Örneğin, obezite premenopozal meme kanseri ile ters bir ilişki göstermektedir, ancak postmenopozal meme kanseri ile pozitif bir ilişki içindedir. Boydaki artış birçok kanser türünün riskinde hafif bir yükselmeye neden olmaktadır. Refah seviyesi daha yüksek toplumlarda boy ve kilodaki artışa yönelik uzun dönemli değişim eğilimi kanser hızlarının zaman içinde artışı da bir ölçüde açıklamaktadır.

Alkol

Alkol tüketimi özellikle ağız, farinks ve larinks, özofagus, karaciğer, meme ve rektum gibi bazı vücut alanlarında görülen kanserler ile ilişkilidir.¹³ Tüm dünyada görülen kanserlerin yaklaşık olarak %5'inin alkolle bağlı olduğu, bu oranın Birleşik Krallık için ise %3,3 olduğu tahmin edilmektedir.¹⁴ Kanser riski meme kanseri için artan alkol tüketimiyle doğrusal olarak artış göstermekte, özofageal kanser gibi aerodijestif kanserler için ise özellikle ağır alkol tüketimi durumunda belirgin hale gelmektedir. Birçok otorite kadınlar için günde bir, erkekler için ise günde iki alkollü içecekten fazlasını önermemektedir.

İyonizan Radyasyon

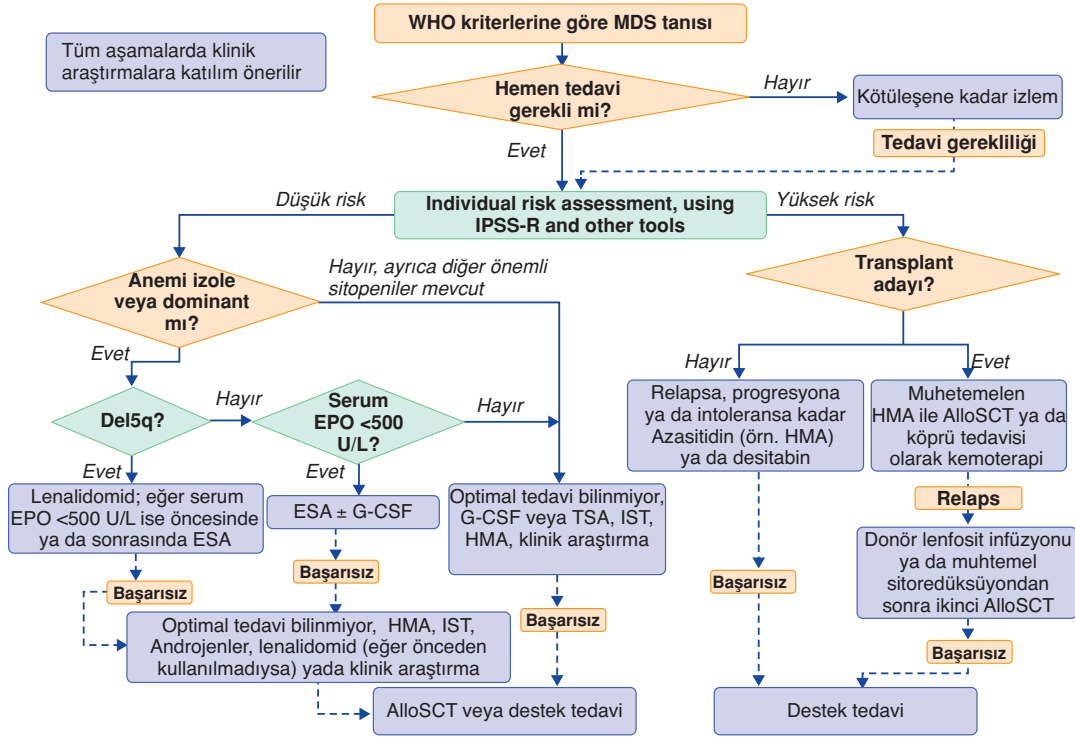
İyonizan radyasyon lösemi ve tiroid kanserinin net bir nedenidir, ancak maruz kalımın çok kısıtlı olması nedeniyle kanserler için görece sık görülmeyen bir nedendir¹⁵ ve Birleşik Krallıktaki kanserlerin yaklaşık olarak %2'sinden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir.

Ultraviyole Radyasyon

Ultraviyole radyasyon melanoma dışı deri kanserleri ile melanomanın en önemli nedenidir ve Birleşik Krallıktaki kanserlerin yaklaşık olarak %3 ila %4'üne neden olduğu tahmin edilmektedir. Yaşamın erken dönemlerinde güneş yanıklarından korunma melanoma riskinin azaltılması için özellikle önemlidir.

Mesleksi Maruz Kalım

Sör Perceval Potts'un baca temizleyicilerindeki skrotum kanseri üzerine olan çalışmalarından beri bazı vücut alanlarındaki kanserlerin belirli mesleklerde daha sık görüldüğü bilinmektedir. Oldukça geniş bir yelpazede yer alan endüstriyel kimyasallar bazı mesleklerde daha sık kullanılmaktadır ve bazı spesifik kanser riskleri ile ilişkilidir. Gelişmiş ekonomilerde maruz kalımı en aza indirmeye yönelik çabalar risklerin minimal olduğunu temin etse de Birleşik Krallıktaki kanserlerin neredeyse %4'ünün meslekse maruz kalım ne-



ŞEKİL 172-3. Miyelodisplastik sendromlar (MDS) için önerilen tedavi algoritması. Klinik araştırmalara katılım bütün evrelerde önerilir. alloSCT = allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu; Del 5q = band q31'i de içeren kromozom 5q delesyonu; EPO = eritropoietin; ESA = eritropoiez stimüle edici ajan; G-CSF = granülosit koloni stimüle edici ajan; HMA = hipometile edici ajan; IPSS-R = revize edilmiş (2012) Uluslararası prognostik skorlama sistemi; IST = immünsupresif tedavi (örn., anti-timosit globülin yada kalsinörin inhibitörü); TSA = trombopoiez stimüle edici ajan (örn., romiplostim, eltrombopag); WHO = Dünya Sağlık Örgütü

myelosupresif kök hücre transplantasyonu genellikle 55 yaşından küçüklerde yapılmaktadır. 65 yaşından küçük AML ve MDS hastalarında myeloablative hazırlama (MAC, myeloablative conditioning) rejimlerini RIC ile karşılaştıran randomize çalışmada randomizasyondan 18 ay sonra, düşük komorbidite indeksi ve ilkte %5'in altında blastı olanlarda MAC istatistiksel olarak anlamlı artmış progresyonsuz sağkalım ve artmış genel sağkalım ile (istatistiksel olarak anlamsız) sonuçlanmıştır fakat tedaviye bağlı mortalitede artışa yol açmıştır.²⁰ Her iki kök hücre transplantasyon tipini de dikkate alan çalışmalar, daha yüksek riskli hastalığı olanların uygunsu kök hücre transplantasyonu için acil olarak sevk edilmesi gerektiğini düşündürmektedir. İdeal hazırlama rejimi belirsizdir.

Kök hücre transplantasyonundan sonra relapslar sıkır. Planlı bir transplantasyondan önce klonal yükü azaltmak azasitidin ve desitabin ile köprü tedavisi olarak adlandırılan rejimin uygulanmasının yararı bilinmemektedir. MDS'li hastaların çoğu yaşlı olduğundan ve nadiren uygun bir kök hücre donörü olabilecek kardeşi bulunduğundan, azasitidin veya desitabin akraba olmayan bağışçı arayışı devam ederken transplantasyondan önce hastayı stabilize etmek için yararlı olabilir. Kök hücre transplantasyonu yapılan hastaların uzun dönem sonuçları hastalığa ve alıcıya göre büyük farklılıklar gösterse de kök hücre transplantasyonu yapılan hastaların yaklaşık %40'ı uzun dönemde hastaliksız sağkalıma sahiptir ancak transplantasyona bağlı %15-20 mortalite riski mevcuttur.

Tedavi Önerilerinin Özeti

Yüksek riskli hastalar için mümkünse ya direkt olarak yada kemik iliğindeki blastları azaltmak için hipometile ajan kullanımından sonra acil transplantasyon hedef olmalıdır. Eğer transplantasyon hedefi yoksa, uzun dönem hipometile edici ajanların kullanımı endikedir. Kromozom 5 anormalliliği olan düşük riskli hastalarda, immünomodülatör ajan olan lenalidomid bir tedavi seçeneğidir. Diğer düşük riskli hastalar için klinik duruma göre hematopoetik büyüme faktörleri, immünosüpresif tedavi, immünomodülatör tedavi veya hipometile edici ajanlar düşünülebilir.

değildir. Bununla birlikte, kanser tedavisini takiben veya de novo olarak ortaya çıkan klonal hematopoez erken aşamada teşhis edilebilir ve müdahale edilebilir.²¹

PROGNOZ

MDS'nin doğal seyri hastalar arasında büyük farklılıklar gösterdiği için AML'ye dönüşme ve sitopenilerden birkaç ayda ölüm riski yüksek olan hastaları yıllar boyunca yavaş ve stabil seyirli hastalardan ayırt etmek için birçok prognostik algoritma üretilmiştir. Bu algoritmalarından klasik olanı 1997 uluslararası prognostik skorlama sistemidir (IPSS). Hastaların risk skorlaması sitopenilerin sayısı, kromozomal patern ve kemik iliğindeki blast hücrelerinin oranı ile yapılır. 2012 yılında orijinal IPSS'den daha geniş bir sitogenetik spektrumu yansıtan revize formu (IPSS-R) yayınlanmıştır. Bu form sitogenetik anormalliklere orijinal forma göre daha fazla önem vermektedir. IPSS-R (Şekil 172-2) ölüm ve AML progresyonu için risk durumuna göre beş farklı MDS alt sınıfı tanımlamıştır.

Komorbid durumlar da MDS'den bağımsız olarak hastanın prognozunu etkiler. EZH2, TP53 ve RUNX1 mutasyonları gibi birçok moleküler anormallik IPSS ve IPSS-R ile predikte edildenden daha kötü prognozu gösterir ve moleküler profili prognostik modellere koyma çalışmaları devam etmektedir. Ek olarak, TP53 ve RAS yoluğu mutasyonları hematopoetik kök hücre transplantasyonundan sonra kötü prognozu predikte eder.²³

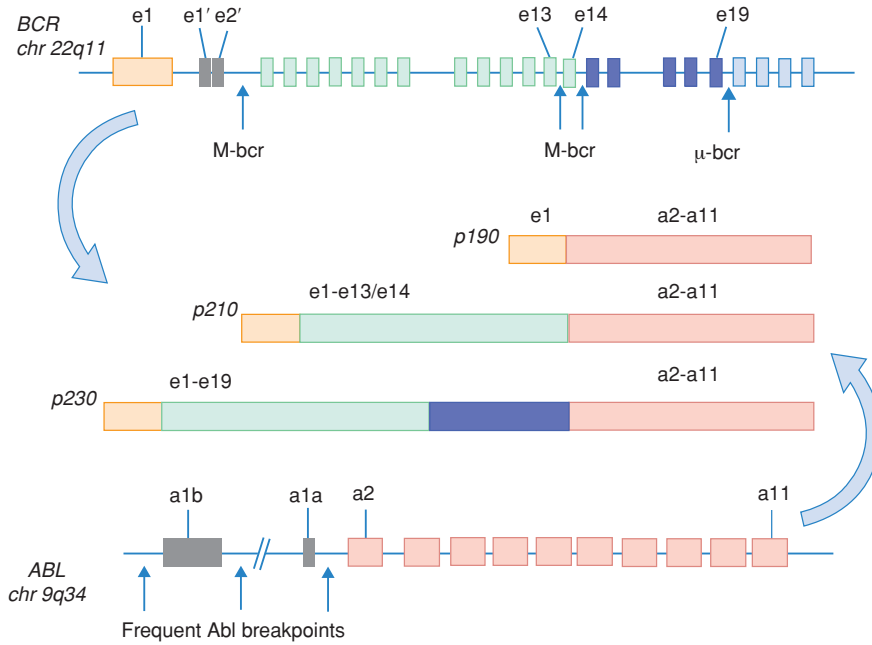


A Sınıfı Kaynaklar

- A1. Platzbecker U, Symeonidis A, Oliva EN, et al. A phase 3 randomized placebo-controlled trial of darbepoetin alfa in patients with anemia and lower-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2017;31:1944-1950.
- A2. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with low-/intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood*. 2011;118:3765-3776.
- A3. Santini V, Almeida A, Giagounidis A, et al. Randomized phase III study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with lower-risk non-del(5q) myelodysplastic syndromes ineligible for or refractory to erythropoiesis-stimulating agents. *J Clin Oncol*. 2016;34:2988-2996.

ÖNLEME

Günümüzde radyasyona ve alkileyici ajanlar gibi bilinen risk faktörlerinden kaçınmak dışında MDS'nin önlenileceğine dair bariz bir yöntem mevcut



ŞEKİL 175-1. BCR ve ABL gen kırılım noktaları. BCR geni (kromozom 22'den) üç birincil kırılım noktası bölgesi içerir ("büyük kırılım noktası kümesi" [M-bcr]; "küçük kırılım noktası kümesi" [m-bcr]; ve "mikro kırılım noktası kümesi" [μ-bcr] olarak gösterilir). M-bcr bölgesindeki gen rearranjmanı, ABL eksonları 2-11'e (pembe) kaynaşmış BCR eksonları 1-13 veya eksonlar 1-14'ten (turuncu ve yeşil) oluşan iki p210 füzyon proteininden birinin oluşması ile sonuçlanır. M-bcr bölgesindeki gen rearranjmanı, ABL eksonları 2-11 (a2-a11) (pembe) ile kaynaşmış BCR ekson 1 (e1) (turuncu)'dan oluşan p190 füzyon proteini ile sonuçlanır. μ-bcr bölgesindeki gen rearranjmanı, ABL eksonları 2-11'e (pembe) kaynaşmış BCR eksonları 1-19'dan (turuncu, yeşil ve mor) oluşan p230 füzyon proteini ile sonuçlanır. BCR e1' ve e2'; füzyon genine dahil edilir, ancak ekleme olayları, BCR-ABL transkriptinden RNA kaybına neden olur. Füzyon transkriptleri ayrıca ABL kesme noktası bölgesine bağlı olarak ekson 2-11 ile ABL eksonları 1a veya 1a/1b'yı içerebilir. Ölçekli değildir.

genellikle, splenomegaliden kaynaklanan yorgunluk ve karın rahatsızlığını içerir. Kilo kaybı, kemik ağrısı, ateş ve gece terlemeleri, ilerleyen hastalıkla daha sık ilişkilidir. Bunun pratik klinik önemi vardır, çünkü KML'yi tedavi etmek için kullanılan TKİ'ler (daha sonra tartışılacaktır) genellikle iyi tolere edilse de ilaçlar hastaların kendilerini teşhis edilmeden önce hissettiklerinden daha kötü hissetmelerine neden olabileceğinden, tedaviye erken uyum zor olabilir.

TANI

Hastalar genellikle trombositoz ve aneminin eşlik ettiği lökositoz ile başvurur (Şekil 175-2). Bazofil ve eozinofili yaygındır. Yüksek beyaz kan hücresi (WBC) sayımı için başka herhangi bir neden olmadığında, KML tanısı düşünülmelidir.³

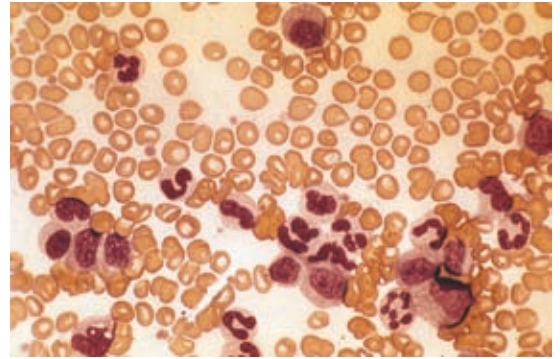
KML'de tanı ve takip hedefi, kromozom seviyesinde (metafaz sitogenetiği), DNA seviyesinde (FISH) veya kimerik mRNA transkriptinde (RT-PCR), kimerik BCR-ABL genidir.

Tanısal Çalışmalar

Şüpheli KML hastası için tanı çalışması oldukça basittir ve amaç, hastalığın hem tanısını hem de evresini belirlemektir. Bir kemik iliği aspiratı, en azından morfoloji (blast sayısını belirlemek için) ve sitogenetik (Ph kromozomunu ve hastayı ileri faz olarak sınıflandıracak diğer sitogenetik anormallikleri aramak için) açısından değerlendirilmelidir. FISH sitogenetik test başarısız olursa kullanılabilir ve gerekirse periferik kanda yapılabilir. Kemik iliği veya periferik kanın RT-PCR testi, tedavi sırasında daha sonraki hastalık izlemesi için bir "bazal" tanımlamak için faydalı olabilir, ancak gerekli değildir. BCR-ABL için periferik kan RT-PCR testinin kullanılması tanı koyabilir, ancak ilk tanısal kemik iliği olmadan evreleme gerçekleştirilemez.

Hastalık İzlemi

Birçok çalışma, mutant BCR-ABL transkriptinin RT-PCR tarafından periferik kanda kantitatif olarak izlenmesinin, hastalık yükünün hassas ve güvenilir bir ölçüsü olduğunu ve daha sonra tartışılacağı gibi, kısa ve uzun vadeli sonuçlarla korele olduğunu göstermiştir. BCR-ABL testinin mükemmel duyarlılığı nedeniyle (10^5 normal hücrede tahmini 1 KML hücresi tespit sınırı ile), periferik kan testi, hem Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağ'ında (NCCN; www.NCCN.org) hem de ELN (www.leukemia-net.org) önerilerinde tedaviyi izlemenin temelini oluşturmaktadır. Gerçekten de tedavi sırasında tek izle-



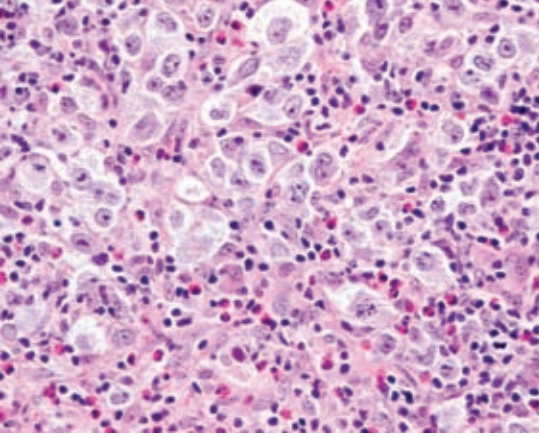
ŞEKİL 175-2. Kronik myeloid lösemi, kronik faz. Myeloblastlardan olgun nötrofilere kadar tüm lökosit farklılaşması spektrumu ile temsil edilen lökositöz gösteren periferik yayma (Andrew Schaffer'in izniyle).

me testi olarak BCR-ABL transkriptinin kantitatif PCR testi önerilir. Takip kemik iliği aspiratları ve sitogenetik, hedeflenen tedavi basamaklarına ulaşamayan veya tedavi sırasında nükseden hastalarda uygulanır (ileriye bakınız).

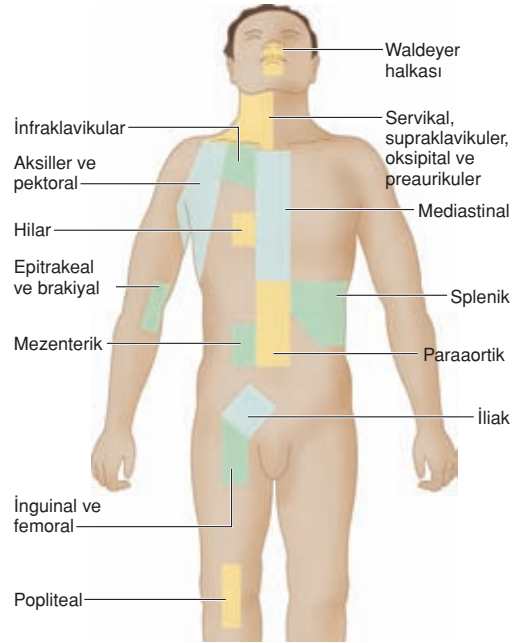
Yanıt Kriterleri

KML'de tedavi yanıtının çeşitli ölçütleri NCCN ve ELN kılavuzlarına entegre edilmiştir.

1. Tam hematolojik yanıt (CHR). Periferik kan sayımında normalleşme olup, TKİ tedavisine başlanması sonrası, 3 ay içinde hastaların %90'ından fazlasında görülür.
2. Sitogenetik yanıt. En az 20 hücreden oluşan bir metafaz incelemesinde bulunan Ph kromozomlarının sayısına dayanmaktadır. Metafazların %0 ila 35'i Ph kromozomları için pozitif olduğunda majör sitogenetik yanıt oluşur. Komplet sitogenetik yanıt (CCyR), Ph kromozomu bulunmadığında gerçekleşir. CCyR, yüksek genel sağkalım ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Hem ELN hem de NCCN, sadece periferik kan BCR-ABL ile izlemi önermekte olup %1 BCR-ABL alel yükü değeri, CCyR ile ilişkilidir.
3. Moleküler yanıt. Bu değerlendirme, periferik kan BCR-ABL'nin, kontrol (yabani tip) genine (referans laboratuvarına bağlı olarak BCR, ABL veya



ŞEKİL 177-1. Nodüler sklerozan hodgkin lenfoma. Bu şekil; çok sayıda laküner hücre, seyrek tanınal Hodgkin-Reed-Sternberg hücreleri ve karakteristik lenfosit ve eozinofil zeminiyle tipik bir klasik nodüler sklerozan Hodgkin lenfoma olgusunu göstermektedir. (Fotomikrograf Randy D. Gascoyne, MD, British Columbia Kanseri Biriminin izniyle).



ŞEKİL 177-2. Hodgkin hastalığının evrelendirmesi için lenf nodu bölgelerinin anatomik tanımı (Kaplan HS, Rosenberg SA. The treatment of Hodgkin's disease. *Med Clin North Am.* 1966;50:1591-1610'den alınmıştır).

TABLO 177-1

DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ HODGKIN LENFOMA ALT TİPLERİNİN SINIFLANDIRMASI

ALT TİP İSMİ	SIKLIK (%)*
Klasik Hodgkin lenfoma	
Nodüler sklerozan	66
Lenfosit zengin	3
Karışık selülerite	10
Lenfosit fakir	1
Nodüler lenfosit-predominant	7
Hodgkin Lenfoma	13

*Sıklık; lenfosit zengin klasik Hodgkin lenfomanın tam olarak anlaşıldığı Ocak 1998'den Haziran 2017'ye kadar British Columbia'da görülen bütün yeni olguları (N= 1964) temel almaktadır.

lus ile birlikte büyük bir nükleusu olan mononükleer hücreleri ve formalin fiksasyonunun artefaktı olarak geri çekilen bol sitoplazmalı Hodgkin-Reed-Sternberg varyantları olan laküner hücreleri içerir. Seyrek görülen Hodgkin-Reed-Sternberg hücreleri genellikle poliklonal lenfositler, eozinofiller, nörofiller, plazma hücreleri, fibroblastlar ve histiositlerin olduğu bir arka plan karışımında yer alır. Çok sayıda ilişkili makrofajın tedavi direncinin kuvvetli bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca belirgin histiositik komponent granülom oluşturur.

Hodgkin lenfoma, nodüler lenfosit-predominant Hodgkin lenfomadan ayırt edilmesi gereken yeni tanımlanmış lenfosit zengin klasik kategori dahil iyi tanımlanmış altiplere sınıflandırılabilir (Tablo 177-1). En yaygın olan alt tip, reaktif ve inflamatuvar hücrelerin karışımından oluşan bir arka planda tipik Hodgkin-Reed-Sternberg hücrelerinden oluşan nodülleri çevreleyen karakteristik kaba sklerotik bantları olan nodüler sklerozan tiptir.

Hodgkin lenfomadaki neoplastik hücrelerin immünofenotipi spesifik alttipi belirlemede faydalı olabilir. Hodgkin-Reed-Sternberg hücreleri tipik olarak CD30 (olguların %80 ila 100'ü), CD 15 (olguların %75 ila 85'i) ve PAX5 geninin ürünü olan (olguların >%90'ında) B-hücreye özgü aktive edici protein (BSAP) açısından pozitif boyanırlar. Ancak genellikle malign hücrelerin sadece küçük bir kısmı CD15 ve BSAP markerleri açısından pozitif boyanırlar. Genellikle B-hücre bölünmesinin güvenilir bir göstergesi olan CD20 klasik Hodgkin lenfoma olgularının %40'ında pozitifdir ancak genellikle de az sayıda hücrede pozitif bulunur ve boyanması zayıftır. Bunun aksine nodüler lenfosit-predominant Hodgkin lenfoma CD20 ve özelleşmiş B-hücre göstergeleri CD79a ve CD45 açısından hemen her zaman kuvvetle pozitif boyanır, ama CD30 ve CD15 açısından negatiftir. Anaplastik büyük hücreli lenfomada CD30 pozitifdir (Bölüm 176) CD15, CD20 ve CD79 ise negatiftir

Ayrırtıcı Tanı

Ortaya çıktığı bölge ve ilişkili belirtilere bağlı olarak Hodgkin lenfomanın ayrırtıcı tanısı non-Hodgkin lenfoma, (Bölüm 176), germ hücreli tümörler (Bö-

lüm 190), timoma (Bölüm 394), sarkoidoz (Bölüm 89) ve tüberküloz (Bölüm 308) içerir. Ancak spesifik tanı deneyimli bir hematopatolog tarafından incelenmek üzere uygun biyopsi örneğinin alınmasıyla belirlenir. T hücreden zengin B-hücreli lenfoma CD15 ve CD 30 negatif, ancak CD 20 ve CD 45 pozitif olmasıyla klasik Hodgkin lenfomadan ayrılır. Özellikle mediastende lenfadenopatisi olan hastalardaki erken değerlendirme sırasında bu tür bir biyopsinin uygulanması (Bölüm 159) hem zaman kazanma hem de hastanın gereksiz inceleme ve tanıda gecikme yaşamaması açısından faydalıdır.

Büyümüş santral torasik veya intraabdominal lenf nodlarının incelenmesi için uygun biyopsi prosedürleriyle Hodgkin lenfoma tanısı koymada nadiren zorluk yaşanır. İmmünofenotipleme Hodgkin lenfomayı diğer hastalıklardan ayırt etmeye yarar. Aslında deneyimli bir hematopatolog tarafından yapılan uygun immünohistopatolojik değerlendirme ve klinik değerlendirme kombinasyonu ayrırtıcı tanıyla ilgili güçlükleri ortadan kaldırmaktadır. Sorunlar çoğunlukla tanı için elde sadece yetersiz ve uygun olmayan biçimde işlem görmüş materyalin olmasından kaynaklanır.

Evreleme

Fizik Muayene

Hodgkin lenfomanın evrelemesi genellikle ilk tutulan lenf nodlarından olmak üzere sırayla yayılma eğilimi düşünüldüğünde, eldeki görüntüleme ve laboratuvar incelemeleriyle yapılabilir (Şekil 177-2 ve Tablo 177-2). Değerlendirme kemik ağrısı gibi bölgesel tutulum bulguları veya ateş, kilo kaybı ve gece terlemeleri gibi konstitüsyonel belirtilerin araştırılması için dikkatli bir öyküyle başlamalıdır. Dikkatli bir öykü planlanan tedavinin güvenli uygulanmasını etkileyebilecek komorbid durumları da ortaya çıkarabilir. Fizik muayene ile lenfadenopati veya organomegali saptanabilir.

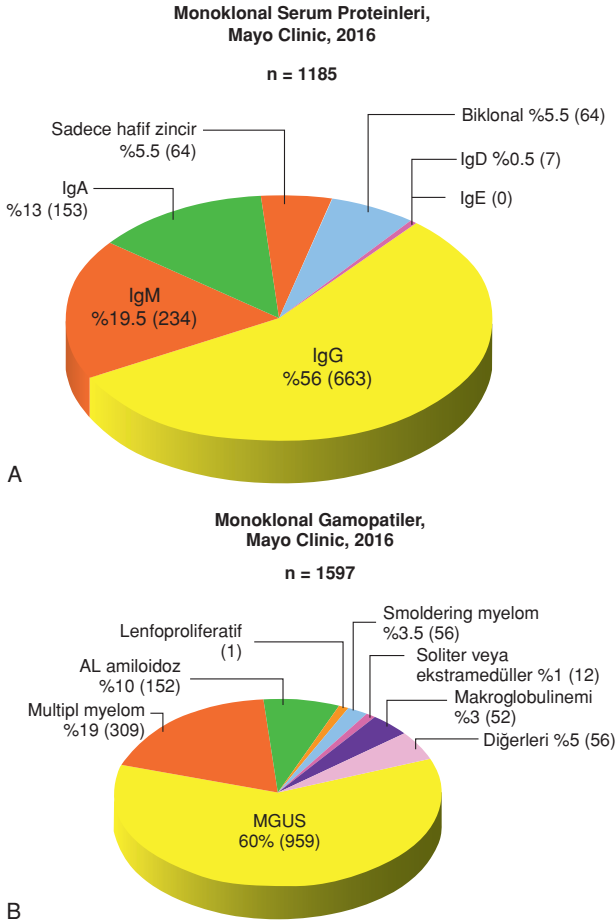
Laboratuvar İncelemeler

Laboratuvar incelemeleri tam kan sayımı ve eritrosit sedimentasyon hızı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum albümin düzeyi, serum protein elektroforezi, hepatit B, hepatit C ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) için serolojik incelemeleri içermelidir. PET -BT'nin kullanımı ile rutin kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapmaya gerek duyulmaz.

Görüntüleme

Hodgkin lenfomayı değerlendirmek için kullanılan görüntüleme teknikleri gelişmeye devam etmektedir (Şekil 177-3). Bütün hastalarda 1 cm veya daha

malignitesidir. Multipl myelom (sıklıkla myelom olarak adlandırılır) kemik iliğinde %10'dan fazla klonal plazma hücrelerinin varlığı, serum veya idrarda M protein varlığı (non-sekretuar myelomlar hariç) ve bir veya daha fazla myelom tanımlayıcı olayın (MDE, myeloma defining event) varlığı olarak tarif edilir (bkz Tablo 178-2). Multipl myelom hastaları MGUS ve smoldering multipl myelom hastalarından ayırt edilmektedir.



ŞEKİL 178-3. Monoklonal Gamopati. A, 2016 yılında Mayo Clinic'te görülen 1185 hastada serum monoklonal proteinlerinin dağılımı. **B,** 2016 yılında Mayo Clinic'te görülen 1597 monoklonal gamopati olgusunun tanıları. Ig= immüoglobulin; MGUS= önemli belirsiz monoklonal gamopati.

EPİDEMİYOLOJİ

Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm malign hastalıkların %1'ini ve hematolojik malignitelerin de %10'undan biraz fazlasını multipl myelom oluşturmaktadır. Multipl myelomun yıllık insidansı 100.000'de 4'tür. Multipl myelom insidansı zencilerde beyazlara göre hemen hemen iki kat fazladır. Multipl myelom erkeklerde kadınlara göre biraz daha sık görülür. Tanı anında hastaların ortalama yaşı yaklaşık 65'tir. Hastaların yalnızca %2'si 40 yaşın altındadır.

PATOBYOLOJİ

Multipl myelomun nedeni aydınlatılamamıştır. Radyasyon, benzen ve diğer organik solventlere, herbisit ve insektisitlere maruziyet rol oynayabilir. İki veya daha fazla birinci derece akraba ve tek yumurta ikizlerinde multipl myelom olguları bildirilmiştir.

Neredeyse tüm myelom olguları premalign MGUS fazından gelişir, ancak hastaların çok az bir kısmında myelom tanısından önce MGUS klinik olarak tespit edilir. MGUS'un myeloma progresyonunun; MGUS'un süresinden bağımsız olarak progresyon riskinin sabit (yaklaşık bir yılda %1) olduğu basit, rastgele, iki-adımlı genetik malignite modeline uyduğu varsayılmaktadır. Ne yazık ki, klonal plazma hücrelerinde pek çok olası patogenetik anomali saptanmış olmasına rağmen progresyonun mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. MGUS'ın myeloma progresyonu ile ilişkili iki temel olay RAS mutasyonu ve MYC anomalilikleri olarak görünmektedir. 17p ve 1p delesyonları ile 1q amplifikasyonu multipl myelomda hastalık progresyonu ile oluşur ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Kemik iliği mikroçevresinde meydana gelen değişiklikler de patogeneze temel bir rol oynayabilir. Bunlara anjiyogeneze indüksiyonu ve plazma hücrelerinin ana büyüme faktörlerinden olan interlökin 6 (IL-6) gibi sitokinlerin yer aldığı döngüler dahildir.

Myelom hastalarında görülen litik kemik lezyonları, osteopeni, hiperkalsemi ve patolojik kırıklar neoplastik plazma hücrelerinin tetiklediği anormal osteoklast aktivitesinin ve osteoblast diferansiasyonunun baskılanması sonucu meydana gelir. Osteoklastlar, tümör nekrozis faktörü reseptörü (TNF) ailesine bağlı olan RANK (nükleer faktör κ B reseptör aktivatörü) transmembran reseptörünün uyarıları ile aktive olur. Bu reseptörün ligandının (RANKL) tuzak reseptörü osteoprotegerindir (OPG). Myelomda osteoblastlar (ve muhtelemen plazma hücreleri) tarafından RANKL ekspresyonu artar ve buna OPG düzeylerinde düşüklük eşlik eder. Bunun sonucunda RANKL/ OPG oranında meydana gelen artış osteoklast aktivasyonuna, artmış kemik rezorpsiyonuna ve yapım-yıkım döngüsüne neden olur (Bölüm 230). Makrofaj inflammatuar protein-1-alfa (MIP-1-alfa), stromal-derived faktör alfa (SDF-alfa), IL (interlökin)-3, IL-1 beta ve IL-6 düzeylerindeki artış osteoklast aktivasyonunda rol oynayan diğer faktörlerdir. Osteoklast aktivitesine katkıda bulunan bu değişikliklere ek olarak eş zamanlı IL-3, IL-7 ve dickkopf 1 (DKK1) düzeylerindeki artışın aracılık ettiği osteoblastların baskılanması da söz konusudur. Bu kombinasyon multipl myelomun ayırt edici özelliği olan sadece osteolitik kemik hastalığına neden olmaktadır.

Sitogenetik Anomaliler

Daha önce de bahsedildiği gibi (bakınız MGUS patobiyojisi), IgH lokusu (kromozom 14q32) ilgilendiren primer translokasyonlar myelom

TABLO 178-3 ÖNEMLİ BELİRSİZ MONOKLONAL GAMOPATİNİN MYELOM VEYA İLİŞKİLİ HASTALIKLARA PROGRESYON RİSKİ

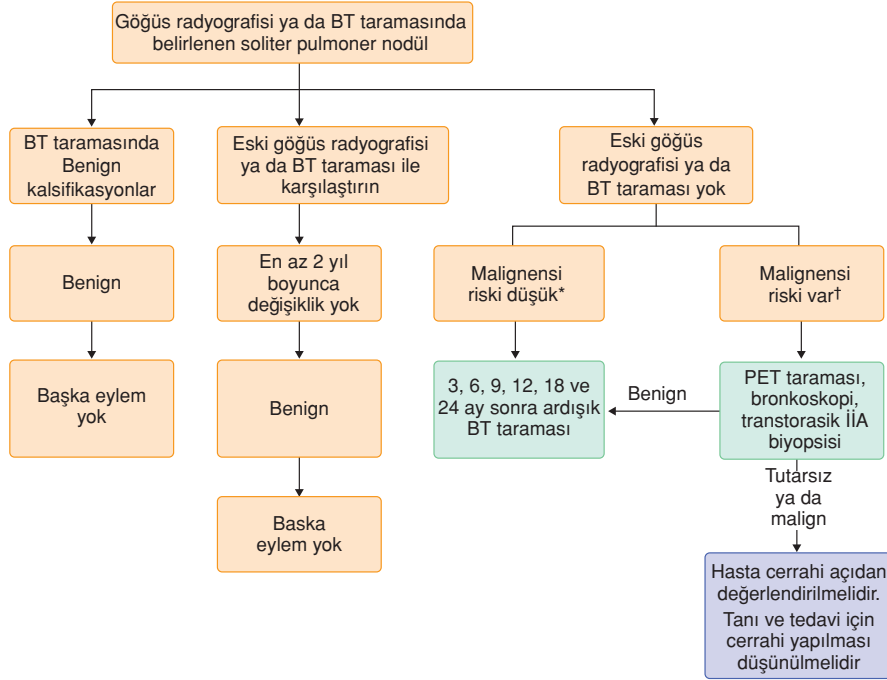
RİSK GRUBU	RÖLATİF RİSK	20 YILDA KÜMÜLATİF MUTLAK PROGRESYON RİSKİ (%)*	ÖLÜMÜN YARIŞAN RİSK OLARAK KABUL EDİLDİĞİ, 20 YILDA KÜMÜLATİF MUTLAK PROGRESYON RİSKİ (%)†
Düşük risk: • Serum M protein <1,5g/dL, • IgG alttipi, • Normal serbest hafif zincir oranı (0.26-1.65)	1	5	2
Düşük-orta risk: 1 risk faktörü varsa	5,4	21	10
Orta-yüksek risk: 2 risk faktörü varsa	10,1	37	18
Yüksek risk: 3 risk faktörü de varsa	20,8	58	27

* Bu sütundaki hesaplamalar; bu süre boyunca hastaların diğer nedenlere bağlı ölmediklerinin farzedildiği progresyon riskini temsil etmektedir.

† Bu sütundaki hesaplamalar; bu süre boyunca ilişkiz nedenlere bağlı ölümlerin de hesaba katıldığı bir model ile hesaplanan progresyon riskini temsil etmektedir.

Ig = immüoglobulin.

Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM ve ark. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined signi cance (MGUS). Blood. 2005;106:812-817'dan alıntılanmıştır.



ŞEKİL 182-2. Soliter pulmoner nodülü olan hastanın değerlendirilmesi. *Sigara kullanım öyküsü ve akciğer kanseri gelişimine neden olabilecek diğer risk faktörleri olmayan veya çok az olan ve nodülünün büyüklüğü 8 mm ya da daha küçük olan hasta. †Sigara kullanım öyküsü ve akciğer kanseri gelişimine neden olabilecek diğer risk faktörleri olan ve nodül büyüklüğü 8 mm ya da daha fazla olan hasta. BT= bilgisayarlı tomografi; İLA= ince iğne aspirasyonu; PET= pozitron emisyon tomografi.

proteini KHAK'lerin %90'ında eksprese edilmemektedir. KHDAK'de ise Rb normal olarak eksprese edilmektedir ancak Rb fosforile edildiğinde kontrol-süz hücre bölünmesi oluşabilmektedir.

Epigenetik

Epigenetik, DNA sekansında bir değişiklik olmadan, gen ekspresyonundaki değişiklik olarak tanımlanmaktadır ve epigenetik özellikler bir sonraki jenerasyona aktarılabilmektedir. Bu epigenetik modifikasyonlardan birisi olan DNA metilasyonu (Hipometilasyon, DNA metiltransferaz 1 disregulasyonu ve hipermetilasyon) akciğer kanserinde sıklıkla görülmektedir. p16, RARβ, RASSF1A, metilguanin-metiltransferaz (MGMT) ve ölüme ilişkili protein kinaz (DAP-kinaz) KHDAK'de metile olabilen genlerdendir. Bu hipermetilasyon tümör baskılayıcı genlerin çalışmasını engellemekte ve bunun sonucunda kontrolsüz hücre çoğalmasına neden olmaktadır. Tümör baskılayıcı genlerin çalışmasının engellenmiş olması, histolojik olarak normal lenf nodu olan ve rezektabil KHDAK olan hastalarda, artmış nüks riski ile ilişkilidir.

KLİNİK BELİRTİLER

Akcığer kanseri tek bir anormal hücreden veya küçük bir grup anormal hücreden köken almaktadır ve birkaç santimetre çapında makroskopik kitlere dönüşebilmektedir. Akciğer kanserlerinin büyük bir kısmı bronşiyal epitelden köken almaktadır ve karsinom olarak adlandırılmaktadır. Primer karsinom dışı akciğer kanserleri olan karsinoid, pulmoner blastom (Genç hastalarda daha sık görülmektedir.) ve sarkomlara daha nadir olarak rastlanmaktadır. Erken evre akciğer kanserleri genellikle pulmoner nodül olarak ortaya çıkmaktadır. Pulmoner nodül; çapı 3cm'den büyük olmayan, yuvarlak, sınırları belirgin veya belirsiz olabilen opasiteler olarak tanımlanmaktadır. (Soliter pulmoner nodülü olan hastanın değerlendirilmesi için Şekil 182-2'ye bakınız). Anormal akciğer dokusu, histolojik olarak hafif atipi gösteren hücreler ile agresif tümör hücreleri arasında değişkenlik göstermektedir. Atipik adenomatöz hiperplazi, hücreli atipi ile adenokarsinom gelişimi arasındaki süreçte yer alan preinvaziv bir lezyon olarak kabul edilmektedir.

Günümüzde akciğer kanseri tanısı konan hastaların sadece %15'i tanı anında asemptomatiktir. Bu hastalarda tanı genellikle insidental olarak başka sebeplerle (örn. preoperatif görüntüleme) çekilen akciğer filmiyle konmaktadır. Akciğer kanserinden şüphelenildiğinde yapılacak tetkikler, lezyonun malignite riskine veya hastalığın tanı anındaki evresine bağlıdır (Şekil 182-2'ye bakınız). Pulmoner nodüller her ne kadar erken evre akciğer kanserinin bir bulgusu olsa da, sıklıkla aktif veya geçirilmiş bir enfeksiyon kaynaklı olmaktadır. National Lung Screening Trial sonuçlarına göre tespit edilen no-

düllerin %95'i yalnızca pozitiflik göstermektedir ve kanserojen değildir. Hatta akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile tespit edilen pulmoner nodül sayısında artış olmakta iken, akciğer kanseri insidansında artış yoktur⁵.

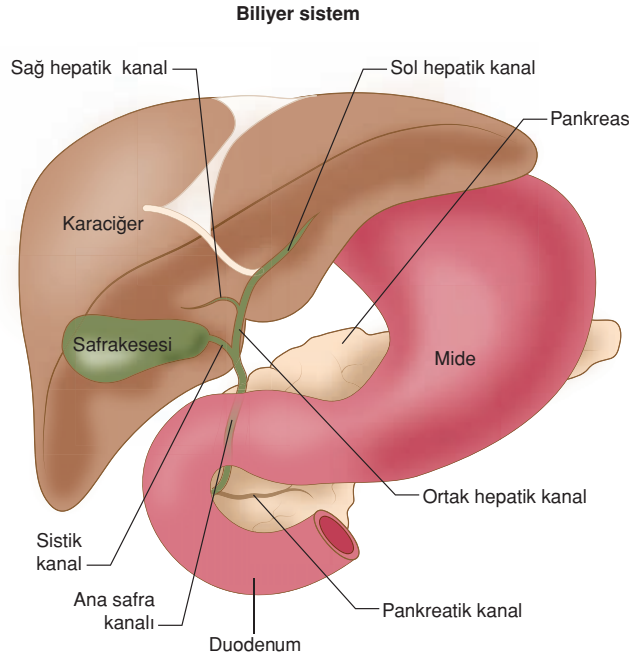
Ancak çoğu hastada aşağıdakilerle bağlı belirti ve bulgular ortaya çıkmaktadır. (1) pulmoner lezyonun kendisine bağlı bulgular (tümörün lokal olarak büyümesi, invazyon, obstrüksiyon); (2) intratorasik bulgular (tümörün bölgesel lenf nodları ve komşu yapılarına yayılması); (3) ekstratorasik bulgular (hastalığın uzak bölgelere yayılması) ve 4) paraneoplastik sendromlar⁶. Öksürük, dispne, ağrı, hemoptizi ve kilo kaybı akciğer kanserinde tanı anında sık görülen semptomlardır. Hastaların yaklaşık %30'unda iştahsızlık, üçte birinde halsizlik, yaklaşık %10-20'sinde ise anemi ve ateş ortaya çıkmaktadır. Hastaların %80'inden fazlasında ise tanı anında akciğer kanseri sebebiyle üç ya da daha fazla belirti ya da bulgu tespit edilmektedir. Akciğer kanseri olan hastaların büyük çoğunluğunda tüttün kullanımı ilişkili diğer amfizem/kronik obstrüktif akciğer hastalığı, iskemik kalp hastalığı gibi kardiyopulmoner hastalıklar mevcuttur. Bu hastalıkların semptomları birbirine benzediğinden, altta yatan malign hastalığın tanısında gecikmeler olmaktadır. Tümörün lokal invazyonu veya metastazlar baş ağrısı, kemik ağrısı, hava yolu obstrüksiyonu, öksürük ve hemoptizi gibi semptomlara neden olabilmektedir. Uygunsuz antiüretik hormon sendromu (Bölüm 108), Hiperkalsemi (Bölüm 232), pulmoner hipertrofik osteoartropati (Bölüm 259 ve Şekil 259-1), Eaton-Lambert miyastenik sendromu (Bölüm 394) ve Cushing sendromu (Bölüm 169 ve 214) akciğer kanseri ilişkili paraneoplastik sendromlardır. Hiperkalsemi gelişimi sıklıkla skuamöz hücreli histoloji ile ilişki iken, uygunsuz antiüretik hormon sendromu, Eaton-Lambert miyastenik sendromu ve Cushing sendromu genellikle KHAK'de görülmektedir.

TANI

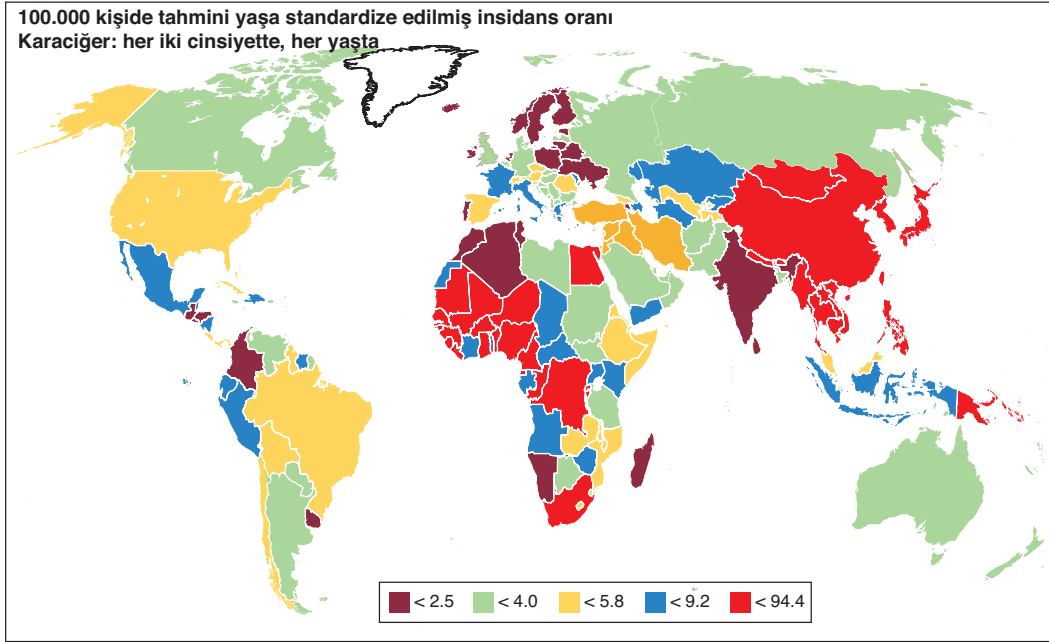
BT'nin icadıyla beraber, tahmin edilebileceği üzere akciğer kanseri hastalarının büyük bir kısmına semptomlar başlamadan önce tanı koyulabilmektedir. Klinik veya radyolojik bulguları akciğer kanseri düşündüren hastalarda, primer hastalığın lokalizasyonunu, mediastinal lenf nodlarının durumunu ve tümörün diğer anatomik bölgelere yayılımını değerlendirmek amacıyla abdomen ve göğüs BT görüntülemeleri yapılmalıdır. Gen ekspresyon profilinin çalışılması bronkoskopik biyopsinin akciğer kanserini tespit etmedeki tanılal gücünü arttırmaktadır⁷.

Tanısal Yöntemler

Akcığer kanserlerinde tanının doğru karakterize edilmesi çok önemlidir. Primer akciğer kanserlerinde mediastinal lenf nodunun varlığı veya yokluğu



ŞEKİL 186-1. Karaciğer ve safra yollarının anatomisi. Hepatoselüler karsinom, karaciğer parankiminden kaynaklanır; kolanjiokarsinomlar, karaciğer içindeki (intrahepatik veya periferik) veya dışındaki (ekstrahepatik) biliyer duktal epitelden kaynaklanır. Sağ ve sol safra kanalının hepatik hilusta birleşmesinden kaynaklanan tümörlere hiler kolanjiokarsinom veya Klatskin tümörleri denir.



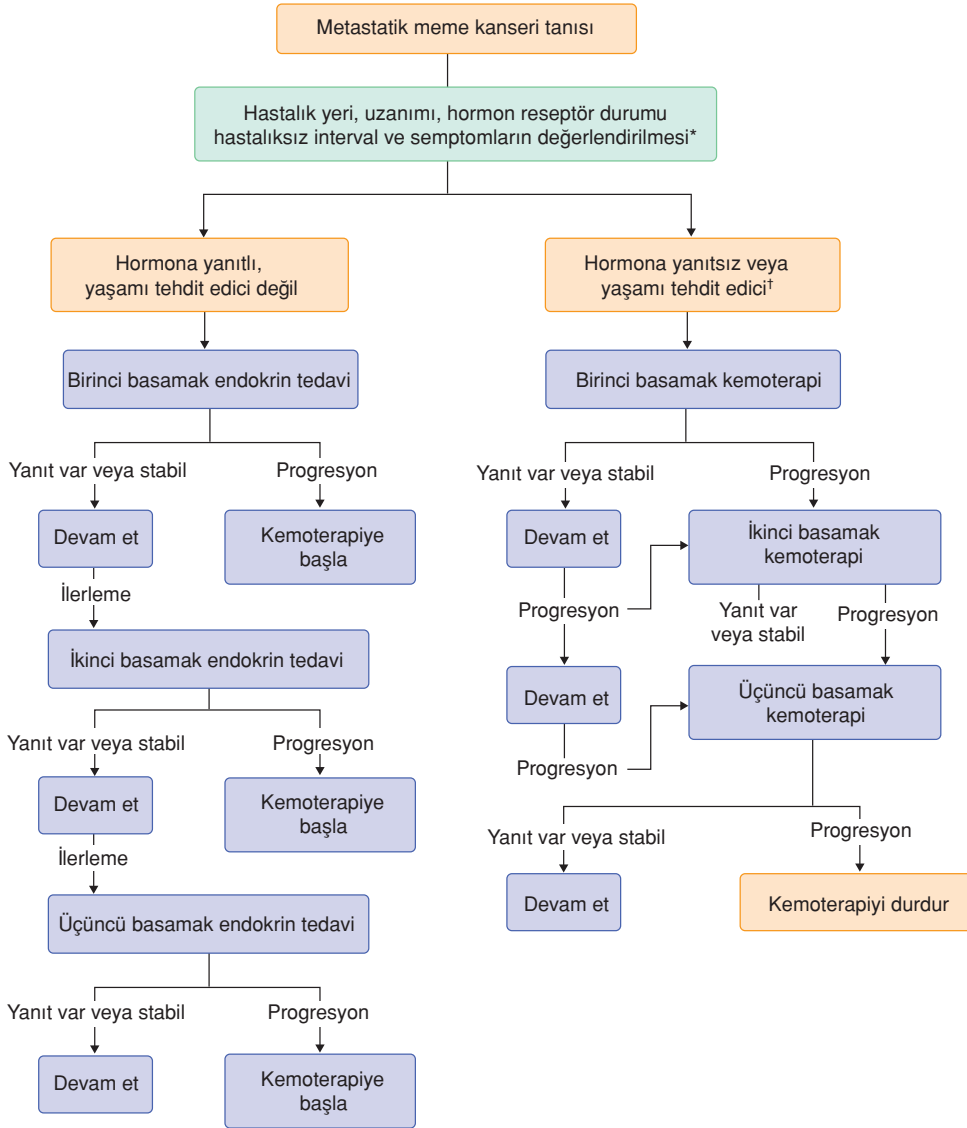
ŞEKİL 186-2. Karaciğer karsinomunun küresel insidansı. Karaciğer karsinomu insidansı, daha az gelişmiş bölgelerde, özellikle Doğu ve Güneydoğu Asya ile Orta ve Batı Afrika'da en yüksektir.

alkol, aşırı demir yüklenmesi veya aflatoksin maruziyeti gibi) tarafından tetiklenen çok aşamalı bir süreç olduğu düşünülmektedir. Daha sonra inflamasyon, nekroz, rejenerasyon, hücre döngüsü ve proliferasyon, genetik hasarın ve somatik (edinilmiş) mutasyonların ilerleyici birikimi ile sonuçlanmaktadır.¹⁰ Onkogenlerin aktivasyonu veya tümör supresör genlerin inaktivasyonu, displazi ve ardından karsinom ortaya çıkarabilir. Kanser Genom Atlası'nın bir parçası olarak 363 HCC vakasından oluşan bir kohortun analizinde, vakaların yaklaşık %44'ünde telomeras revers transkriptazı kodlayan TERT geninin aktivasyonu ile sonuçlanan promotör mutasyonlarının olduğunu tespit edildi; ayrıca vakaların %31'inde tümör supresör TP53'ün inaktivasyonu, vakaların %27'sinde ise onkogen β -katenin (CTNNB1) geni-

nin aktive olduğu görüldü. Wnt'de değişiklikler, hücre siklusu ve kromatin remodeling tanımlandı.

Safra Yolu Karsinomları

Kolanjiokarsinomlar, biliyer epitel hücreleri veya hepatik progenitor hücreler dahil olmak üzere karaciğerdeki çok sayıda farklı hücre tipinden kaynaklanabilen ve genellikle karsinom ilişkili fibroblastları içeren yoğun bir stroma ile çevrili olan, histolojik olarak çeşitli bir epitel karsinomu grubudur (bkz. Şekil 186-3C). Kolanjiokarsinomlar, büyüme faktörlerini ve proliferatif yanıtı aktive eden inflamasyon ve kolestaz ile ilişkilidir. Notch1 ve AKT'nin aşırı ekspresyonu, hepatositlerin intrahepatik kolanjiokarsinomun kolanjiosit



ŞEKİL 188-1. Evre IV meme kanseri sistemik tedavi algoritması. *Kemik tutulumu varsa bifosfonat veya denosumab kullanımı düşünülmelidir. †Tümör HER2 eksprese ediyorsa, anti-HER2 tedavisinin entegrasyonu düşünülmelidir.

uygulamaya giren ilk ajan, transmembran HER2/neu proteinine karşı aktif bir monoklonal antikor olan trastuzumab (Herceptin)'dir. HER2'yi aşırı eksprese eden metastatik meme kanserli kadınlara trastuzumab monoterapisinin uygulanması, kadınların yaklaşık %30'unda kısmi veya tam tümör regresyonunu sağlamıştır. Yeni teşhis edilmiş HER2 aşırı eksprese eden metastatik meme kanseri olan kadınlarda paklitaksel ile eşzamanlı trastuzumab, tek başına paklitaksel ile karşılaştırıldığında yanıt oranını, yanıt süresini ve sağkalımı arttırmıştır. Trastuzumab ve doksorubisinin aynı anda uygulanmasıyla da benzer sonuçlar görülmüş, ancak bu kombinasyonun %20 oranında bir konjestif kalp yetmezliği gelişimine neden olduğu görülmüştür. Bu beklenmedik bulgu, klinik uygulamaya girerken yeni biyolojik ajanların dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerektiğini göstermiştir. Trastuzumabın dozu ve sıklığı araştırılmış, üç haftada bir uygulanmanın hem etkin hem de hastalarda daha az rahatsızlığa neden olduğu görülmüştür Amerika Birleşik Devletleri'nde ileri meme kanseri tedavisi için birkaç başka anti-HER2 ajanı mevcuttur. Bu ajanlar, oral küçük molekül inhibitör lapatinib, CDK4/6 inhibitörü palbociclib¹⁷, HER dimerizasyonunu inhibe eden monoklonal antikor pertuzumab ve trastuzumab için sitotoksik bir konjugat olan trastuzumab emtansindir.^{18,19} Bu ajanların metastatik meme kanseri tedavisinde nasıl kombine edileceği veya sıralanacağı birkaç klinik çalışmada araştırılmıştır. Bunlardan birinde, erken evre operabil²⁰ veya metastatik HER2 pozitif meme kanserinde pertuzumabın trastuzumab ve dosetaksel eklemlenmesinin medyan genel sağkalımı 41 aydan 56,5 aya kadar anlamlı bir şekilde iyileştirdiği gösterilmiştir.²¹ Ek olarak, bu ajanlar neoadjuvan ve adjuvan tedavide kullanılmakta veya test edilmektedir.

Tümör anjiyogenezini bloke etme stratejileri de araştırılmıştır. Bu tür bir ajan, vasküler endotelial büyüme faktörünü hedefleyen monoklonal bir antikor olan bevacizumab'dır. Bu ajanın, metastatik meme kanserinde monoterapi olarak sadece orta derece bir etkinliği vardır. Yeni tanı evre IV meme kanseri olan kadınlarda, taksan bazlı kemoterapiye bevacizumabın eklenmesinin, sağkalım üzerinde büyük bir etkisi olmaksızın progresyonsuz sağkalım üzerine minimal bir katkı sağladığı gösterilmiştir. İki neoadjuvan çalışma, bevacizumabın kemoterapi ile birlikte kullanımının cerrahi numunede patolojik tam yanıt oranını tek başına kemoterapiye kıyasla artırabileceğini öne sürmüş olsa da, adjuvan ortamda kullanımına ilişkin denemeler şimdiye kadar olumsuzdur.

Pek çok farklı hedefe yönelik ilaç da geliştirilmektedir. Son zamanlarda ilgi çekenlerden biri, poli-ADP-riboz polimeraz (PARP) inhibitörleridir.¹⁷ DNA onarımının bu küçük molekülü inhibitörleri, erken çalışmalarda BRCA mutan meme kanseri olan kadınlarda özel aktivite göstermektedir; bunlardan ikisi, olaparib²² ve talzoparib²³, germline BRCA1 - mutan veya BRCA2- mutan ileri evre meme kanseri olan kadınlarda kullanım için artık onaylanmıştır.

Destekleyici Bakım Kemik Sağlığı

Semptomların hafifletilmesi ve metastatik hastalığın komplikasyonlarının önlenmesi, ilerlemiş meme kanseri tedavisinin birincil hedefleri olduğundan, destekleyici bakıma özen gösterilmesi hayati önem taşır. Kemik, meme kanserinde en sık metastaz bölgesidir ve kemik hastalığı önemli bir morbidite

şiddetli primer artışlar hemen hemen her zaman önemli bir genetik bozukluk zemininde gelişir. Bununla birlikte, 1000 mg/dL'den yüksek trigliserit, LDL-K veya non-HDL-K'ün primer artışı tedavi yaklaşımlarına yol gösterir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde, LDL-K'si 190 mg/dL'den yüksek olan bireylerin yaşam boyu ASCVD riski beş kat, ailesel hiperkolesterolemi (FH) olanlar ise yaşam boyu ASCVD riski 20 kat daha fazladır. FH hastalarını tespitine yönelik çalışmaları daha erken dönemde yapıldığı ve erken tedavi edildiği Hollanda'da, statin alan FH hastaları, FH olmayan

popülasyona benzer bir ASCVD riskine sahiptir. Bu nedenle, primer LDL-K yüksekliği 190 mg/dL'den yüksek olan ve 20 yaşından büyük tüm hastalar, bir kontrendikasyon yoksa yüksek yoğunluklu statin tedavisi almalıdır.

Ailesel Hiperkolesterolemi

EPİDEMİYOLOJİ

Ailesel Hiperkolesterolemi, dünya popülasyonun yaklaşık olarak her 250 kişiden 1'ini etkileyen en yaygın genetik bozukluktur. FH, Aşkenaz Yahudileri, bazı Lübnanlı gruplar ve Fransız Kanadalılar gibi bazı popülasyonlarda daha yaygın olabilir. Homozigot FH veya bileşik heterozigot FH, yaklaşık 500000 erişkinden 1'inde mevcuttur.

PATOBYOLOJİ

Heterozigot FH, 190 mg/dL'den yüksek LDL-C seviyeleri ve ailede şiddetli LDL-C yükselmeleri veya erken kardiyovasküler hastalık ve/veya genetik bir FH mutasyonu öyküsü ile karakterize edilir.⁷ Genetik testler Avrupa ülkelerinde daha yaygındır. Heterozigot FH'lilerin yaklaşık %60 ila 75'i monogenetik otozomal dominant mutasyona sahiptir ve geri kalanı poligenik bir bozukluğa sahiptir. En yaygın FH mutasyonları, LDL reseptöründe fonksiyon kaybına neden olur. Yaygın olmayan PCSK9'da daha hızlı LDL reseptör bozulması ile sonuçlanan fonksiyon kazancı mutasyonları ve apo B LDL reseptör bağlanma bölgesini değiştiren mutasyonlardır.

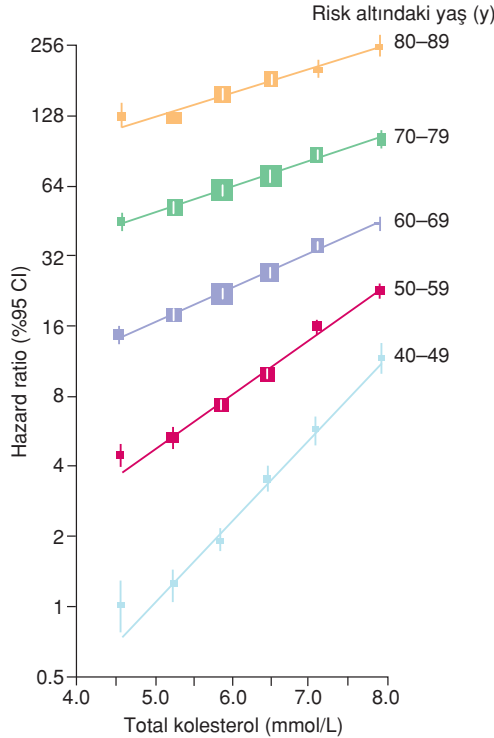
KLİNİK BELİRTİLER

Heterozigot FH'li erkek ve kadınlar, ASCVD ve genetik bozuklukları nedeniyle yaşam boyu 20 kat daha yüksek ölüm riskine sahiptir. FH, erkeklerde 30'lu ve 40'lı yaşlarda ve kadınlarda 40'lı ve 50'li yaşlarda erken aterosklerotik koroner kalp hastalığının yaygın bir nedenidir. İlk klinik prezentasyonu, genç erişkinlerde genellikle ani ölümdür ve tedavi ile önleme fırsatı bırakmayabilir. Klinik ASCVD, FH'li sigara içimiyle belirgin şekilde artmıştır ve 20'li ve 30'lu yaşlarda ölüm nadir olmayan bir durumdur. Homozigot FH, çocuklukta ASCVD vakalarıyla kendini gösterir.

TEŞHİS

Tarama

Heterozigot FH, erken tedavi edilirse tamamen tersine çevrilebilir bir yaygın vir genetik bozukluk olduğundan, 8 ila 11 yaşları arasında aç veya tok karına lipid paneli ile geniş kapsamlı tarama önerilir. Ailede 190 mg/dL'den yüksek LDL-K öyküsü veya erken başlangıçlı ASCVD varsa (birinci derece akraba 55 yaşından önce veya birinci derece kadın akraba 65 yaşından önce) tarama daha erken yaşta yapılmalıdır. Tüm yetişkinler en geç 20 yaşına kadar taranmalıdır.



ŞEKİL 195-3. Aterosklerotik koroner kalp hastalığı mortalitesi ve total kolesterol düzeyinin yaşa göre ilişkisi. (Prospective Studies Collaboration; Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007;370:1829-1839.)

TABLO 195-1 HİPERLİPİDEMİNİN SEKONLER NEDENLERİ

SEKONDER NEDENLER	YÜKSEK LDL-K VEYA NON-HDL-K	YÜKSEK TRİGLİSERİTLER
Diyet	Doymuş veya trans yağlar, aşırı kilo alımı, anoreksi	Fazla kilo alımı, yüksek yağ alımı, yüksek rafine karbonhidrat alımı, aşırı alkol alımı, yüksek rafine karbonhidratlarda çok düşük yağlı diyetler
İlaçlar	Glukokortikoidler , siklosporin antikonvülsanlar, oral kontraseptifler, anabolik steroidler, diüretikler, sirolimus, amiodaron	Glukokortikoidler , oral östrojenler, anabolik steroidler, safra aside sekestranları, aktif retroviral tedavi retinoidik asit (isotretinoin), sirolimus takrolimus, raloksifen, tamoksifen, β-blokerler (karvedilol değil), tiazidler, siklopsikfosamid, L asparaginazotikler, ikinci nesil (klozapin ve olanzapin)
Hastalıklar	Biliyer obstrüksiyon, nefrotik sendrom, monoklonal gamopati	Proteinüri , nefrotik sendrom, kronik böbrek yetmezliği, glomerülonefrit, Cushing sendromu, HIV, lipodistrofi, monoklonal gammopati, sistemik lupus eritematozus, otoimmün kilomikronemi, kronik idiyopatik ürtiker
Metabolizma bozuklukları	Obezite , hipotiroidizm, gebelik*	Dişabet (kötü kontrollü) , obezite , lipodistrofi, hipotiroidizm, gebelik*, polikistik over sendromu

*Kolesterol ve trigliseritler hamilelik boyunca aşamalı olarak yükselir.

Sekonder hiperlipideminin yaygın nedenleri (en yaygın nedenler kalın harflerle yazılmıştır; önde gelen nedenlerin altı çizilmiştir).

Hiperlipideminin sekonder nedenleri aşağıdaki hastalarda değerlendirilmelidir:

- Yeni tanımlanmış LDL-C ≥ 160 mg/dL or non-HDL-C ≥ 190 mg/dL
- Yeni tanımlanmamış trigliseritler ≥ 500 mg/dL
- Yaşam tarzına ve ilaç tedavisine bağlı kalınmasına rağmen kötüleşen LDL-K, non-HDL-K olmayan veya trigliserit seviyeleri

Başlangıç laboratuvar testleri şunları içermelidir:

- Açlık glukozu veya hemoglobin A1C (HbA1C)
- Tiroid uyarıcı hormon (TSH)
- Alkalen fosfataz, bilirubin ve alanin aminotransferaz (ALT)
- Kreatinin/ glomerüler filtrasyon hızı (GFR)
- İdrar albümini

Ek testler şunları içerir:

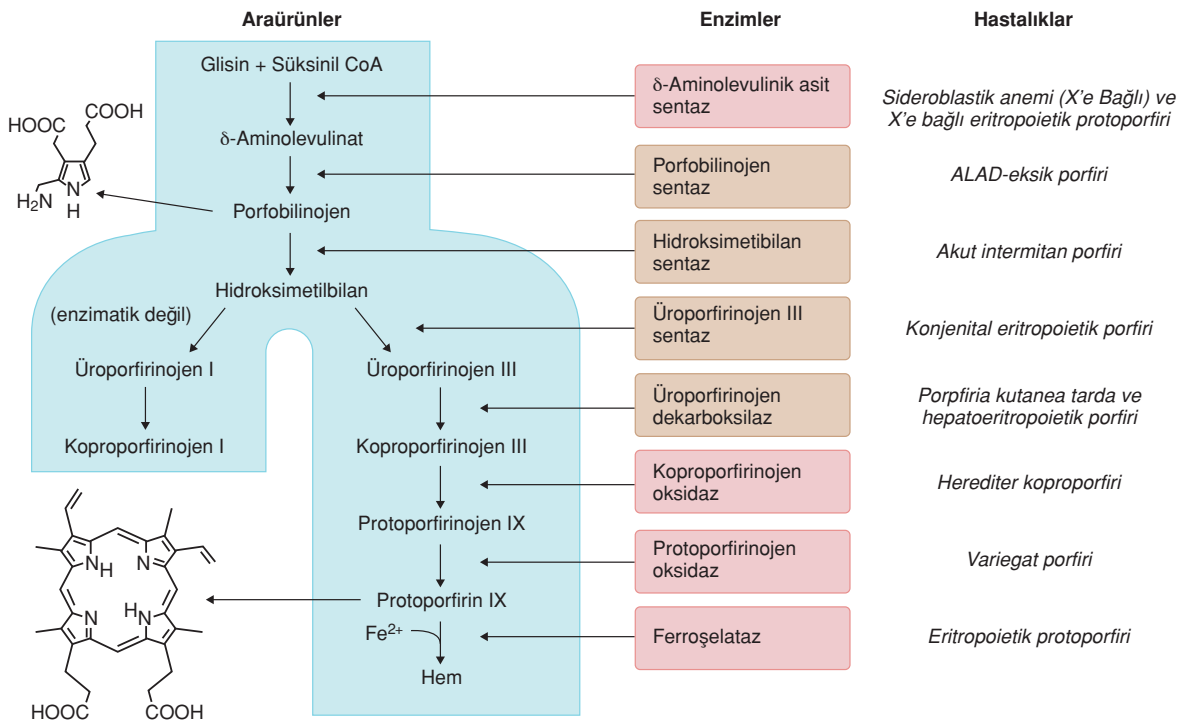
- Totalprotein
- Doğurganlık çağındaki kadınlar- insan beta koryonikgonadotropin (β hCG)

Yazarın izniyle kullanılmıştır: Robinson JG. *Klinik Lipid Yönetimi*. West Islip, NY: Professional Communications Inc; 2015.

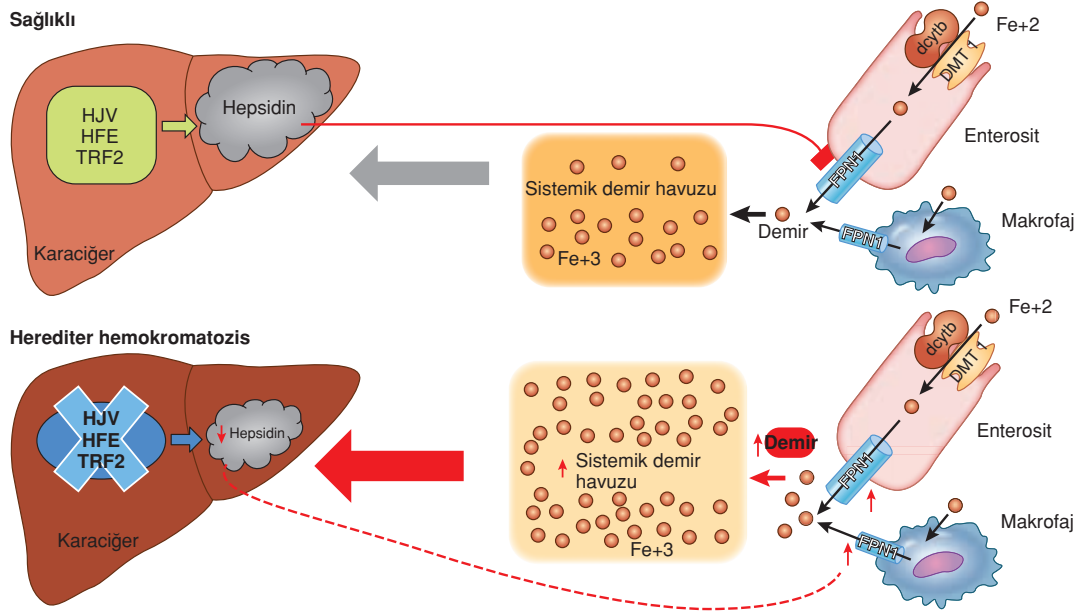
TABLO 199-1 PORFİRİLERİN GENEL ÖZELLİKLERİ

PORFİRİ	ENZİM	TEMEL KLİNİK ÖZELLİKLER VE UZUN SÜRELİ KOMPLİKASYONLAR	KALITIM
AKUT PORFİRİLER			
Daha Yaygın			
Akut intermitan porfiri (AIP)	Hidroksimetilbilan sentaz (HMBS)	Akut ataklar Hipertansiyon Kronik böbrek hastalığı Hepatoselüler karsinom	Otozomal dominant
Porfiri Varieata (PV)	Protoporfirinojen oksidaz (PPOX)	Vezikülo-eroziv cilt hastalığı Akut ataklar Hepatoselüler karsinoma	Otozomal dominant
Daha Az Yaygın			
Hereditör koproporfiri (HKP)	Koproporfirinojen oksidaz (CPOX)	Vezikülo-eroziv cilt hastalığı Akut ataklar	Otozomal dominant
Nadir			
ALA dehidratat porfiri (ALADP)	Porfobilinojen sentaz (PBGS)	Akut ataklar nöropati	Otozomal resesif
AKUT OLMAYAN PORFİRİLER			
Daha Yaygın			
Porfiri kutanea tarda (PKT)	Üroporfirinojen dekarboksilaz (UROD)	Vezikülo-eroziv cilt hastalığı Demir yüklenmesi, alkolik karaciğer hastalığı, hepatit C, HIV enfeksiyonu, böbrek yetmezliği ve diğer bozukluklar	Edinilmiş, bazen kalıtsal bir mutasyonun arka planında
*Eritropoietik protoporfiri (EPP)	Feröşelataz (FECH)	Ani ışığa duyarlılık Kolelitiazis, karaciğer hastalığı	Otozomal resesif; sıklıkla feröşelataz genindeki ortak bir polimorfizm ile birlikte
*X'e bağlı protoporfiri (XBP)	5-Aminolevulinat sentaz (ALAS)	Ani ışığa duyarlılık Kolelitiazis, karaciğer hastalığı	X'e bağlı
Nadir			
*Konjenital eritropoietik porfiri	Üroporfirinojen III sentaz (UROS)	Vezikülo-eroziv cilt hastalığı Şiddetli fotomutilasyon	Otozomal resesif

*Eritropoietik porfirinin üç formu. Geri kalanlar hepatik porfiriler olarak sınıflandırılır. GATA1 mutasyonları ile ilişkili olarak ortaya çıkan fenotipik KEP'in ve CLPX mutasyonları ile EPP'nin nadir örnekleri yakın zamanda tanımlanmıştır ve daha ileri araştırma ve açıklama gerektirmektedir.



ŞEKİL 199-1. Hem biyosentez yolağı. Hem; çok sayıda porfiri prekürsörleri ve porfirin ara metabolitlerinin şeklin solundaki enzimlerin katalizlediği bir dizi tepkime sonucunda oluşur. Anormal enzim fonksiyonu sonucu oluşan porfiri türü şeklin sağında gösterilmiştir.



ŞEKİL 201-1. Sağlıklı bireylerde ve hereditör hemokromatozisli bireylerde demir homeostazının düzenlenmesi. Hem olmayan demir, enterositlerin apikal yüzeyinde bulunan duodenal sitokrom b (Dcytb) tarafından ferrik (Fe^{3+}) demirden ferröz (Fe^{2+}) demire indirgenir. Fe^{2+} , iki değerlikli (divalent) metalik taşıyıcı 1 (DMT1) aracılığıyla hücrelere alınır. Sağlıklı bireylerde, plazma transferrin saturasyonu, HFE, TFR2 ve HJV ile indüklenen bir sinyal yolu aracılığıyla karaciğer hepsidin ekspresyonunu kontrol eder. Hepsidin kana salgılanır ve burada enterositlerdeki ve makrofajlardaki ferroportine (FPN) bağlanarak FPN'nin hücre içine alınması ve degradasyonunu indükler, bağırsaktan demir emilimini azaltır ve plazma transferrin saturasyonunu korumak için makrofajlar tarafından geri dönüşümünü sağlar. HFE, HJV veya TFR2 mutasyonu olan bireylerde hepsidin sentezi bozulur, kandaki hepsidin düzeyleri düşer, bu da artan FPN seviyelerine/aktivitesine ve bağırsak hücreleri ve makrofajlardan demir salınımının artmasına, plazma transferrin saturasyonunun yükselmesine ve karaciğer ve diğer dokularda demir birikiminin artmasına neden olur.

Fenotipik hemokromatozisi olan beyaz kökenli hastaların yaklaşık %85 ila 90'ında HFE geninde homozigot C282Y mutasyonu mevcuttur. Son yıllarda, demir biyolojisi ve patobiyolojisinin daha iyi anlaşılması, hemokromatozisin diğer genetik formlarının tanımlanmasına yol açmıştır.^{8,9} Bu diğer formlar nadirdir ancak farklı klinik prezentasyonları sayesinde tanınabilirler.

Yeni *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) hereditör hemokromatozis sınıflandırmasına göre artık klasik (HFE hemokromatozis) tip 1 olarak tanımlanmaktadır. Diğer kalıtsal hemokromatozis türleri tip 2'den 4'e kadar sınıflandırılmaktadır. Juvenil hemokromatozis, yaşamın ikinci ila üçüncü on yılında ciddi demir yüklenmesi bulguları ile ortaya çıkan ciddi bir hemokromatozis tipi olup tip 2A ve 2B'den oluşur. Tip 2A hemojuvelin proteinini kodlayan ve 1. kromozomda yer alan hemojuvelin (HJV) geninde meydana gelen bir mutasyondan kaynaklanır. Tip 2B hepsidini kodlayan hepatik antimikrobial protein (HAMP) genindeki bir mutasyondan kaynaklanmaktadır. Tip 3, kromozom 7'nin uzun kolunda yer alan transferrin reseptörü 2 (TFR2) genindeki bir mutasyondan kaynaklanır; TFR2, TFR1'e benzerdir ancak ağırlıklı olarak karaciğerde eksprese edilir ve demir homeostazında görev aldığı yakın geçmişte anlaşılmıştır. Tip 4 genellikle ferroportin proteinini kodlayan ve 2. kromozomda yer alan ferroportin (SLC40A1) genindeki nadir bir otozomal dominant mutasyon ile ilişkilidir. Tip 4'e ayrıca 'ferroportin hastalığı' da denir çünkü klinik, biyokimyasal ve histolojik özellikleri bakımından diğer kalıtsal hemokromatozis formlarından oldukça farklıdır.

KLİNİK BULGULAR

Hereditör hemokromatozisin klinik özelliklerine ilişkin anlayışımız, büyük ölçüde orijinal "bronz diyabet" betimlemesinden evrilmiştir. Bu bozukluk, HFE geninin tanımlanmasından önceki dönemlerde demir yüklenmesi fenotipik özellikleri ile ve nadiren de bir probandin kardeşlerinde HLA A ve B haplotiplendirilmesi ile tanınmaktaydı. Daha sonra, hereditör hemokromatozis fenotipini taşıyan beyaz hastaların çoğunda homozigot C282Y mutasyonunun mevcut olduğu anlaşıldı. HFE mutasyonları taşıyan birçok hastada, heterozigot veya homozigot fark etmeksizin, demir yüklenmesinin klinik fenotipinin (Tablo 201-2 ve 201-3) ve hatta biyokimyasal kanıtlarının (serum transferrin-demir saturasyonu, ferritin düzeylerinde artış) meydana gelmediği artık bilinmektedir. Bu durum HFE genindeki C282Y ve H63D mutasyonlarının düşük penetrasyonlu olduğuna işaret etmektedir.¹⁰ C282Y mutasyonu için homozigot olan erişkin kadınların yaklaşık %50'sinin,

TABLO 201-2

HEREDİTER HEMOKROMATOZİS OLAN HASTALARDAKİ SEMPTOMLAR

ASEMPTOMATİK

Rutin taramalarda anormal serum demir parametreleri
Anormal karaciğer testleri
Aile taraması sırasında saptanan
Populasyon taraması sırasında saptanan

NON-SPEŞİFİK SİSTEMİK SEMPTOMLAR

Halsizlik
Yorgunluk
Letarji
Apati
Kilo kaybı

SPEŞİFİK, ORGAN İLİŞKİLİ SEMPTOMLAR

Karın ağrısı (hepatomegali)
Artralji (artrit)
Diabetes mellitus semptomları (pankreas)
Amenore (siroz)
Libido kaybı, impotans (hipofiz, siroz)
Konjestif kalp yetmezliği semptomları (kalp)
Aritmiler (kalp)

Bruce R. Bacon'dan alınmıştır. Bölüm 212. Demir yüklenmesi (hemokromatozis). *Goldman-Cecil Medicine*. 25. ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.

erkeklerin ise %25'inin normal serum ferritin seviyelerine sahip oldukları ve hiçbir zaman flebotomi tedavisine ihtiyaç duymayacakları öngörülmektedir.¹¹ Ferritin düzeyleri hafifçe artmış olan homozigotlarda bile demir yüklenmesi klinik bulgu verecek bir düzeye ilerlemeyebilir. Bu bilgilere dayanarak, hereditör hemokromatozis aşağıdaki üç klinik evreye ayrılabilir:

- Evre 1: Demir depolarında artış olduğuna işaret eden bir kanıt olmaksızın hereditör hemokromatozise genetik yatkınlık (normal serum demir bulguları)
- Evre 2: Organ hasarı olmaksızın demir yüklenmesinin bazı fenotipik özelliklerinin geliştiği hereditör hemokromatozis için genetik yatkınlık
- Evre 3: Doku veya organ hasarı ile birlikte demir yüklenmesine dair kanıtların eşlik ettiği hereditör hemokromatozis için genetik yatkınlık

Büyüme Hormonu Fazlalığı: Akromegali ve Gigantizm

Akromegali, hipofiz somatotroplarının proliferasyonu ve aşırı büyüme hormonu salgılanmasından kaynaklanan, aşırı büyümenin ve metabolik bozuklukların olduğu bir hastalıktır. Tedavisiz bırakılırsa, akral büyüme ve yüz şekil bozukluğu, kalp hastalığı, kanser, diyabeti de içeren metabolik anormallikler ve artan ölüm oranıyla sonuçlanır.

PATOBİYOLOJİ

Büyüme hormonu normal sentez ve salınımının çok sayıda kontrol düzeyi vardır. Hipotalamik faktör, somatotropin salınımını-inhibe edici faktör, büyüme hormonu salınımını inhibe ederken, büyüme hormonu salıcı hormon (GHRH) hem sentezini hem de salınımını uyarır. Diğer büyüme hormonu sekretagogları, örneğin gastrointestinal sistemdeki ghrelin gibi, hipotalamus-taki stimüle edici büyüme hormonu reseptörlerine doğrudan bağlanır ve büyüme hormonu salınımını sağlar. Ayrıca, büyüme hormonunun etkisine, hipotalamus ve hipofiz bezinde somatotropin salınımını inhibe edici faktörü uyarak büyüme hormonu sentezini inhibe eden hepatik IGF-I aracılık eder. Dolayısıyla akromegali; aşırı ve kontrolsüz miktarlarda büyüme hormonu üreten hipofiz adenomlarına, ektoptik büyüme hormonu üreten adacık hücre tümörlerine (Bölüm 217) veya lenfomalara (Bölüm 176 ve 177) veya ektoptik büyüme hormon salıcı hormon üreten bronşiyal karsinoid tümörlere (Bölüm 182), akciğerin küçük hücreli kanserlerine (Bölüm 182), medüller tiroid kanserlerine (Bölüm 213) veya feokromositomalara (Bölüm 215) bağlı olabilir.

KLİNİK BULGULAR

Büyüme hormonu fazla olan hastalarla ilk karşılaştığında, büyük, hamur gibi saran ve kaba bir el ile tokalaşırken, sert, rezonanslı bir "Merhaba Doktor" sesi akromegalinin ilk ipuçları olabilir. Büyüme hormonu hipersekresyonu ile ilişkili semptomlar sıklıkla sinsi bir başlangıçtan sonra genellikle 10

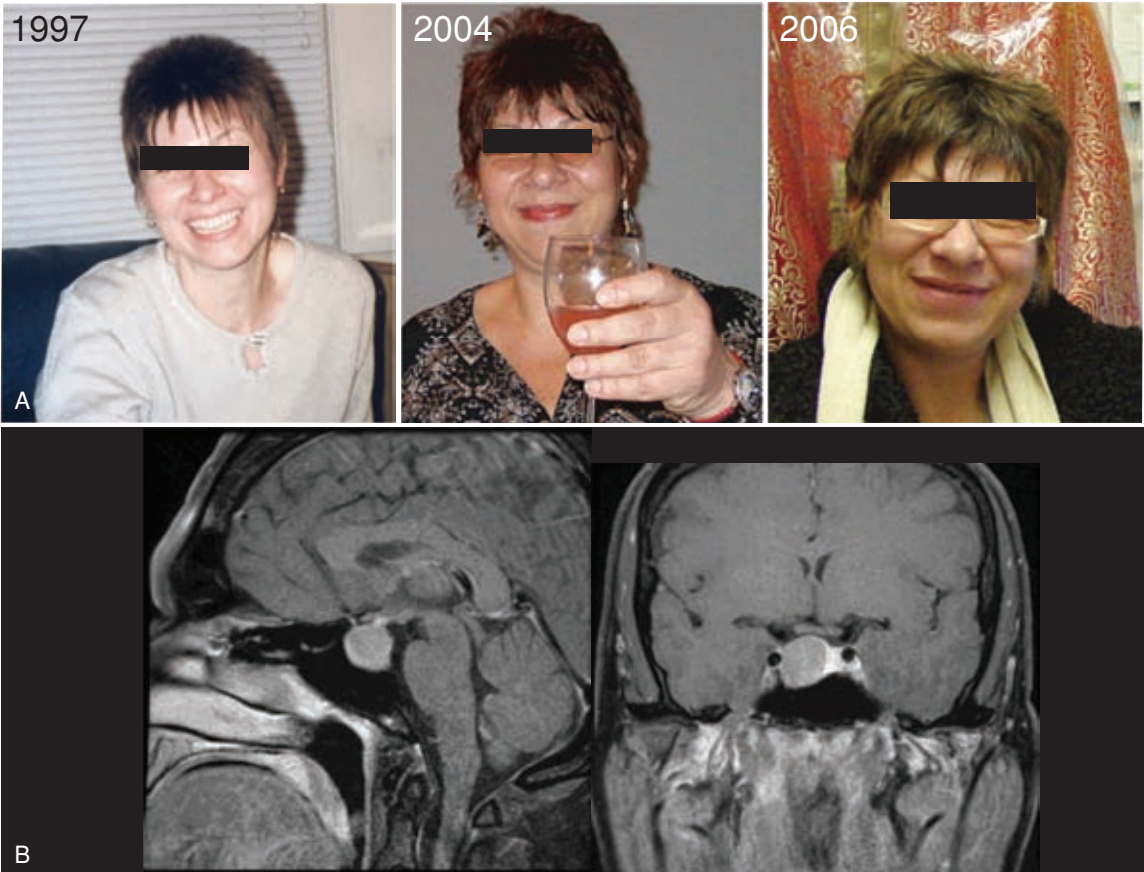
yıl veya daha uzun bir süre fark edilmez. Klasik kaba yüz özellikleri genellikle hemen görülmez, ancak geçmişte bakıldığında ve geçmiş fotoğraflara bakıldığında fark edilir (Şekil 211-5). Bu hipofiz tümörleri genellikle semptomların başlangıcından yıllar sonra teşhis edildiği için, saptandıkları zaman genellikle makroadenomdurlar (%75). Baş ağrıları hastalarda %60'a varan oranlarda ilk semptomdur ve %10'u klasik temporal hemianopsi ile başvurmaktadır. Uzun boy, büyüme hormonu fazlalığının ne zaman başladığına bağlı olarak mevcut olabilir, daha uzun boy daha genç başlangıç yaşı ile ilişkilidir.

Etkiler en çok kemik büyümesi ile kemiklerde ve yumuşak dokuda belirgindir, özellikle çıkıntılı bir alt çene, ayrık dişler, maloklüzyon, mandibular overbite ve makroglossi sıklıkla görülür. Farenkste yumuşak dokuların aşırı büyümesi uykulu apnesine neden olabilir. Burun ve yüz kemiklerinin büyümesi frontal çıkıklığa neden olur. Kemiklerin ve yumuşak dokunun aynı şekilde büyümesi hastaların gözlemleyebileceği yüzük, ayakkabı veya şapka boyutlarındaki değişikliklerin de nedenidir. Multipl skin tagler de dahil yumuşak doku büyümesi, genellikle premalign kolon polipleri ve kolon kanseri (Bölüm 184) ile ilişkilidir. İstirahatte hiperhidroz çok yaygındır. Karpal tünel sendromu gibi nöropatiler (Bölüm 392), sinir sıkışmasına sekonder görülebilir.

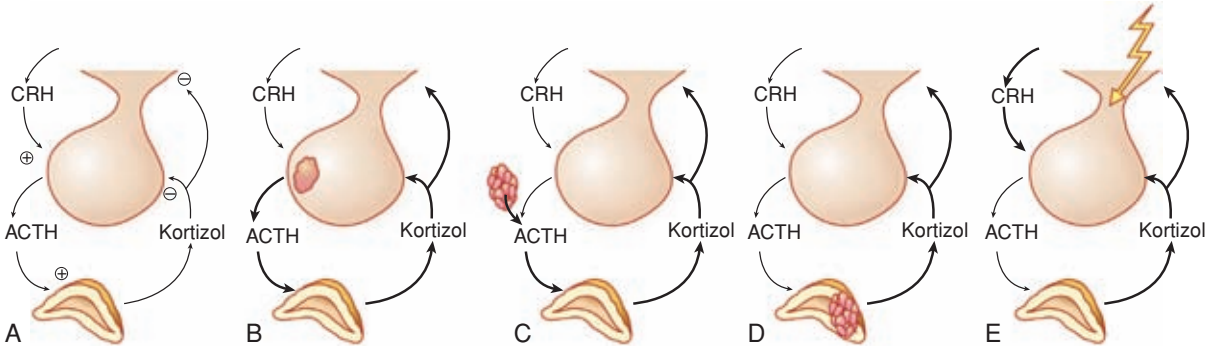
Akromegali, mortalite oranlarını iki ila üç kat artırır, artmış ölüm oranı çoğunlukla kardiyovasküler ve serebrovasküler komplikasyonlara bağlıdır. Bu risk kısmen artmış hipertansiyon (%25 ila 35) ve diabetes mellitus (%10 ila 25) sıklığı ile açıklanabilir. Hastaların çoğunda miyokardiyal hipertrofi gelişir ve bu da sonuç olarak genellikle semptomatik iskemik kalp hastalığı ve kalp yetmezliği ile ilişkilidir. Uykulu apnesi (Bölüm 377) kardiyak disritmiye katkıda bulunabilir. Akromegalinin birçok kozmetik, metabolik, kardiyak, ve diğer sonuçları; neden erken tanı ve uygun tedavinin çok önemli olduğunu vurgular.

TANI

Büyüme hormonu pulsatil bir şekilde ve yüksek amplitüdlere (> 50 ng / mL) salgılandığından, random ölçümler akromegaliyi teşhis etmek veya dışlamak için çok yararlı değildir. Stres, egzersiz ve uyku, serum büyüme hormonunda



ŞEKİL 211-5. Akromegalinin klinik özellikleri. A, Akromegali hastası bir kadının seri fotoğrafları. 9 yıllık bir süre boyunca, yüz özelliklerinde, burun ve dudakların büyümesi ve prognatizm gelişimini içeren bir kabalaşma oluşmuştur. Ayrıca hipertansiyon, artropati ve ellerin genişlemesi görülmüştür. **B,** Hastanın başvuru da hipofiz adenomunun MRG görüntüsü.



ŞEKİL 214-3. Sağlıklı adrenal eksenin fizyolojisi, Cushing sendromu ve psödo-Cushing durumları. **A**, Sağlıklı bireylerde, kortizol üretimi, kortikotropin salgılatıcı hormonu (CRH) artan hipotalamik salınımı ile uyandırılır, bu daha sonra adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgısını uyarmak ve kortikotropin tarafından salınmak için hipofiz sapı boyunca ilerler. Dolayışındaki ACTH, adrenal bezin üretimini ve kortizol salgılanmasını uyandırır. Kortizol daha sonra hem CRH hem de ACTH'yi inhibe etmek için bir negatif feedback mekanizmasında işlev görür. **B**, Cushing hastalığında, bir hipofiz tümörü aşırı miktarda ACTH salgılar, bu da adrenal bezler tarafından kortizol salgısının artmasına neden olur. **C**, Ektopik ACTH sekresyonunda, hipofizer olmayan ACTH salgılayan bir tümör aşırı miktarda ACTH salgılar, bu da adrenal bezler tarafından artan kortizol sekresyonu ile sonuçlanır. **D**, Cushing sendromunun ACTH'den bağımsız adrenal formlarında, adrenal tümör otoonom olarak aşırı miktarda kortizol salgılar. Cushing sendromunun tüm formlarında, aşırı kortizolün negatif feedback etkileri endojen CRH ve ACTH salgılanmasını engeller, böylece dolayışındaki ACTH seviyeleri altta yatan tümörü (seviyeler normal veya artmış) veya bağımsız kortizol üretimini (seviyeler baskılanır) yansıtır. **E**, Psödo Cushing durumlarında, santral stimülasyon CRH sekresyonunu artırır, bu da ACTH'yi ve dolayısıyla kortizol üretimini artırır. Bu ortamda, aşırı kortizolün olumsuz feedback etkileri, endojen CRH ve ACTH salgılanmasını inhibe eder, böylece kortizol seviyeleri, artan bir seviyede de olsa, sonuç olarak kısıtlanır.

Kortizol ve diğer glukokortikoidler, glukokortikoid reseptörü tip 2 ve izoformları aracılığıyla hareket eder. Bu steroid sınıfının etkileri, karbonhidrat kullanımı, lipid ve kalsiyum metabolizması ve bağışıklık ve sinir sistemleri üzerindeki etkileri de dahil olmak üzere çok daha geniştir. Kortizol üretimi öncelikle, kortikotropin salgılatıcı hormona (CRH) yanıt olarak sirkadiyen bir ritimde salgılanan ACTH tarafından düzenlenir, böylece kortizol seviyeleri sabahları en yüksek olur ve gece yarısı civarında en düşük seviyeye düşer. Kortizol, hipofiz (ACTH) ve hipotalamusta (CRH) negatif feedback yoluyla ACTH üretimini koordine eder. Vazopressin salgısı da ACTH salınımının uyarılmasında rol oynar.

ve DHEA-S, adrenal bezin en bol bulunan ürünleridir. Östrojenik ve androjenik etkilerini prohormonlar olarak gösterirler, periferik dokularda östrojenlere ve testosterona dönüştürülürler ve androjen ve östrojen reseptörlerini aktive ederler. DHEA sentezinin bilinen bir düzenleyicisi yoktur, ancak üretimi yaşla birlikte azalmaktadır.

ADRENAL FONKSİYON BOZUKLUKLARI

Adrenal korteksteki bozuklukların çoğu, tek bir sentetik bölgenin (kortizol, aldosteron veya testosteron veya östrojen) ürünlerinin aşırı üretimini veya yetersiz üretimini yansıtır (Şekil 214-3). Konjenital adrenal hiperplaziler bir istisnadır ve hem aşırı üretim hem de yetersiz üretim ile kendini gösterir. Anormal sekresyon, her bozukluğun klinik özelliklerinden anlaşılır ve ilgili hormonların plazma veya idrar seviyeleri ile biyokimyasal tanı testlerinin temelini oluşturan geri bildirim sistemlerindeki artış veya azalışlara yansır.

Glukokortikoid Fazlalığı: Cushing Sendromu

KLİNİK BULGULAR

Cushing sendromu, kortizole aşırı doku maruziyetini yansıtan bir semptom kompleksidir. Cushing sendromunun klasik özellikleri arasında kilo alımı, pletore, hipertansiyon ve stria yer alır (Tablo 214-1). Tüm hastalar tüm özelliklere sahip değildir; özelliklerin sayısı ve şiddeti, kabaca hiperkortizolizmin süresi ve şiddeti ile ilişkilidir. Belirti ve semptomların çoğu spesifik olmadığı için tanı psikiyatrik bozukluklar, polikistik over sendromu, metabolik sendrom, basit obezite, fibromiyalji veya akut hastalık ile karıştırılabilir. Bununla birlikte, kötüleşen hiperkortizolizm hipertansiyon, glukoz intoleransı, enfeksiyonlar, psikiyatrik rahatsızlıklar, bozulmuş biliş ve hiperkoagülelabileti hızlandırabileceğinden, ilişkili morbidite ve mortalitesini önlemek için bu tedavi edilebilir bozukluğu tanımak önemlidir.

Ruh hali ve konnitif fonksiyonlardaki değişiklikler, hiperkortizolizmin önemli belirteçleridir. Bunlar arasında sinirlilik, ağlama ve huzursuzluk; depresyon hali; azalmış libido; insomnia-uykusuzluk hastalığı; endişe; ve azalmış konsantrasyon kabiliyeti ve bozulmuş hafıza mevcuttur.

TANI

Klinik Muayene

Cushing sendromu taramasının, supraklaviküler ve temporal fossalarda anormal yağ dağılımı, proksimal kas zayıflığı, geniş (> 1 cm) mor striae, yeni

TABLO 214-1

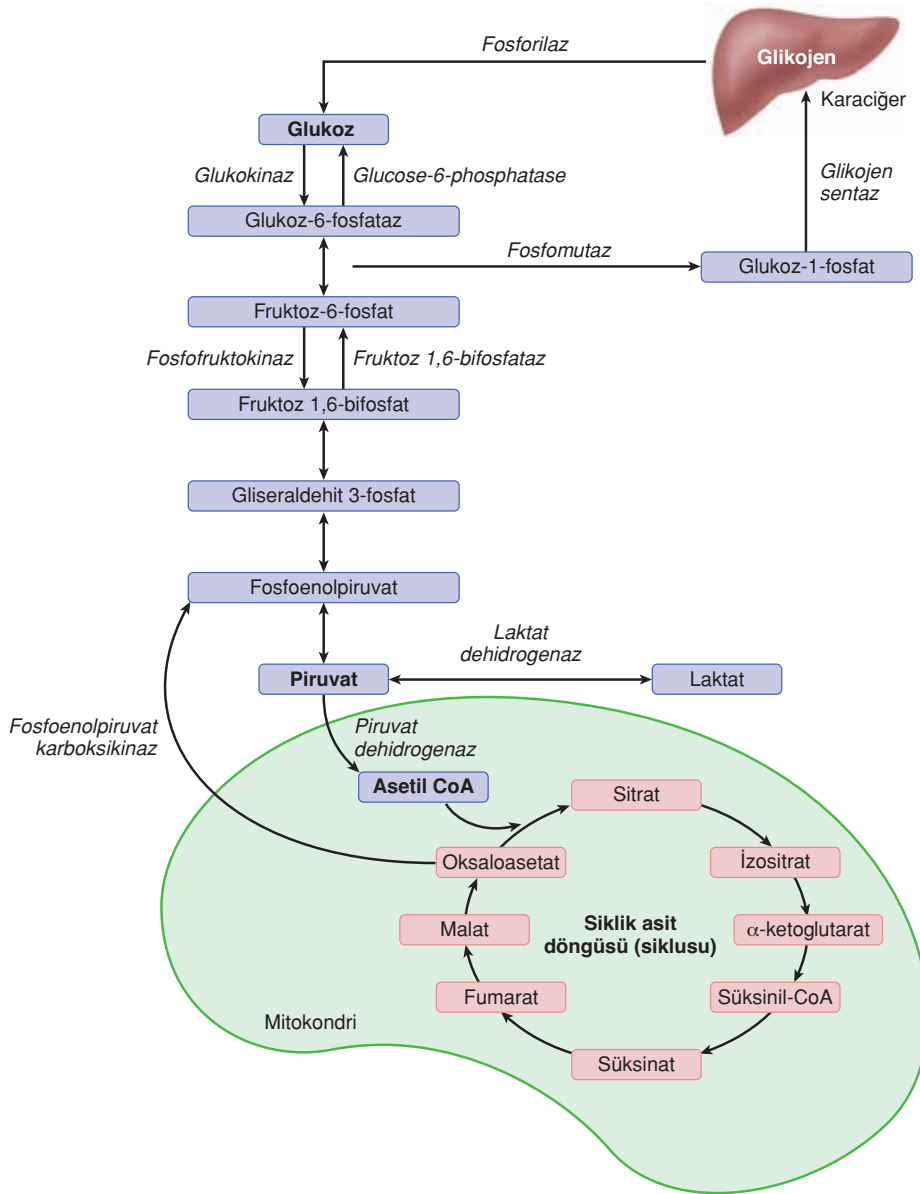
CUSHING SENDROMUNUN KLİNİK BELİRTİLERİ VE BELİRTİLERİNİN SIKLIĞI

İŞARET VEYA BELİRTİ	YÜZDE
Erkeklerde ve kadınlarda libido azalması	100
Obesite veya kilo alma	97
Pletore	94
Yuvarlak yüz	88
Menstrüel değişiklikler	84
Hirsutizm	81
Hipertansiyon	74
Ekimozlar	62
Letarji, depresyon	62
Stria	56
Zayıflık	56
Elektrokardiyografik değişiklikler veya ateroskleroz	55
Dorsal yağ yastığı	54
Ödem	50
Anormal glukoz toleransı	50
Osteopeni veya kırık	50
Baş ağrısı	47
Sırt ağrısı	43
Tekrarlayan enfeksiyonlar	25
Karın ağrısı	21
Akne	21
Kadınlarda saçsızlık	13

gelişen sinirlilik, azalmış biliş ve azalmış kısa süreli hafıza gibi tipik glukokortikoid fazlalığı belirtileri varlığında pozitif olması muhtemeldir³. Test, klinik özellikler zamanla ilerledikçe ve ilgisiz nedenlerle (adrenal insidentalomalar olarak adlandırılan) elde edilen görüntüleme tesadüfen saptanan adrenal kitleleri olan hastalarda endikedir⁴. Örneğin, bir kadının önceden düzenli adetleri varsa, oligomenore gelişmesi daha çok Cushing sendromunu düşündürür. Biliş ve hafızadaki eksiklikleri belirlemek için, ard arda yedi çıkarma ve üç şehrin (veya nesnenin) hatırlanmasını isteme, yararlı başucu stratejileridir.

Laboratuvar Bulguları

Endojen Cushing sendromu taramasından önce eksojen glukokortikoid alımının dışlanması gerekir. Psödo-Cushing durumlarının yokluğunda (daha sonra bakınız), tanıyı koymak için en az iki farklı tarama testi sonucu anormal olmalıdır. Cushing sendromunun ayırıcı tanısına yönelik testler tanı koymak için kullanılmamalıdır. Şekil 214-4, Endokrin Derneği'nin Cushing



ŞEKİL 217-1. Glukoz fizyolojisinde yer alan biyokimyasal yolların şeması.

nallerinden interstisyel sıvıya adrenalin ve norepinefrin salınır. Sonuçta insülin sekresyonunu daha da baskılanır, glukagon sekresyonunu artırır ve kasta periferik glukoz kullanımını azalır ve yağ dokularında lipolizi artırır.

Ek tepkiler arasında, yaklaşık 66 mg/dL (≈ 3.7 mmol/L) plazma glukoz konsantrasyonunun altında meydana gelen ve hipoglisemiye adaptif yanıtın başlatıcıları olan (örneğin, uzun süreli açlık sırasında) GH ve kortizol salgılanması yer alır; glukoz yükseltici eylemler başlangıçta çok daha yavaştır (birkaç saat). Bu hormon tepkileri lipolizi, ketogenezi ve glukoneogenezi uyarır. Glukagon ve epinefrine normal bir hepatik yanıtı için uygun miktarlarda kortizol ve GH gereklidir. Sağlıklı bireylerde bu sistem, hipogliseminin nadiren yaşanmasını ve yalnızca uzun açlık veya ultra dayanıklılık sporları sırasında ortaya çıkmasını sağlar. Karşıt- düzenleyici sekresyon veya eylemlerini engelleyen ilaçlar veya hastalıklar, hastaları hipoglisemiye yatkın hale getirir.

KLİNİK BULGULAR

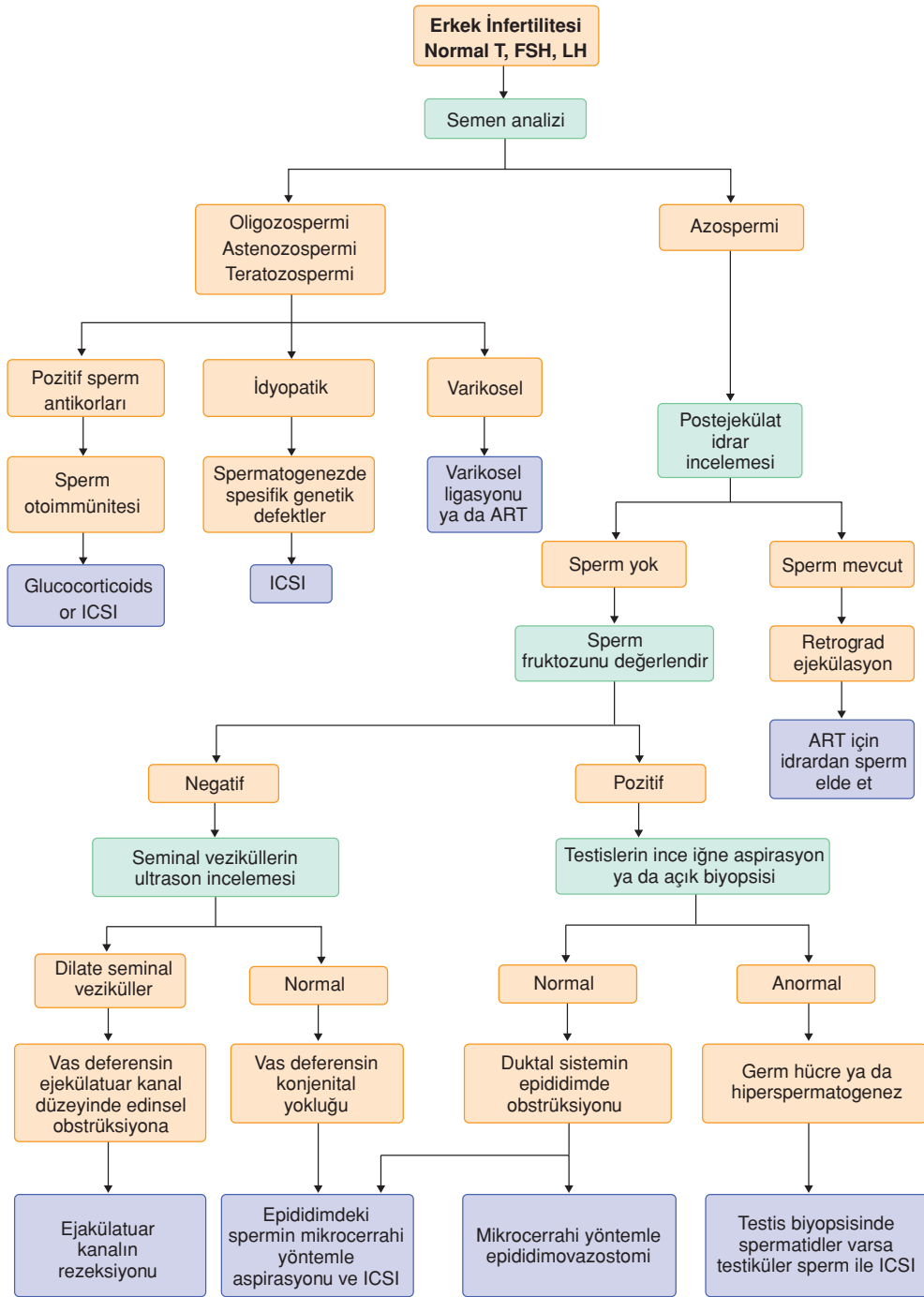
Hipogliseminin Semptomları

Hipoglisemi semptomları, beyin kan şekeri seviyesindeki düşüşe verdiği tepkileri yansıtır; bu tür belirtiler özellikle çocukluk döneminde nonspesifik ve belirsiz olabilir. Çocuklar ve bilinç bozukluğu olanlar hipoglisemik

semptomlarını iletemeyebilirler. Hipoglisemi semptomları iki ana gruba ayrılabilir: (1) merkezi sinir sisteminin glukozdan yoksun kalması (nöroglikopenik) sonucu ortaya çıkanlar ve (2) Hipoglisemi (nörojenik veya otonomik) tarafından tetiklenen merkezi sinir sistemi aracılı sempato-adrenal deşarjın neden olduğu fizyolojik değişikliklerin algılanmasından kaynaklanan semptomlar. Hipogliseminin nörojenik semptomları, büyük ölçüde adrenomedüller aktivasyondan ziyade sempatik nöral aktivasyonun sonucudur.

Nöroglikopenik semptomlar (örneğin, baş dönmesi, konfüzyon, yorgunluk, konuşma güçlüğü, baş ağrısı, konsantrasyon olamama, koma ve nöbetler) beyin fonksiyonunun kendisinin yetersizliğinden kaynaklanır ve bu durum beyne yetersiz glukoz tedarikinden ileri gelir. Nörojenik semptomlar hem adrenerejik tepkileri (çarpıntı, titreme ve anksiyete gibi katekolamin aracılı semptomlar), hem de kolinerjik tepkileri (terleme, açlık, parestezi gibi asetilkolin aracılı semptomlar) içerir. Hipogliseminin farkındalığı, esas olarak, hipoglisemiye verilen nörojenik (nöroglikopenik yerine) yanıtların merkezi ve çevresel etkilerinin algılanmasına bağlıdır.

Diyabetik olmayan erişkinlerde, insülinin neden olduğu akut hipoglisemi sırasında, otonomik semptomlar yaklaşık 60 mg/dL (3,3 mmol/L) eşğinde belirgin hale gelir ve nöroglikopenik semptomlarla kendini gösteren beyin fonksiyonu bozukluğu arteriyelize venöz kanda (venöz seviyeler ≈ 3 mg/

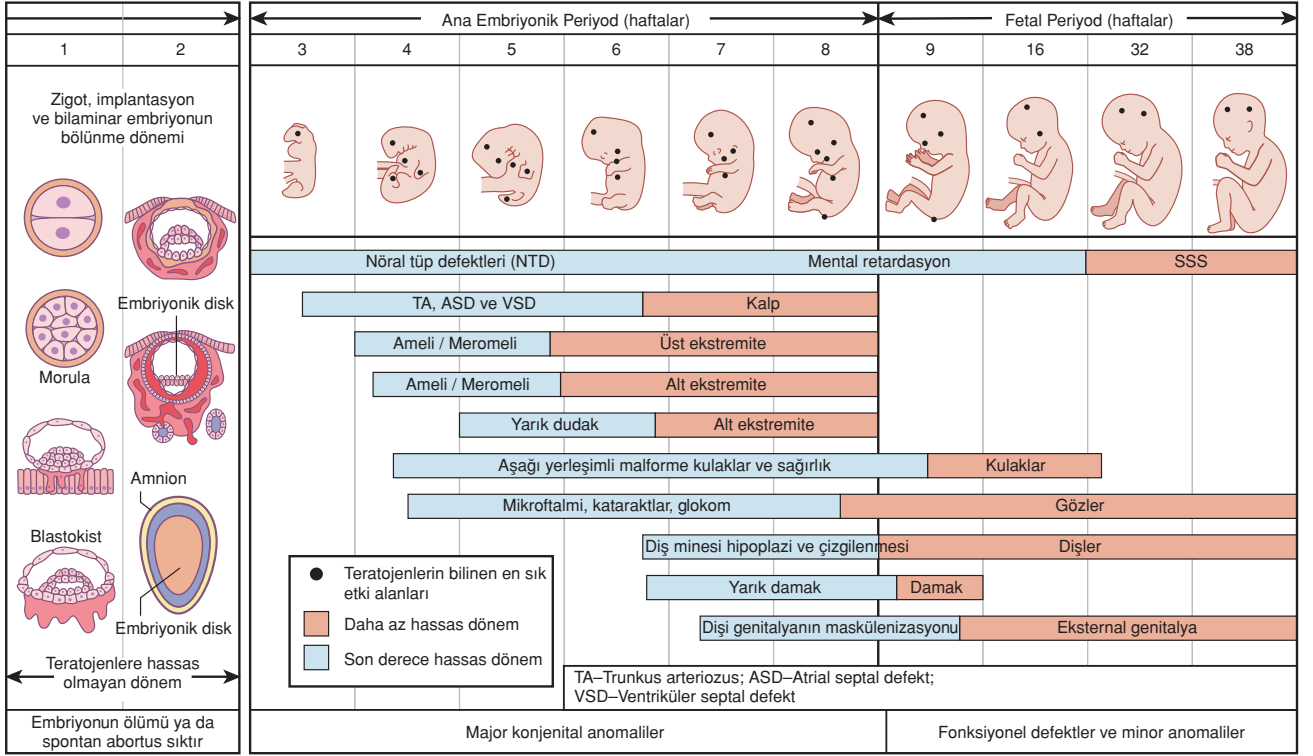


ŞEKİL 221-7. Normal serum hormon konsantrasyonları olan erkek infertilitesi tanı ve tedavisine algoritmik yaklaşım. ART = asiste reproduktif teknoloji; FSH = follikül stimüle edici hormon, GnRH = gonadotropin releasing hormon; ICSI = intrasitoplasmik sperm enjeksiyon; LH = serum luteinize edici hormon; T = serum testosteron

Ejakülatör Yetmezlik ve Bozulmuş Orgazm

Ejakülatör yetmezlik, seminal emisyonun olmaması veya azalması veya ejakülasyon kontraksiyonunun bozulması anlamına gelir. Genellikle nörolojik durumlar ve ilaç tedavisi ile ilişkilidir. Anorgazmik bir durum, erkeklerde normal ereksiyon ve boşalma sürecinin, emisyon ve boşalma anında başlatılan öznel haz duyumunun yokluğunda meydana geldiği rahatsız edici ancak nispeten nadir bir durumdur. Erken boşalma, erkek cinsel işlev bozukluğunun en yaygın şeklidir. Prevalans tahminleri değişkendir, ancak %25 ila %30 makul bir tahmin gibi görünmektedir. *Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı-5* (2013) erken boşalmayı; vajinal penetrasyondan yaklaşık 1 dakika sonra kişi istemeden önce %75'inde en az 6 ay boyunca meydana gelen ve

kişisel sıkıntıya neden olan boşalma olarak tanımlar. Erken boşalmanın patofizyolojisi bilinmemektedir. Belirgin sıkıntı yaratan kişilerarası sorun ilişkili olabilir ve afyon yoksunluğu gibi madde kötüye kullanımının doğrudan bir etkisi değildir. Tanı esas olarak cinsel öyküye dayanır ve intravajinal boşalmada gecikme süresi, algılanan kontrol, sıkıntı ve kişilerarası sorun değerlendirilmesini içerir. Birinci basamak tedavi, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) veya bir serotonin taşıyıcı inhibitörü (örn., isteğe bağlı tedavi olarak dapoksetin 60 mg veya klomipramin 15 mg) ¹⁸ ile birlikte davranış terapisi ve ilişki danışmanlığıdır. Bir SSRI'ye bir fosfodiesteraz 5 (PDE5) inhibitörünün eklendiği meta analizde, boşalmadan önceki gecikme süresini uzatmada tek başına bir SSRI'dan daha iyi etkiye sahiptir. ¹⁸ Alternatif olarak topikal anestetik kremler kullanılabilir. ¹⁹



ŞEKİL 226-1. Gelişmekte olan fetüs. SSS = santral sinir sistemi. (Moore K. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*'den. Philadelphia: WB Saunders; 1982, *Annals of Internal Medicine*'den izin alınmıştır.)

TABLO 226-2 GEBELİKTEKİ NORMAL FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

KARDİYAK

Kardiyak output %40 artar
Kan hacmi %30-50 artar
Kalp atım hızı dakikada 10-20 atım artar
Kan basıncı 10-15 mm Hg düşer
Genişleyen göğüs, kalbin sağa deviye olması ve diyaframın yükselmesine bağlı EKG değişiklikleri görülür

PULMONER

Üst solunum yollarında artmış ödem ve kıvrılganlığa bağlı olarak hiperemi ve glandüler hiperaktivite görülür
Nazal konjesyon, gestasyonel rinit ve horlama görülür
Zorlu hava yolu yönetimi ve zor entübasyon
Dakikadaki ventilasyon hacmi artar (tidal volümdeki artışa bağlı olarak, dakikadaki solunum sayısı aynı kalır), bu da relatif olarak respiratuvar alkalozu yol açar (ph 7.4-7.45)
Normal PaO₂ 100-105 mm Hg
Normal PaCO₂ 28-32 mm Hg

RENAL

GFR 150-180 ml/dk/1.73 m²'ye çıkar
Serum kreatinini 0.8 mg/dL'nin altına düşer
Bikarbonatın renal atılımı artar, asidotik hastalarda tamponlama kabiliyeti azalır
Onkotik basınçta düşme

DEĞİŞMİŞ FARMAKOKİNETİK

İlaçların renal ve hepatik klirensinde artma
Değişmiş absorpsiyon
Değişmiş proteinlere bağlanma oranı
Dağılım hacminde artış

EKG = elektrokardiyogram; GFR = glomerüler filtrasyon hızı.

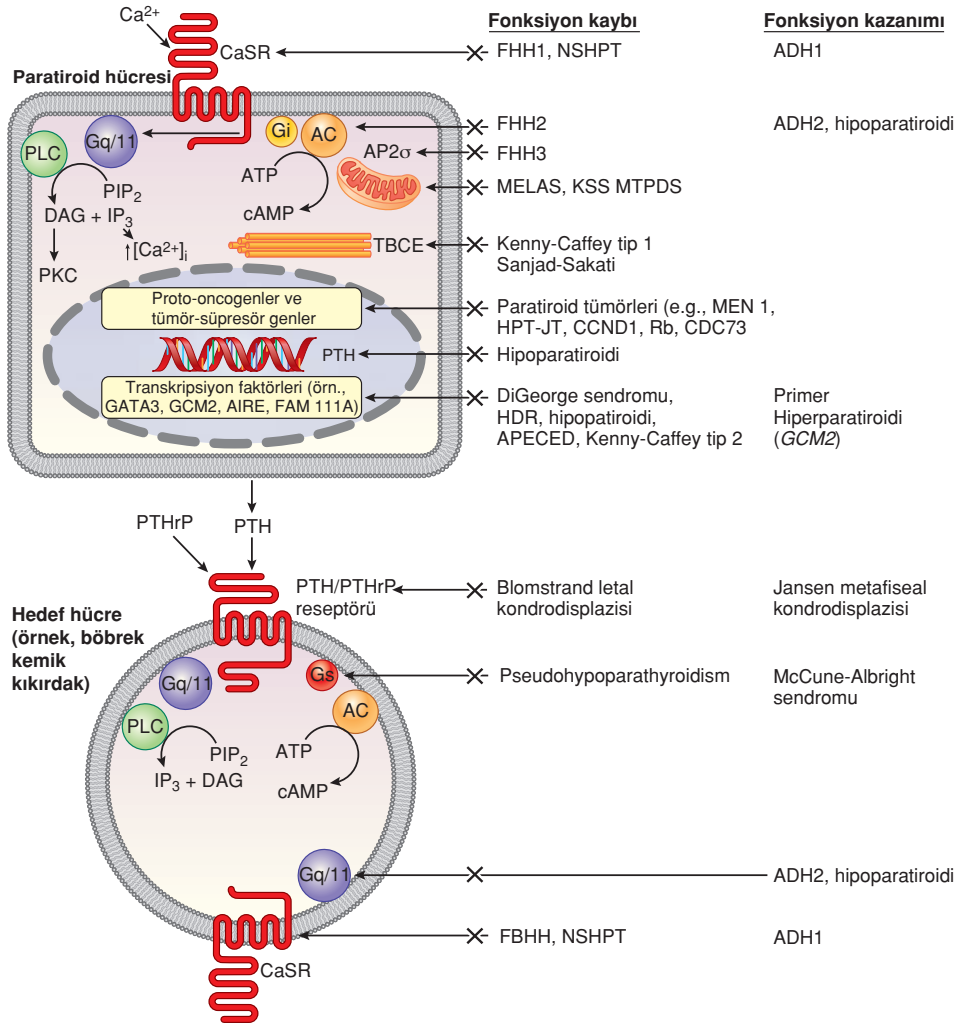
TABLO 226-3 ULUSAL RADYASYONDAN KORUNMA KOMİSYONU (NCRP) GEBELİKTE ÖNERİLEN DOZLAR

GEBELİKTEKİ TOTAL MARUZİYET DOZU (RAD)	NCRP ÖNERİLERİ
5'ten küçük	Kabul edilebilir, problem çıkma riski düşük
5-10 arası	Problem için düşük risk
10-15 (8 haftanın altında)	Yüksek risk, terminasyonu düşün
15'in üzeri	Gebeliğin terminasyonu önerilir

Rosene-Montella K, Keely EJ, Lee RV, Barbour LA, eds. *Medical Care of the Pregnant Patient*. 2nd ed. Philadelphia: ACP Press/American College of Physicians; 2008.

tektir. Fetus maternal oksijenasyona, perfüzyona ve beslenmeye bağımlıdır. Bu yüzden gerekli tedavi ve tetkikleri kısıtlamak daha fazla zarara yol açabilir. Araştırılmayan septomlar maternal hastalığın ilerlemesine ve bu da fetal güvenlik, büyüme ve gelişmede kısıtlanmaya yol açabilir. Gebelikteki astım ve epilepsi alevlenmelerinin ana sebebi ilaç kullanımına ara verilmesidir ve fetusun ilaçların etkisinden kurtulması istenirken fetus hipoksi ve asidoza maruz kalmış olur. Birleşik Krallık'taki yapılan çalışmada pulmoner emboli-den kaynaklanan maternal ölümlerin yarısından fazlasında tanı testinin fetusa zararlı olacağı düşüncesi ile yapılamaması olduğu ortaya çıkmıştır. Çoğu tanısal görüntüleme yöntemi gebelikte güvenle uygulanabilir. Radyasyon etkisi maruziyetteki gestasyonel yaşa ve maruz kalınan doza bağlıdır. Ulusal Radyasyondan Korunma Komisyonu (NCRP) nun önerileri Tablo 226-3'te özetlenmiştir. Tablo 226-4'te spesifik tanısal testlerin radyasyon dozları gösterilmiştir.

Kontrast maddelerin etkisi iyodinin biyoyararlanımına bağlıdır ve fetal tiroid üzerindeki etkisi üzerinde endişeler vardır. İyodinin biyoyararlanımı



ŞEKİL 232-2. Kalsiyum homeostazında yer alan bazı bileşenlerin şematik gösterimi. Ekstraselüler kalsiyumdaki değişiklikler, 1078 amino asit G proteini ile eşleştirilmiş bir reseptör olan kalsiyum algılayıcı reseptör (CaSR) tarafından tespit edilir. PTH ve PTHrP'nin eylemlerine aracılık eden PTH/PTHrP reseptörü, aynı zamanda bir G proteinine bağlı reseptördür. Böylece, Ca^{2+} , PTH ve PTHrP, G proteinine bağlı sinyal yolları aracılığıyla etki ederek ve spesifik reseptörleri ile etkileşerek, sırasıyla Gs, Gi ve Gq/α11 aktivasyonuna yol açabilir. Gs, adenozin trifosfattan (ATP) siklik adenozin monofosfat (cAMP) oluşumunu katalize eden adenilsiklazı (AC) uyarır. Gi, AC aktivitesini inhibe eder. cAMP, hücreye özgü substratları fosforile eden protein kinaz A'yı (PKA) uyarır. Gq/α11'in aktivasyonu, fosfoinositidin (PIP₂) inositol trifosfata (IP₃) hidrolizini katalize eden fosfolipaz C'yi (PLC) uyarır, bu daha sonra hücre içi kalsiyumu ve diasilgliserolü (DAG) artırarak protein kinaz C'yi (PKC) aktive eder. Bu proksimal sinyaller, belirli fizyolojik etkilerle sonuçlanan akış yollarını modüle eder. Birçok gendeki fonksiyon kaybı ve fonksiyon kazandırıcı mutasyonlar (sağda ilgili etki yerleri belirtilmiştir) kalsiyum homeostazının spesifik bozukluklarında tanımlanmıştır (ayrıca bkz. Tablo 232-1). (Thakker RV'den, Bringham FR, Juppner H. Kalsiyum homeostazı ve kalsiyum metabolizmasını etkileyen genetik bozuklukların düzenlenmesi. İçinde: Jameson JL, De Groot LJ, Giudice LC, et al., eds. *Endocrinology: Adult & Pediatric*. 7. baskı. Philadelphia: Saunders; 2016.)

döngüsünü ve kemikte depolanmış kalsiyumun açığa çıkmasını hızlandırır. Böylece PTH, osteoblast öncü havuzunu büyütür, olgun osteoblastların kemik formasyon aktivitesini artırır, osteoblastları uyarak koloni stimüle edici faktör 1 ve *receptor activator of nuclear factor-κB (NF-κB) ligand (RANKL)* gibi sitokinlerin salgılanmasını sağlar, bu sitokinler de yeni osteoklastların oluşumunu uyarır ve olgun osteoklastları aktive eder. PTH ayrıca osteoblastlardan osteoprotegerin (OPG) üretimini de inhibe eder. OPG çözünür halde bulunan bir tuzak reseptör olup RANKL ile bağlanarak osteoklast gelişimini engeller. Kemik hücrelerinde kalsiyum taşınması TRPV4 ve TRPV5 aracılığıyla olur; TRPV4, osteoblastlar ve osteoklastlardaki hücre içi kalsiyum konsantrasyonlarını düzenlerken, osteoklastlarda eksprese edilen TRPV5 mineral kemik matriksinin ortadan kaldırılmasına katılır. Kalıcı PTH yükselmelerinin net sonucu olarak osteoklast aktivitesi osteoblast aktivitesinden daha fazla artar, dolayısıyla depolanmış kalsiyum ECF'ye serbest bırakılır (bakınız Şekil 232-1).

İntestinal Etkiler

Kalsiyum, TRPV6 ve kalbindin D9K aracılığıyla pasif paraselüler yollar ve aktif transselüler yollarla bağırsak boyunca emilir. PTH, dolaşımdaki 1,25(OH)₂D konsantrasyonlarını artırarak bağırsak kalsiyum emilimi üzerinde dolaylı etkiler gösterir (bkz. Şekil 232-1). Artan 1,25(OH)₂D

konsantrasyonları, lümeninden hücreye kalsiyum girişini kolaylaştıran TRPV6 ekspresyonunu ve sitozolik kalbindin D9K ekspresyonunu artırır, böylece kalsiyumun transselüler taşınmasını kolaylaştırır.

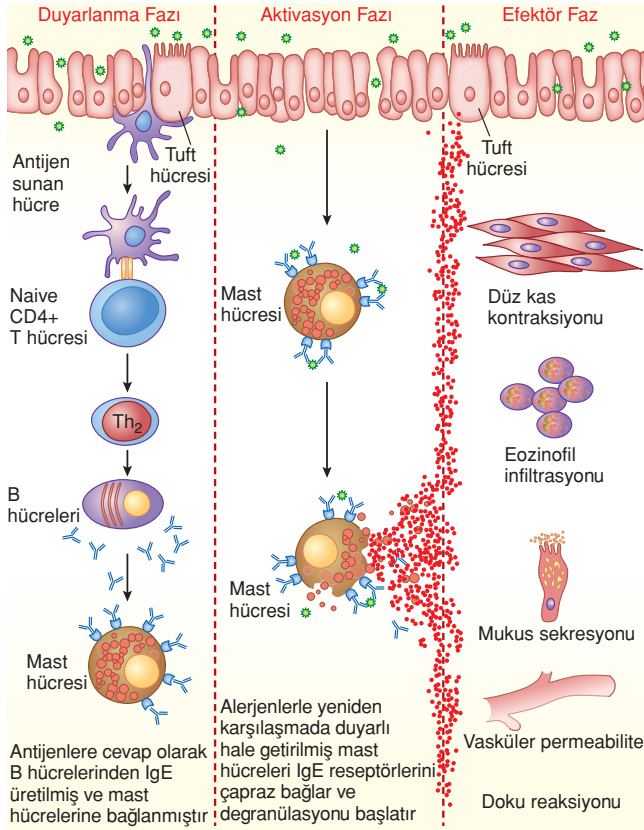
HİPERKALSEMİ

TANIM

Hiperkalsemi, serum kalsiyum konsantrasyonunun normal ortalamasının 2 standart sapma üzerinde olması olarak tanımlanır ve bu genellikle toplam serum kalsiyumunun 10,5 mg/dL'nin (2,62 mmol/L) üzerinde ve iyonize serum kalsiyumunun 5,25 mg/dL'nin (1,31 mmol/L) üzerinde olmasıdır. Hiperkalseminin şiddetini tanımlamak için resmi bir derecelendirme sistemi olmamakla birlikte, genellikle hafif, orta ve şiddetli hiperkalsemi toplam serum kalsiyum konsantrasyonlarının sırasıyla 12 mg/dL'den (3 mmol/L) düşük, 12 ila 14 mg/dL (3 ila 3,5 mmol/L) arasında ve 14 mg/dL'den (3,50 mmol/L) yüksek olması şeklinde kabul edilir.

PATOBYOLOJİ

Hiperkalsemi, üç mekanizmadan biriyle ortaya çıkabilir: Artmış kemik rezorpsiyonu, gastrointestinal kalsiyum emiliminde artış ve azalmış renal



ŞEKİL 235-1. İmmüoglobulin E aracılı alerjik hastalığın mekanizması. Sağ sütun, düz kas kasılması, doku eozinofilik infiltrasyonu, mukus sekresyonu ve vasküler permeabilite ile vazodilatasyon dahil olmak üzere IgE aracılı alerjik reaksiyonların çeşitli sistemik etkilerini göstermektedir.

Oküler alerjiler, hava kirleticileri, böcekler (hamamböcekleri ve ev tozu akarları), evcil hayvan tüyleri veya polene maruz kalma gibi birçok nedenden kaynaklanabilir. Mevsimsel alerjik konjunktivit ve perenial alerjik konjunktivit, öncelikle konjunktivayı ve muhtemelen göz kapaklarını etkiler. Vernal keratokonjunktivit ve atopik keratokonjunktivit ise kornea da etkilendir ve görme bozukluğuna sebep olma potansiyeli vardır. Mevsimsel alerjik konjunktivit ve perenial alerjik konjunktivitte, konjunktivada kaşıntı, kızarıklık ve şişlik ile birlikte beyaz mukusun yırtılması ve akması yaygın görülür. Vernal keratokonjunktivitinin temel özelliklerinden biri, üst tarsal konjunktivada, üst göz kapağının alt tarafında kolaylıkla görülebilen dev papillaların (birkaç milimetre çapında) varlığıdır. Diğer semptomlar arasında sümküsi mukus akıntısı, Trantas noktaları (jelatinimsi olarak görünen epitel hücrelerinin ve eozinofillerin toplanması, konjunktivanın üst limbusunda mukoid nodüller), alt göz kapaklarında kırıma ve üst kapakta psödomembran oluşumu bulunur. Santral korneada, grimsi bir plak oluşumuna, kornea skarlaşmasına ve görme bozukluğuna yol açan noktali bir keratit ortaya çıkabilir. Fotofobi de mevcut olabilir. Atopik keratokonjunktivitte, vernal keratokonjunktivitte benzer dev papilla ve Trantas noktaları bulunabilir. Bununla birlikte, atopik keratokonjunktivitli hastalar (30 ila 50 yaş) genellikle vernal keratokonjunktivitli hastalardan (10 yaş ve altı) daha yaşlıdır ve bu hastalarda sıklıkla eşzamanlı atopik dermatit veya pozitif aile öyküsü mevcuttur. Atopik keratokonjunktivit ve vernal keratokonjunktivit erkeklerde kadınlardan iki ila üç kat daha fazla görülür.

Üst Hava Yolu

Üst alerjik rinit, üst solunum yollarını etkiler, mevsimsel veya yıl boyu olabilir. Semptomlar hapşırma, burun kaşıntısı, burun tıkanıklığı ve burun akıntısını içerir. Mevsimsel alerjik rinitte semptomlar genellikle ilkbahar, yaz veya sonbaharda ortaya çıkar ve genellikle ağaçlardan, çimenlerden ve yabancı otlardan gelen polenlerle ilişkilidir. Polen sayısı ve türü coğrafi bölgelere göre değişir. Hava koşullarındaki değişiklikler, belirli bir bölgede bile, polen

sayısında ve alerjik rinitin genel yaygınlığında yıllık değişiklikler ile ciddi alerjik rinite neden olabilir. Perenial alerjik rinit öyküsünde iç ve dış hava kirleticilerine, evcil hayvan tüylerine, hamamböceklerine, ev tozu akarlarına, küflere ve diğerlerine maruz kalma dikkate alınmalıdır. Bazı kişilerde mevsimsel alerjiler üst üste binerek yıl boyu semptomlara yol açabilir. Alerjik riniti olan bireylerin yüzde kırkı sonunda astım geliştirir.⁹ Astım ve alerjik rinit sıklıkla aynı hastada ortaya çıktığından, her ikisinin de aynı hastalığın farklı belirtileri olduğuna dair bir hipotez vardır.

Alt Hava Yolu

En yaygın astım fenotipi, solunum yollarının kronik enflamatuvar bir hastalığı olan alerjik astımdır. Nedenel alerjenlere maruz kalındığında hava yolu düz kaslarının kasılması, hırıltılı solunum, öksürük ve nefes darlığı ile karakterizedir. Hem genetik yatkınlığın hem de alerjen maruziyetinin hastalığın patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Alerjen örnekleri arasında hava kirleticileri, solunum virüsleri, tütün dumanı, ilaçlar, endotoksinler, polenler, hayvan tüyleri, hamamböcekleri, ev tozu akarları ve yiyecekler bulunur. IgE, alerjik astım patofizyolojisinde merkezi bir rol oynar ve alerjik astımın hem erken (hırıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma ve öksürük) hem de geç (enflamatuvar infiltrasyon, bronkokonstriksiyon ve doku yeniden yapılanması) aşamalarında yer alır. Anti-IgE tedavilerinin astım alevlenmelerini azaltmadaki başarısı, alerjik astımda IgE'nin anahtar rolünü daha da vurgulamıştır.¹⁰

Alerjik astımla ilişkili hastalıklar arasında, önceden Churg-Strauss sendromu olarak bilinen polianjitte seyreden eozinofilik granüloatoz (Bölüm 161) ve alerjik bronkopulmoner aspergilloz (Bölüm 319) yer alır. Polianjitte seyreden eozinofilik granüloatoz, alt solunum yollarını da etkileyen nadir bir alerjik hastalıktır. Astım, polianjitte seyreden eozinofilik granüloatoz hastalarının %95 ila 100'ünde bulunur ve genellikle ondan yıllar önce başlar.¹¹ Genellikle astım ve rinosinüzitli bir alerjik faz, akciğerlerde ve diğer organlarda hipereozinofili olan bir eozinofilik faz, bozulmuş kan akışına, doku ve organlarda hasara yol açan polianjit ile seyreden bir vaskülitik eozinofilik granüloatoz faz ile karakterizedir. IgE dışı mekanizmaların aracılık ettiği düşünülmektedir. Bir dizi çalışma, şiddetli astımı olan hastalarda, anti-IgE tedavisinden sonra geliştiğini göstermiştir. Bu hastalarda kortikosteroidler kesildiğinde hastalığın maskesi düşmüş olabilir. Alerjik bronkopulmoner aspergilloz için tanı kriterleri içerisinde, akciğer fonksiyonunda bozulma ile birlikte astım veya kistik fibroz varlığı, *Aspergillus* sp için pozitif deri testi, total IgE seviyesi ≥ 416 IU / mL, *Aspergillus* sp için artmış spesifik IgE ve IgG antikorları ve göğüs radyografisinde infiltrasyonlar yer alır.

Gastrointestinal Sistem

Gastrointestinal sistemi etkileyen alerjik enflamatuvar hastalıklar arasında eozinofilik gastrointestinal hastalıklar, besin proteini kaynaklı enterokolit sendromu, besin proteini kaynaklı alerjik prokolit ve besin proteini enteropatisi yer alır. Her üç durum da IgE aracılı olmayan gastrointestinal besin alerjisi bozukluklarıdır. Üçü de tipik olarak bebeklik döneminde görülür ve en yaygın olarak inek sütü proteini tarafından tetiklenir. Besin proteini kaynaklı enterokolit sendromunun semptomları arasında kusma, halsizlik ve dehidratasyon yer alır. Besin proteinine bağlı alerjik prokolitli hastalar kanlı ve mukuslu dışkı ile başvururlar. Besin proteini enteropatisinde ishal, malabsorbsiyon ve gelişme geriliği görülür. Bu hastalıkların prognozu iyidir ve çoğu 3 ila 5 yaşlarında düzelir. Eozinofilik gastrointestinal hastalıklar ise eozinofillerin bağırsağı infiltre ettiği enflamatuvar gastrointestinal bozukluklardır. Patofizyoloji, miks IgE ve IgE dışı mekanizmalar ile ilişkilidir.

Eozinofilik özofajit (Bölüm 129), eozinofilik gastrointestinal hastalıkların en yaygın ve iyi karakterize edilendir. Özofagusun inflamatuvar bir hastalığıdır. Semptomlar mide bulantısı, disfaji, kusma, gelişme geriliği, epigastrik ağrı, besin takılması ve özofagus enflamasyonunu içerir. Eozinofilik özofajiti olan hastalar sıklıkla alerjik rinit, astım, besin alerjisi ve atopik dermatit gibi komorbid atopik hastalıklara sahiptir. Tanı, özofagus biyopsisinde yüksek büyüme alanı başına en az 15 eozinofil gösterilmesi ile doğrulanır.¹² Eozinofilik özofajit bir besin alerjisidir ve nedenel alerjenleri dışlayan eliminasyon diyetleri semptomları azaltmada ve ortadan kaldırmada etkilidir.

Eozinofilik gastrit (Bölüm 161), eozinofilik kolit (Bölüm 161) ve eozinofilik gastroenterit (Bölüm 161) nadirdir ve genellikle atopi öyküsü olan hastalarda bulunur.¹³ Her üç bozuklukta da gastrointestinal biyopsilerde artan sayıda eozinofil görülür. Semptomlar, etkilenen gastrointestinal sistem bölgesine ve eozinofilik infiltrasyonun derecesine (mukoza, musküler veya serozal) göre değişir. Nadir durumlarda, serozal tabakaya eozinofilik infiltrasyonla birlikte eozinofilik asit gözlenir.

diğer ilaçlar kesilmelidir. Ürtiker düzelirse, ürtikere neden olan yiyecekleri belirlemek ve sağlıklı bir diyetle geri dönmek için gıdaları kontrollü bir şekilde yeniden başlatmak çok önemlidir.

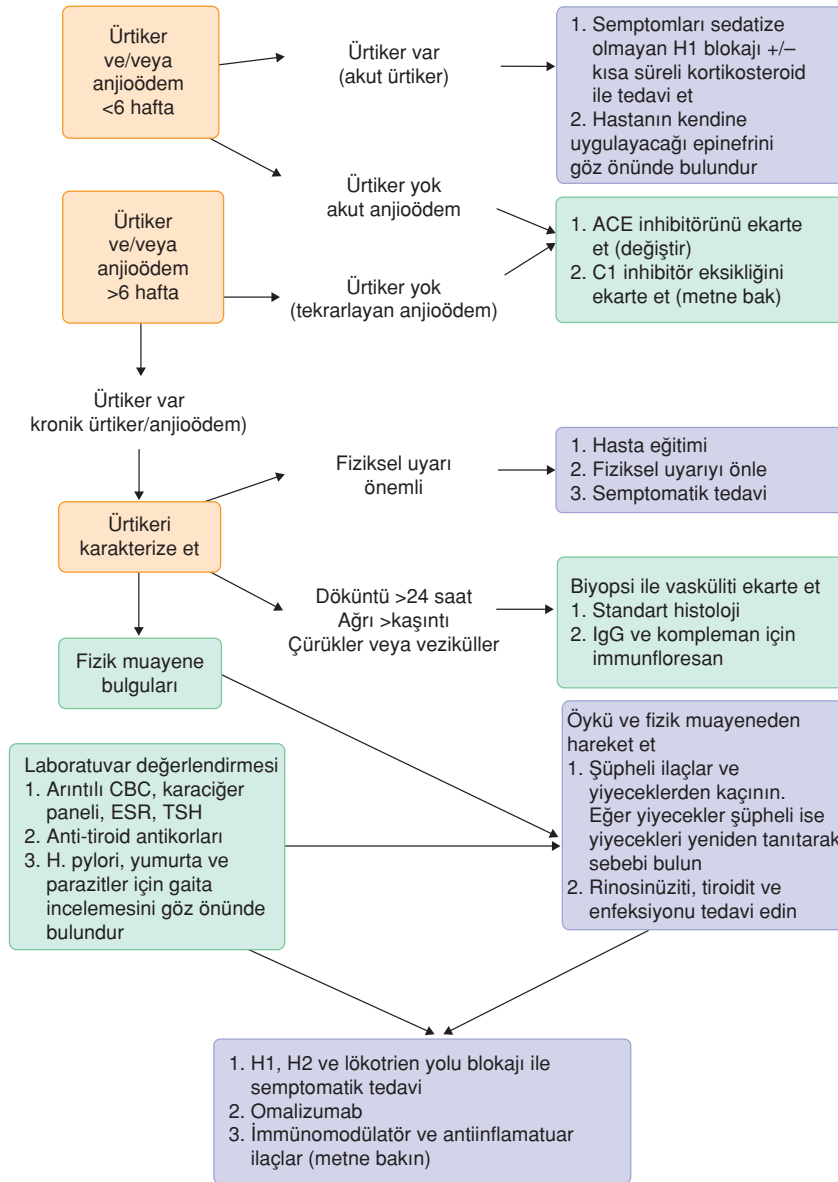
Sinüs enfeksiyonları, dental apse, *Helicobacter pylori* gastriti, kolesistit, onikomikoz, tinea pedis ürtikerle ilişkili kronik enfeksiyonlardır. Bu hastalıkların ürtikerle ilişkileri tam olarak bilinmese de bu hastalıkların tedavisinden sonra ürtikeri geçen vakalar bildirilmiştir.

Tipik ürtikerli bir hastanın laboratuvar tetkikleri hemogram, metabolik panel, karaciğer enzimleri ve idrar analizinden oluşmalıdır. İleri laboratuvar tetkikleri için uzmanlar arasında tam bir görüş birliği yoktur. Ötroid görünen subklinik Hashimoto troiditli hastaları taramak için troid stimulan hormon ve antitiroid antikorların varlığını değerlendirmek gerekir. Besinlere karşı ani hipersensitivite gelişim öyküsü olan bir hastada deri testleri uygulanabilir. Bazı uzmanlar görüntüleme testlerine gerek duymazlar. İn vitro testlerden anti-FcεRI otoantikor tespiti uygulanabilir ve bazı uzmanlarca tercih edilen bir testtir. Anti-FcεRI pozitif olması ürtikerin besinlerle ya da hastalıklarla

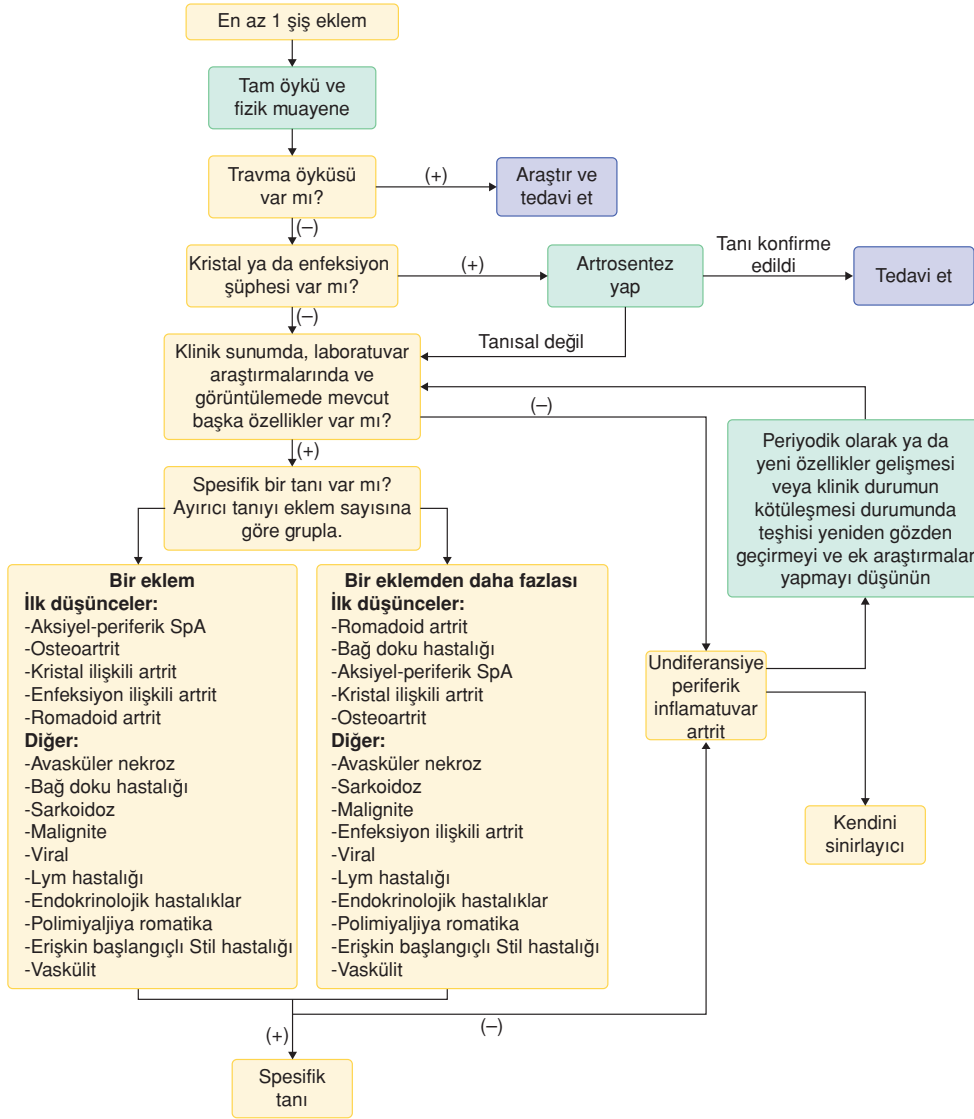
ilişkili olmadığını, dahili bir süreçle geliştiğini gösterir. Bunun dışında diğer testler hikâye ve fizik muayenede pozitif bir bulgu varsa uygulanmalıdır.⁸

Her vakada rutin olarak uygulanmasa da cilt biyopsisi faydalıdır. Biyopsi özellikle lezyonların ağnrlı, 24 saatten uzun sürdüğü ve deride iz bıraktığı, ürtikeryal vaskülit düşünülen durumlarda uygulanmalıdır. Mikroskopik incelemede (immünfloresan dahil) damar harabiyetinin, fibrinoid nekrozun, immün kompleks depolanmasının varlığı akla ürtikeryal vaskülitin spesifik nedenlerini (sistemik lupus eritematoz gibi) getirmelidir. Bu hastalarda hızlıca agresif tedaviye başlanmalıdır.

Primer mast hücre hastalıkları (Bölüm 240) nadiren kronik ürtikere neden olur. Sistemik mastositöz kemik iliğinde, deride ve diğer organlarda atipik mast hücre sayısının artışıyla karakterize, nadir görülen bir hastalıktır. Herediter anjioödem, edinilmiş anjioödem, ACE inhibitörleriyle ilişkili anjioödem bu bölümde daha sonra tartışılmaktadır. Kısaca bu sendromlar ürtikerin eşlik etmediği epizodik kabarıklıklardan oluşur. Tanı hikâye, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleriyle konur. Ürtiker veya anjioödem hastalarının değerlendirilmesi ve tedavisine yaklaşım Şekil 237-2'de özetlenmiştir.



ŞEKİL 237-2. Ürtiker / anjioödem değerlendirilmesi ve tedavisi. Ürtikerin anjioödem (AE) ile birlikte veya tek başına tedavisi benzer olabilir. Bununla birlikte, AE'nin ürtikersiz tedavisi, nedene bağlıdır. AE'ye bir anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü neden oluyorsa, ilacın kesilmesi gerekir. C1 inhibitörünün (C1 INH) eksikliğinin veya işlev bozukluğunun neden olduğu AE tedavisi metinde tartışılmıştır. İdiyopatik AE genellikle ürtiker / anjioödem için tanımlanan tedavilere yanıt verir. CBC = tam kan sayımı; ESR = eritrosit sedimentasyon hızı; FcεRI = IgE için yüksek afiniteli reseptör; H1 = histamin 1-reseptör antagonisti; H2 = histamin 2-reseptör antagonisti; IgE = immünoglobulin E; IgG = immünoglobulin G; TSH = tiroid uyarıcı hormon.



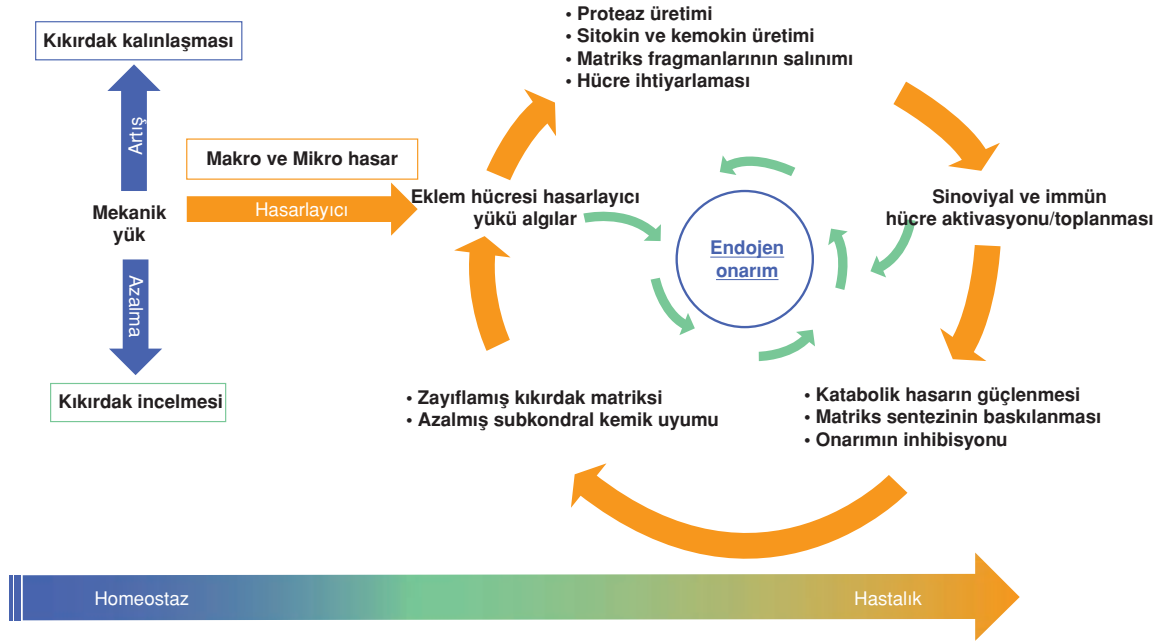
ŞEKİL 241-1. Farklılaşmamış periferik inflamatuvar artrit tanınması için algoritma. Tüm hastalarda önerilen minimum araştırmalar: romatoid faktör ve / veya anti-sitrüline peptid antikorları (ACPA), eritrosit sedimantasyon hızı ve / veya C-reaktif protein, tam kan sayımı ve etkilenen eklemlerin radyografileri. SpA: Spondiloartropati (Hazlewood G, Alethaha D, Carmona L, et al. Algorithm for identification of undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: a multinational collaboration through the 3e initiative. *J Rheumatol Suppl.* 2011;87:54-58.)

hastalığın varlığını veya antineutrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ile ilişkili vaskülit gibi inflamatuvar bir vasküler hastalığı gösterebilir. Bunlar günlerce var olma eğilimindedir ve sıklıkla palpe edilebilirler ve lezyonların doku biyopsisi tanıda çok yardımcıdır. Döküntüler geçici olabilir. Erişkin başlangıçlı Still hastalığında (bir otoinflamatuvar hastalık olarak sınıflandırılan sistemik inflamatuvar artrit yetiştirilme formu), hastalar, günün geç saatlerinde zirveye çıkan ve sadece 1-2 saat süren somon renginde, soluk ağaran bir döküntü ile bağlantılı günlük yüksek ateşlerle baş vurur. Döküntülerin belirli yeri tanıya yardımcı olur. Nazolabial kıvrımlar dışında ortaya çıkan yüz döküntüsü, lupus için klasiktir. Bu döküntü nazolabial kıvrımları da içerdiğinde ilaçla rosacea'yı düşündürür. Sedef hastalığı hemen hemen her zaman psoriatik artrit (bir spondiloartropati varyantı) mevcuttur. Sedef hastalığı genellikle yaygın ve ekstansör yüzeyleri de içermekle birlikte, çok az lezyon varsa veya kolayca görülemeyen bölgelerde (kulak, göbek, kalça kırışıklıkları veya kafa derisi gibi iç içe geçmiş bölgeler) bulunuyorsa veya sadece tırnakları içeriyorsa gözden kaçabilir. Sedef hastalığı döküntüsü, spondiloartropatilerin herhangi bir varyantında görülebilir. Nadiren romatoid artrit, ekstansör yüzeyler üzerinde nodüllerle veya aynı bölgelerde döküntülerle ortaya çıkar, ancak bu daha nadirdir. Bununla birlikte, ekstansör yüzeyler üzerinde nodüllerin varlığı, aynı zamanda gut tofusünü de gösterebilir. Sistemik sklerozda cildin sıkılaşması,

telenjektazilerin varlığı ve dijital ülserler görülebilir. Bunlar, ellerde vasküler spazm ile karakterize Raynaud sendromu bağlamında da aranmalıdır.

Kategorilere Göre Romatolojik Hastalıkların Başlangıç Paternleri

Romatolojik hastalıkların çoğu kendiliğinden ve sıklıkla sinsi veya subakut başlangıçlı olarak ortaya çıkar. Hepsi prezentasyon anında tüm tipik özelliklerle kendini göstermeyebilir ve tanımlayıcı özelliklerin kendiliğinden ortaya çıkması nedeniyle teşhis zaman alabilir. Hemen hemen tüm romatolojik hastalıkların, hastalığın tipik ve spesifik özelliklerini açıklayan sınıflandırma kriterleri yayınlanmıştır (Bunlar diğer bölümlerde detaylandırılmıştır). Sınıflandırma kriterleri genellikle araştırma çalışmalarına katılımcıların homojen bir şekilde katılımını sağlamak için yayınlanmakla birlikte, teşhise de yardımcı olabilirler. Bununla birlikte, bir hastada, romatolojik bir hastalığın bazı özellikleri oldukça spesifik olduğu ve diğer hastalıklarla ilişkili olmadığı için sınıflandırma kriterlerini karşılamadan tanı konulabilir. Örneğin, SLE, klasik malar döküntü ve serumda saptanan bir otoantikor olan anti-Sm ile ortaya çıkan tek hastalıktır. Her romatolojik hastalığın doğal seyri, prezentasyonun ciddiyeti, eşlik eden ek organların tutulumu ve komorbiditelerin gelişimi ile ilgilidir. Romatoid artrit, bir veya iki şişmiş eklem veya ön ayakta ağrı ile kendini gösterebilir. Bununla birlikte, hasta, eroziv eklem hastalığının gelişimi ile



ŞEKİL 246-1. Osteoartritte mekanik olarak indüklenen steril inflamasyon kısır döngüsü.



ŞEKİL 246-2. Sol taraf hemiparezili hastada asimetric osteoartrit (OA). Bu immobilize eklemlerde OA gelişmediğini göstermektedir.

(sinovitten köken alır), “içten dışa” bir hastalık olduğu şeklindeki geleneksel söylem ile uyumludur.

Bunların aksine, immobilize edilen eklemlerde hastalık gelişmez. Bu inme (Şekil 246-2) veya polio geçiren kişilerde görüldüğü gibi, hayvan çalışmalarında hastalığın indüksiyonundan sonra ekstremitenin alçılmasısıyla hastalık gelişiminin durmasında da belirgindir. Daha da önemlisi, en belirgin yük ağırlıktan ziyade eklem çevresi kasların hareketinden kaynaklanır ve bu, parmaklar gibi üst ekstremitte eklemlerinin neden OA’dan etkilediğini ve neden hareketsizlikle korunduğunu açıklar (Şekil 246-2). Kemirgenlerde egzersiz dozu çalışmalarında algılanan yükün eşikleri gözlemlenebilir; egzersizdeki ılımlı artış dokudaki hipertrofik cevapla tutarlı olarak kıkırdak kalınlığını artırır, ancak zorla yaptırılan yürüyüş bandı egzersizi kıkırdakta degradasyona ve hastalığa yol açar.⁶

Yaşlanma

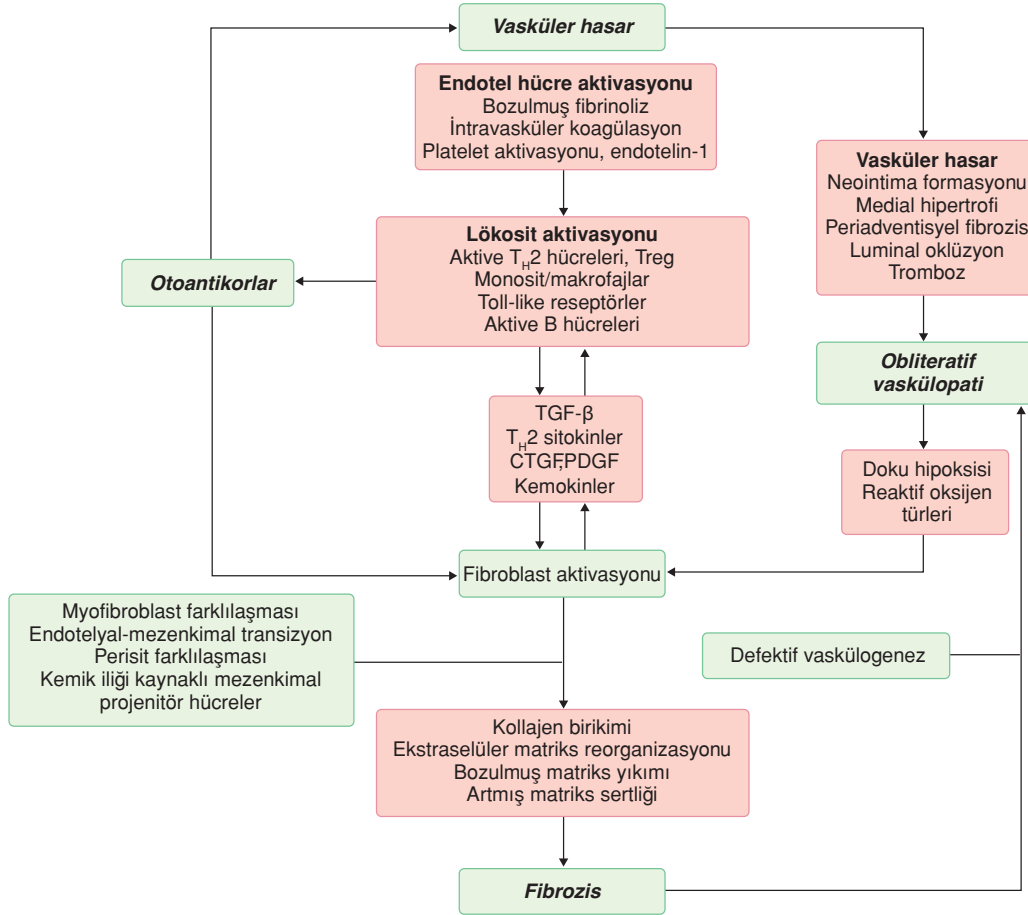
Yaş hastalık için çok güçlü bir risk faktörüdür. Yaşın hastalığa katkısı birkaç seviyede gerçekleşmektedir. Muhtemelen en önemli etki (daha önceden bahsedilen) eklem çevresi kas desteğinin yaşla kaybedilmesinden kaynaklanmaktadır. Aynı zamanda matriksteki çapraz bağların artmasından dolayı eklem dokularının daha gergin hale gelmesi de etkili olmaktadır ve bu eklemin hem fizyolojik hem de hasarlayıcı mekanik yüklere nasıl cevap verdiğini değiştirmektedir. Hücresel yaşlanma da hücrenin metabolik fenotipini değiştirmekte, onu serbest radikal kaynaklı hasara daha hassas hale getirmekte ve hücre ölümü veya hücresel ihtiyarlığa neden olmaktadır. Bu özelliklerin yenilenme potansiyelinin yaşla azalmasına katkıda bulunması muhtemeldir.

Genetik Faktörler

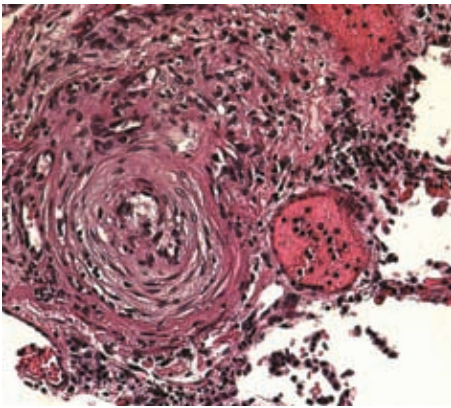
Genetik faktörler hastalık riskinde önemli bir rol oynar çünkü OA oldukça kalıtsaldır. OA’nın nadir monojenik formları mevcut olmasına rağmen (sıklıkla kondrodizplazi ilişkili – anormal eklem formasyonu), en yaygın formları komplektir, yani, her biri düşük bir hastalık riski yaratan birden fazla geni içeren poligenik formlardır.⁷ Genetik etiyolojilerin kalça OA’nın %60’ını, el ve diz OA’nın %39-65’ini ve vertebra OA’nın %70’ini oluşturduğu düşünülse de, 77.052 vaka ve 378.169 kontrolden oluşan OA için genom çapında bir ilişkilendirme çalışmasında bugüne kadar OA’nın kalıtsal nedenlerinin yalnızca %22,5’inin keşfedildiği tahmin edilmektedir.⁸ Büyük eklem OA için genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, genom çapında anlamlılığa ulaşan 60’tan fazla aday tanımlamıştır, ancak bunların her birinin klinik önemi henüz belirlenmemiştir; bunlardan bazıları, modifiye edilebilir yollardan ziyade eklem gelişimsel şeklini belirleyen genler olarak ortaya çıkabilir, ancak yine de, bazı güçlü yollar ortaya çıkmaktadır (örneğin, TGFβ-sinyal yolu TGF-beta ailesinin üyeleri). Genel olarak, OA riskine dahil olan genetik faktörler genellikle gen regülasyonunu modüle ederek hareket eder ve transkripsiyonel farklılıklara yol açan polimorfizmlerle karakterize edilebilir – bu allelik ekspresyon dengesizliği olarak adlandırılır - burada bir allel diğer allelden daha az transkript üretmektedir.⁹

Metabolik Faktörler

OA riskinde metabolik faktörler rol oynar. “Metabolik OA”nın tek başına var olup olmadığı konusunda hala karara varılamamıştır. Bu terminoloji, metabolik sendrom (obezite, dislipidemi, diyabet ve hipertansiyon) ile ilişkili durumlar için çeşitli şekillerde kullanılır. Epidemiyoloji, vücut kitle indeksinin (VKİ) tek başına bu gruptaki artmış riski açıkladığını gösteriyor, ancak hipertansiyon da bağımsız bir risk faktörü olabilir.¹⁰ Obezite, hem mekanik aşırı yüklenmeye hem de sedanter tutumun bir sonucu olarak eklem çevresi kas desteğinin zayıflığıyla hastalık riskine katkıda bulunur. Düşük VKİ’ne rağmen, Çin, Pekin’deki yaşlı deneklerin, Framingham, Massachusetts kohortundaki bireylere kıyasla eşit (erkeklerde) veya daha yüksek (kadınlarda) radyografik ve semptomatik diz OA prevalansına sahip olması, bu farklılıkların altında yatan genetik ve çevresel faktörlere (çömelme veya ağır fiziksel aktivite gibi) işaret etmektedir. Yağlanma ayrıca, adipositler tarafından üretilen adipokin adındaki inflammatuar sitokinlerin kısmen neden olduğu artmış sistemik inflamasyonla da ilişkilidir.¹¹ Obezitenin bu sistemik inflammatuar bileşeni, mikrobiyoma ve proinflammatuar mikrobiyomla çok ilişkili olan lipopolisakkarit gibi faktörlerin yağlı karaciğer nedeniyle temizlenememesine bağlı görünmektedir. Bu nedenle, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının varlığı, tek başına VKİ’ne kıyasla obezitenin olumsuz inflammatuar etkilerinin daha iyi bir göstergesi olabilir.



ŞEKİL 251-1. Sistemik sklerozun üçlü patogenezi: vaskülopati, otoimmünite, fibrozis. Genetik olarak duyarlı bir bireyde başlangıçtaki endotel hasarı, potansiyel olarak hastalık patogenezinin birincil olayıdır. Hasar vasküler zedelenmeye, inflamasyona ve otoimmüniteye yol açar. İnflamatuar ve immün yanıtlar fibroblast aktivasyonunu başlatan sitokinler ve büyüme faktörleri üretir, bu da matriksin yeniden şekillenmesine ve inatçı fibroze neden olur. Vaskülopati, mikrovaskülatürde kayıp ve azalmış kan akışı, iskemiye ve vasküler hasar, doku fibrozisi ve atrofiye katkıda bulunan ve daha da ağırlaştıran reaktif oksijen türlerinin oluşumuna neden olur. CTGF= konnektif doku büyüme faktörü; PDGF= platelet derive büyüme faktörü; TGF-β= transforme edici büyüme faktörü-β.



ŞEKİL 251-2. Pulmoner arteriyel obliteratif vaskülopati. Diffüz kutanöz sistemik sklerozlu bir hastada küçük pulmoner arterlerde belirgin intimal hiperplazi ile lümen daralması ve eşlik eden interstisyel pulmoner fibrozis.

İnflamasyon ve Otoimmünite Hücre İmmünite

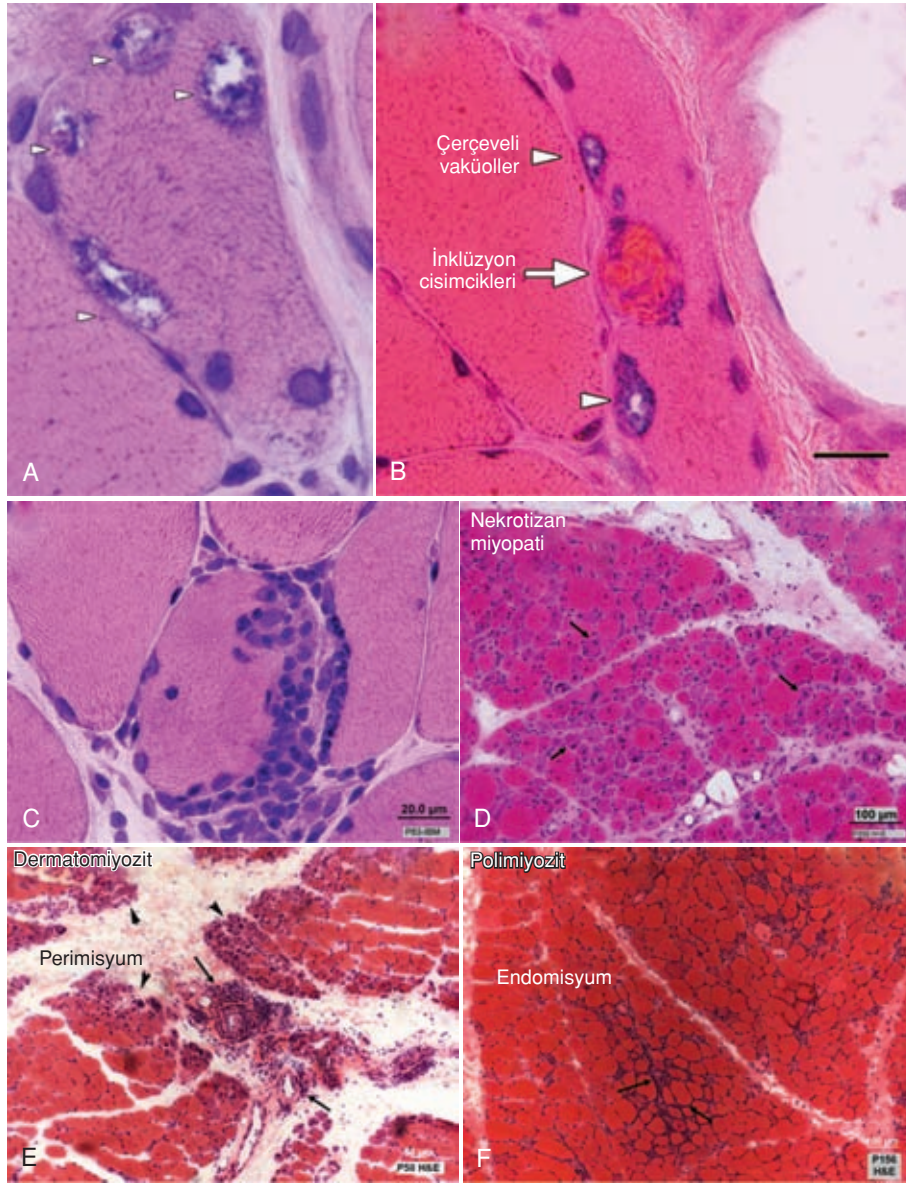
İmmün disregülasyon diğer otoimmün hastalıklar gibi sistemik sklerozunda ana özelliğidir. Erken hastalıkta lezyonel dokularda aktive T hücreleri, B hücreleri, dendritik hücreler ve monosit-makrofajlar birikir.

Lezyonel dokuları infiltre eden CD4⁺T hücrelerdeki kısıtlı TcR reseptör imzaları bilinmeyen antijenlere cevap olarak oligoklonal ekspansiyonun bir işaretidir. T hücreler TH2 yönünde polarizasyon gösterir ve interlekin (IL)-4, IL-13, IL-21 ve düşük düzeyde interferon (IFN)-γ salgırlar. TH2 sitokinleri TGF-β'yi uyarırlar ve kollajen ve diğer ekstraselüler matriks moleküllerinin sentezini artırır¹¹. Serumda artmış miktarda saptanan IL-17, sistemik sklerozda TH17 hücrelerinin rolü olduğunu düşündürmektedir. FOXP3-pozitif düzenleyici T hücrelerinin (Treg) sıklığı artsa da, bu hücrelerin immünsupresif aktivitesi defektif görünmektedir. Myeloid dendritik hücreler yüksek miktarda inflammatuar sitokinler ve CXCL gibi kemokinler salgırlar. Hastalığın erken döneminde lezyonel cilt ve akciğerlerde belirgin olan makrofajlar alternatif aktivasyonun kanıtıdır. Dendritik hücreler ve stromal fibroblastların anormal doğal immün yanıtı, hasar ilişkili nükleik asitler ve matriks makromolekülleri tarafında toll-like reseptörler aracılığı ile tetiklenebilir ve artırılabilir. Sistemik sklerozda tip1 interferon tarafından düzenlenen genlerin (IFN imzası) ekspresyonundaki artış doğal immün sistem aktivasyonunda artış ile uyumludur ve vasküler hasara katkıda bulunabilir.

Otoantikorlar ve B Hücreleri

Sistemik sklerozda hastaları neredeyse tümünde saptanan antinükleer antikorlara ek olarak bir grup hastalığa oldukça spesifik ve ayrışık antikor da tanısal ve prognostik belirleyici olarak klinikte kullanılmaktadır (Tablo 251-3).

sinir liflerinden bozulmuş kalsitonin gen ilişkili peptid üretimi ve vasküler düz kas hücrelerinde α_2 - adrenerjik reseptör sensitivitesinde artışa yol açan değişiklikler ile ilgilidir. Göreceli olarak daha yaygın ve iyi huylu bir durum olan primer Raynaud fenomeninin aksine sekonder Raynaud fenomeni genellikle ilerleyicidir ve sıklıkla doku hasarına yol açan geri dönüşümsüz yapısal değişikliklerin görüldüğü vasküler remodeling ile komplike olmuştur.



ŞEKİL 253-1. İnflamatuvar miyopatilerin patolojisi. A ve B, İnküzyon cisimcikli miyozitte (İBM) çerçeveli vaküoller (ok uçları). C, İBM’de nekrotizan olmayan kas liflerinin invazyonu. D, İmmün-aracılı nekrotizan miyopatide dağınık yerleşimli nekrotik ve yenilenen miyofibriller E, Dermatomiyoitte perivasküler ve perimisyal inflamasyon (oklar), perifasiküler atrofi ile birlikte (ok uçları). F, Polimiyoitte endomisyal inflamasyon. (İnküzyon Cisimcikli Miyozit Vakfı’nın izni ile)

%50-70’inde pozitiftir ve kas hastalıkları içerisinde inklüzyon cisimcikli miyozit için oldukça spesifikdir. Serum anti-cN1A otoantikörlerinin inklüzyon cisimcikli miyozitten şüphelenilen hastalarda tanı süresini kısaltması, yanlış tanı oranını azaltması ve daha invaziv bir yöntem olan kas biyopsisi gerekliliğini azaltması için serumda ölçülmesi için çalışmalar devam etmektedir.

İnküzyon cisimcikli miyozitin genetik bir temeli olduğu class II MHC alleli HLA-DRB1*03:01 ile güçlü ilişkisinin gösterilmesiyle düşünülmektedir¹².

KLİNİK BULGULAR VE TANI

İnflamatuvar miyopati tanısı, duysal bulgular olmaksızın proksimal veya distal kas güçsüzlüğü ile başlayan hastalarda veya dermatomiyoitin karakteristik cilt bulguları varlığında düşünülmektedir. Daha nadir olarak, asemptomatik kreatinin kinaz (CK) yüksekliği araştırılması sonrası inflamatuvar miyopati tanısı konulabilir¹³. Dermatomiyoit, polimiyoit ve immün-aracılı nekrotizan miyopati akut olarak ortaya çıkabilse de, hastalarının büyük bir kısmı aylar içerisinde kollar ve bacaklarda gelişen subakut proksimal kas güçsüzlüğü ile başvurur. İnküzyon cisimcikli miyozit hastaları, hayatın geç dönemlerinde, genellikle yavaş gelişen parmak fleksörleri ve diz ekstansör kaslarında güç-

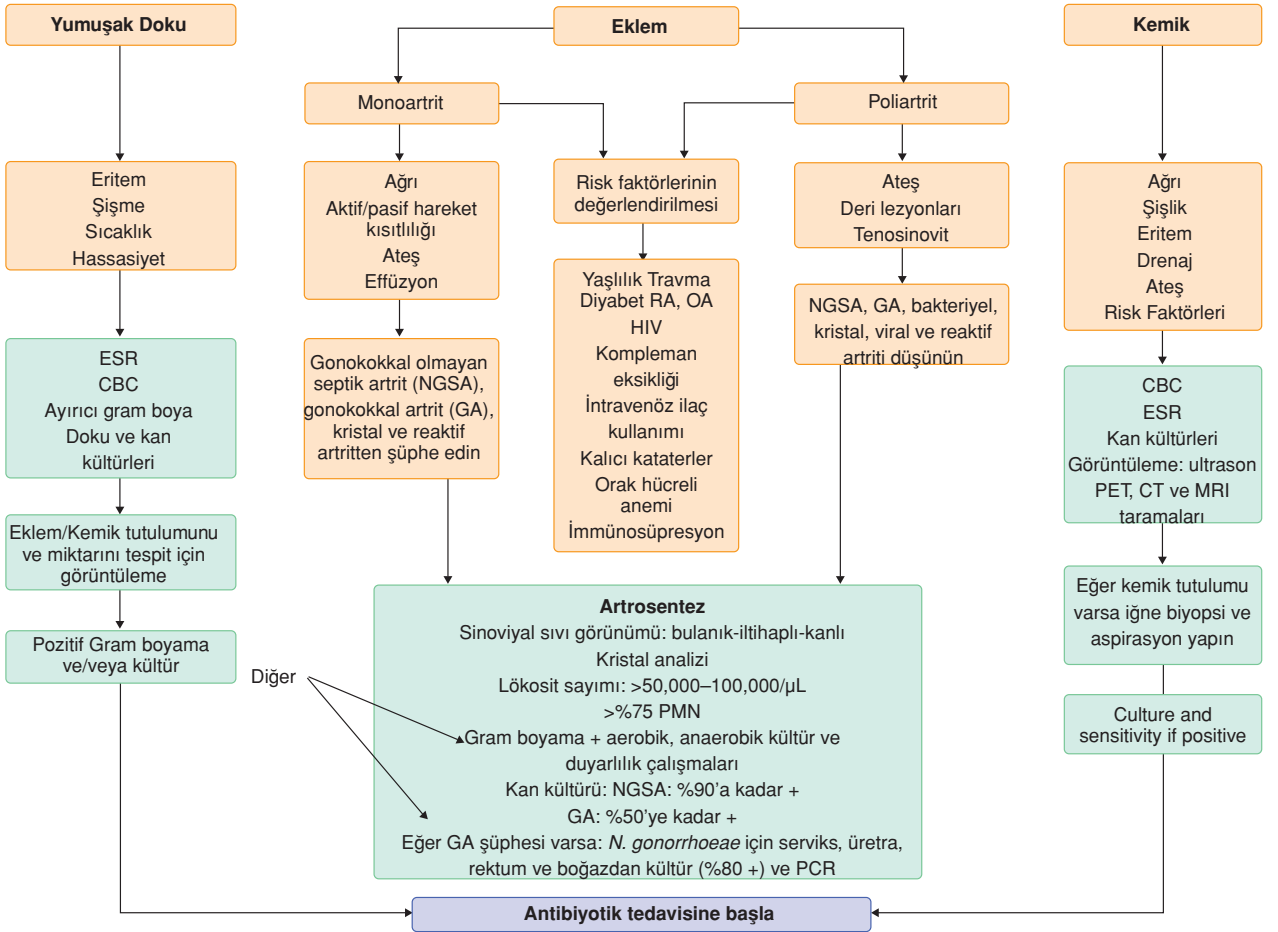
süzlükle başvurur. Bu hastalıkların daha spesifik tanısal bulguları tek tek incelenir (Tablo 253-2). Tanısal değerlendirme için hastaların bir çoğunda kas biyopsisi veya dermatomiyoitten şüphelenilen hastalarda cilt biyopsisi yapılır.

Dermatomiyoit

Dermatomiyoit hastaları tipik olarak kas güçsüzlüğü veya karakteristik cilt bulguları ile başvurur^{14,15}. Dermatomiyoitin patognomik cilt bulguları heliotrop rash, göz çevresinde bazen ödemle birlikte görülen menekşe rengi maküler eritem ve metakarpofalangeal eklemlerin dorsal yüzünde ve interfalangeal eklemler üzerinde görülen menekşe rengi papüller olan Gottron papülleridir (Şekil 253-2). Periungual telenjektaziler ve tromboze kapillerler, güneşe maruz kalan bölgelerde poikiloderma (boyun bölgesindeki şal belirtisi gibi), iz bırakmayan alopesi ve cilt altı kalsifikasyonlar dermatomiyoit tanısı için destekleyici bulgulardır. Belirgin kaşıntı olması da dermatomiyoitin sık görülen bulgularındandır. Dermatomiyoit hastalarındaki kas güçsüzlüğü hastalığa özgü olmayıp diğer bir çok kas hastalığından ayırıcı bir bulgusu yoktur.

Dermatomiyoit tanısından şüphelenen hastalar için yardımcı laboratuvar testleri serum kreatinin kinaz (CK) (ciddi aktif hastalarda bile normal veya düşük olabilir) ve dermatomiyoit-ilişkili otoantikörlerdir (anti-Jo-1, anti-

Yumuşak Dokular, Eklem ve Kemiklerin Enfeksiyonunun Klinik Değerlendirmesi



ŞEKİL 256-1. Yumuşak dokular, eklemler ve kemiklerin enfeksiyonunun klinik değerlendirmesi. CBC = tam kan sayımı; CT = bilgisayarlı tomografi; ESR = eritrosit sedimentasyon hızı; GA = gonokokkal artrit; HIV = HIV; IV = intravenöz; MRI = manyetik rezonans görüntüleme; NGSA = gonokokkal olmayan septik artrit; OA = osteoartrit; PCR = polimeraz zincir reaksiyonu; PET = pozitron emisyon tomografisi; PMN = polimorfonükleer lökosit; RA = romatoid artrit.

TEDAVİ

Rx

Eklem aspire edilir edilmez ve ideal olarak kan kültürleri alındıktan sonra derhal antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Pürülan materyalin temizlenmesi ve gereğinde debridmanın yapılması esastır. Ampirik antimikrobiyal tedavi seçiminde, septik artrit olası nedeni olduğu düşünülen organizmalara ve Gram boyama ve kültür sonuçlarına dayanmaktadır. Bir antibiyotik tedavisi rejiminin diğerine avantajı gösterilmemiştir. Eğer başlangıçtaki sinoviyal sıvının Gram boyaması gram pozitif kokları gösteriyorsa, MRSA'ya bağlı enfeksiyon sıklığının artışı ve mümkün olan en kısa sürede etkili antimikrobiyal tedaviye başlama ihtiyacı göz önüne alındığında vankomisin önerilir. Daptomisin, linezolid ve seftarolin alternatif ilaçlardır. Eğer başlangıçtaki Gram boyama gram negatif basilleri gösteriyorsa, *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı da etkili geniş spektrumlu bir ajan önerilir. Bu ajanlar arasında seftazidim, sefepim, imipenem, meropenem, piperasilin-tazobaktam ve intravenöz siprofloksasin bulunur. Eğer Gram boyama negatif ise, immün sistemi sağlam hastalarda tek başına vankomisin veya öykü ve muayeneye dayanarak gram negatif enfeksiyon ihtimali olmayanlarda vankomisin tek başına veya vankomisinle birlikte listeden bir gram negatif antibakteriyel uygundur. Kültür ve in vitro duyarlılık sonuçları mevcut olduğunda tedavi değiştirilebilir. Antibakteriyel tedavi süresi 2 ile 6 hafta arasında değişir ve eldeki verilere göre en azından çocuklarda bir aspirasyon ve 2 haftalık tedavi genellikle yeterli olmaktadır.

Eklem açık drenajına karşı iğne ile artroskopik drenajın rolü belirsizdir.⁶ Seri iğne aspirasyonu ve antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ve nekrotizan fasiit gibi yaşamı tehdit eden komplikasyonlar geliştiren hastaların kalçadaki septik artritlerine cerrahi tedavi uygundur. Artrotomi veya debridmana karşı artroskopi ile sinovektomi veya sinovektomizis lavajın faydası hiçbir çalışmada gösterilmemiştir. Eklem kontraktürlerini önlemek için hastalar

olabildiğince hızlı mobilize edilmelidir. Dekametazonun 4 gün boyunca oral olarak eşzamanlı kullanımı çocuklarda daha hızlı semptomatik iyileşmelere sağlayabilir,²¹ ancak bu durum yetişkinlerde hiçbir randomize çalışmada bildirilmemiştir.

ÖNLEME

Mevcut hastalıklarının tedavisi nedeniyle immünoşüpresyon veya glukokortikoid tedavisine ihtiyaç duyan hastalarda, bu ilaçların mümkün olabilecek en düşük dozlarının kullanımı için her çaba gösterilmelidir.

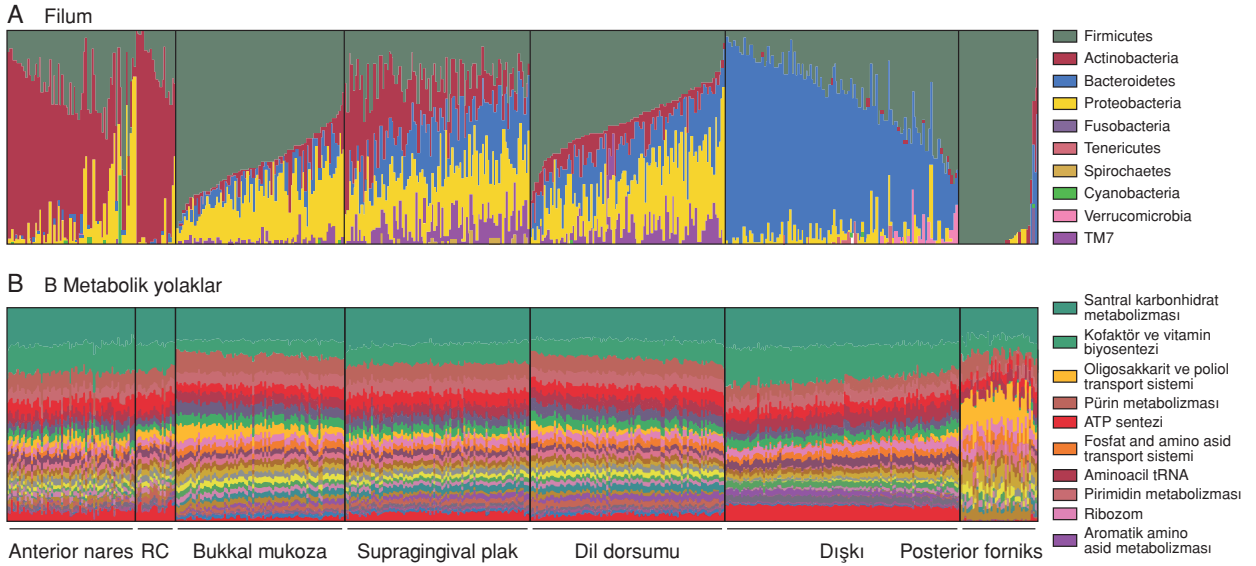
HASTALIĞIN SEYRİ

Septik artrit olan hastaların üçte birinden fazlasında özellikle yaşlılarda, osteoartrit veya romatoid artrit gibi önceden eklem hastalığı ve protektik eklemleri olan hastalarda kötü fonksiyonel sonuçlar mevcuttur. Hastaların %50'den fazlasında kötü eklem sonucu *S. aureus* enfeksiyonu ile ilgili olup özellikle immün sistemi baskılanmış veya poliartriküler sepsisi olan hastalarda ölüm oranı %10 ile %15'e kadar çıkabilmektedir.

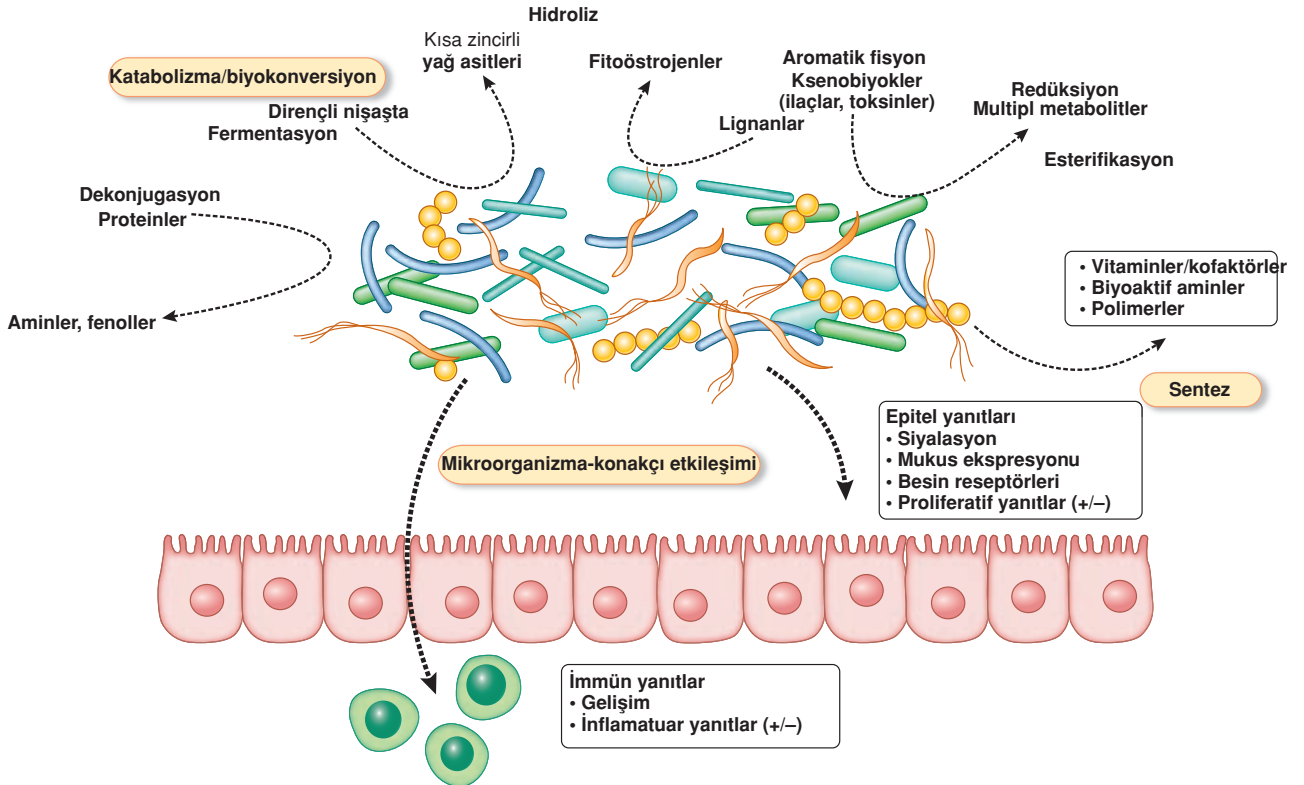
GONOKOKAL SEPTİK ARTRİT

EPİDEMİYOLOJİ

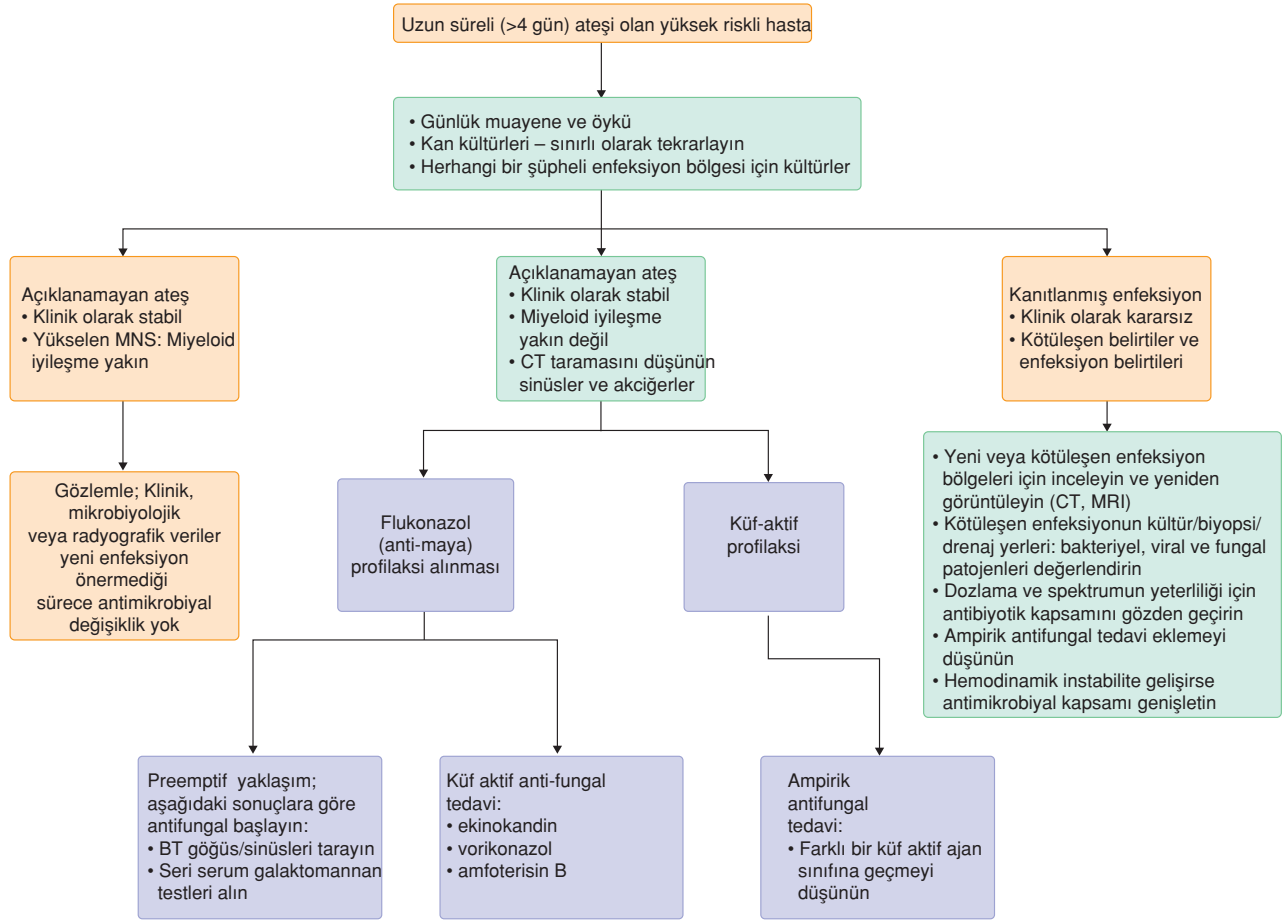
Genç ve sağlıklı hastalarda poliartralji ve artrit kadar oligoartriküler artrit ve tenosinovitin de yaygın nedeni *Neisseria gonorrhoeae*'dir (Bölüm 283). *N. Gonorrhoeae*'ye bağlı yaygın (dissemine) gonokokkal enfeksiyon ve septik artrit kadınlarda, erkeklerde oranla iki ile üç kat daha sık görülür. Birçok hastanın



ŞEKİL 262-4. İnsan mikrobiyom projesinden sağlıklı bireylerin yedi farklı vücut bölgesinden mikrobiyotanın mikrobiyal bileşiminin (A) ve öngörülen fonksiyonunun (B) karşılaştırılması. Topluluk bileşiminde bireyler arası önemli farklılıklar bulunurken, metabolik fonksiyon hem bireyler hem de vücut bölgeleri arasında eşit olarak dağılmış ve yaygındır. ATP = adenozin trifosfat; RC = retroaurikular kıvrım. (Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486:207-214.)



ŞEKİL 262-5. Yerli mikrobiyotanın potansiyel fonksiyonları. Mikrobiyota, mikroorganizmaların sentetik veya katabolik metabolik aktivitesi veya doğrudan konakçı-mikroorganizma etkileşimleri yoluyla etkilere sahip olabilir. Diyet veya konakçıdan türetilen bileşiklerin katabolizması ve biyokonversiyonu, besinleri konakçı için daha erişilebilir hale getirebilir veya ilaçların biyoyararlanımını değiştirebilir. Mikrobiyotanın bazı üyeleri önemli kofaktörleri veya aminler gibi biyoaktif sinyal moleküllerini sentezleyebilir. Mikrobiyota ve konakçı arasındaki sinyal, mukusun değişen ekspresyonu veya immün yanıtın değişmesi gibi konakçı fonksiyonundaki değişiklikleri tetikleyebilir. (Young VB. The role of the microbiome in human health and disease: an introduction for clinicians. *BMJ*. 2017;356:j831.)



ŞEKİL 265-4. 4 günlük ampirik antibiyotikten sonra ateşi olan yüksek riskli hasta. MNS = mutlak nötrofil sayısı; BT = bilgisayarlı tomografi; IV = intravenöz; MRI = manyetik rezonans görüntüleme. (Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;52:e56-e93'den modifiye edilmiştir.)

sistemi) içeren bir hastalığa neden olur. HKHN alıcılarında ateş, döküntü, ishal ve hepatit birlikteliği şiddetli GVHD ile karıştırılabilir. Parvovirus B19 enfeksiyonu, bağışıklığı baskılanmış konaklarda şiddetli olabilir; hemofagositik sendromların başka enfeksiyöz nedenleri olmasına rağmen, ateş, döküntü ve hemofagositöz belirtileri ile ilişkili olabilir (Bölüm 160). Su çiçeği reaktivasyonunun karakteristik veziküler döküntüsü, özellikle antiviral profilaksi yokluğunda, kronik T hücre eksiklikleri olan kök hücre ve solid organ nakli alıcılarında nispeten sık görülür. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda dissemine hastalık, acil antiviral tedavi başlatılmadıkça yüksek ölüm oranları ile ilişkilidir. Yüksek riskli HKHN ve solid organ nakli alıcılarında profilaksi olarak uygulanan antiviraller, herpes simplex virüsü (HSV), varicella-zoster virüsü (VZV) ve CMV hastalığı ile ilişkili hem erken morbiditeyi hem de geç mortaliteyi azaltabilir, ancak ilaca bağlı toksisiteler göz önüne alınarak risk-fayda hesaplamaları yapılmalıdır.

Bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde; özellikle ilaca bağlı aşırı duyarlılık sendromları olmak üzere hem hafif hem de şiddetli olabilen ve nadiren yaşamı tehdit eden toksik epidermal nekrolize ilerleyebilen çok sayıda bulaşıcı olmayan döküntü ve lezyon nedeni vardır.

Sweet sendromu veya akut febril nötrofilik dermatoz, dermiste nötrofilik infiltrasyonlu deri lezyonları ile karakterize edilir (bakınız Şekil 411-23). Nötrofil engraftmanı sırasında, granülosit koloni uyarıcı faktör tedavisi sırasında, çok sayıda ilaçla ilişkili olarak veya özellikle hematolojik malignitelere (en sık olarak akut miyeloid lösemi) paraneoplastik bir patoloji olarak ortaya çıkabilir. Uygun mikrobiyal boyalar, kültür ve biyopsi; bu lezyonları ektima gangrenozumun enfeksiyöz nedenlerinden ve mikobakteriler, Nocardia ve mantarların neden olduğu diğer dissemine enfeksiyonlardan ayırt etmek için gereklidir.

RESPIRATUVAR SENDROMLAR

Başlangıçta radyolojik anormallikler olmasa bile öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve hipoksi ile kendini gösteren solunum semptomları olan

bir hastada pnömoniden şüphelenilmelidir. Fırsatçı enfeksiyonlar her zaman düşünülürken, immümkompremize hastalarda pnömoniye daha çok, lobar veya diffüz pnömoniye neden olabilen pnömokok ve Haemophilus influenzae gibi toplum kökenli patojenler neden olur. Ventilator kullanan hastalar, gram negatif basil pnömonisi veya stafilokokal pnömoni riski altındadır.

Fırsatçı mantarlar, immümkompremize nötropenik hastalarda ve transplant alıcılarında akciğer enfeksiyonunun nedenleri olarak giderek daha fazla tanımlanmaktadır. Blastomikoz, koksidiyoidomikoz ve histoplazmoz gibi endemik mikozlar, immümkompremize hastalarda yakın zamanda maruz kaldıktan sonra akut pnömoni olarak ortaya çıkabilir ve bu da seyahat öyküsünü zorunlu kılar. Candida türleri genellikle kalıcı vasküler ve üriner kateterleri kolonize etseler de, kandidal pnömoni, sistemik kandidiyazis yokluğunda olağandışıdır. Klasik olarak akciğer infiltrasyonunun "interstisyel patern" ile ilişkili olmasına rağmen, Pneumocystis türü pnömoni, patolojik incelemede granümatöz inflamasyon gösteren lokal konsolidasyon veya pulmoner nodüller olarak kendini gösterebilir. Aspergillus, Zygomycetes, Fusarium türleri ve Scedosporium türleri de dahil olmak üzere filamentöz mantarların tedavisi zordur. Başlangıçta, Aspergillus enfeksiyonunu, lokalize kanama için zemin hazırlayan, BT görüntülemesinde bir halo işareti ve enfarktüs ve nekroz oluşturan pulmoner vasküler yolla yayılabilir. Kaviter lezyonlara kadar ilerleyebilir. İnvaziv pulmoner aspergilloza genellikle Aspergillus fumigatus neden olur ve mantar enfeksiyonlarını saptamak için geleneksel yöntemlerle spesifik olarak tanımlanması çok zor olabilir. Floresan in situ hibridizasyona dayalı moleküler yöntemler umut verici bir yaklaşım olacaktır¹¹. Bu organizmalar, BT'de belirgin bulgular olsun veya olmasın, tipik trakeobronşit özellikleriyle ortaya çıkan primer hava yolu hastalığına da neden olabilir. Bu enfeksiyon, bronş anastomozunu da tutabilen ve akciğer nakli alıcılarında özellikle iyi tanımlanan bir enfeksiyondur.

da hızla ilerleyen, fatal meningokoksemi ortaya çıkabilir ve terminal kompleman yolu (C5-C9) defektlerinde ve C3 eksikliğinde tekrarlayan meningokok enfeksiyonları için belirgin bir risk vardır.

Fcy-reseptör II (CD32), Fcy-reseptör III (CD16), mannoz bağlayıcı lektin, TLR-4 ve β 2-adrenoseptör genini kodlayan genlerdeki polimorfizmler, artan risk ile ilişkilendirilmiştir. Mannoz bağlayıcı lektin, kompleman aktivasyonunu başlatan bir plazma opsoninidir; bu gendeki spesifik polimorfizmler, bazı çalışmalarda meningokok hastalığı olan çocuklarda kontrol grubuna göre daha sık tanımlanmıştır. Plazminojen aktivatör inhibitörü 1 konsantrasyonlarının meningokokal sepsisin ciddiyetini ve mortalitesini etkilediği görülmektedir, bu da bozulmuş fibrinolizin patofizyolojide önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Meningokok hastalığı ayrıca nefrotik sendrom, konjenital veya edinilmiş hipogamaglobulinemi, splenektomi ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV)/edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) gibi immüno-supresif bozukluklarla bağlantılıdır (sporadik meningokok hastalığı için yaklaşık 10 kat artmış risk). Bununla birlikte, HIV enfeksiyonu oranlarının çok yüksek olduğu ülkelerde meningokok hastalığının salgınlarında belirlenmiş bir artış olmamıştır.

Meningokoklar, bazı hastalarda 30 ila 45 dakikalık bir tahmini ikiye katlanma süresi ile vasküler kompartmanlarda veya BOS'ta hızlı bir şekilde çoğalabilirler. Dolaşımda veya BOS'ta endotoksin gibi inflamatuvar mediyatörlerin yüksek düzeyde salınımı; kemokinler, sitokinler, bradikinin ve nitrik oksitin aşırı salınımını tetikler. Vasküler dilatasyon, hipovolemi, kapiller kaçak ve miyokard fonksiyonunda belirgin azalma ile sonuçlanır. Daha sonraki bir aşamada, önemli kompleman aktivasyonu, anafilatoksinlerin (C3a ve C5a) yüksek seviyelerde üretilmesi damar duvarında düz kaslarının gevşemesine ve endotel bariyer fonksiyonunun değişmesine katkıda bulunur. Kapiller kaçak sendromu değişmiş kapiller duvar boyunca damar dışına albümin ve suyun artmış akışı ile sonuçlanır. Fulminan meningokoksemili bir hastada, damar dışı dokuda büyük bir miktarda sıvı birikir. Meningokoksemi kaynaklı ölümlerin başlıca nedeni dolaşım kollapsı ve çoklu organ disfonksiyonudur. Menenjitte morbidite ve ölüm ağırlıklı olarak beyin ödemeine bağlıdır.

İnsan sepsisinin anlaşılması ve aşılar yoluyla mukozal patojenlerden korunma için bu yıkıcı, evrimsel olarak başarılı zorunlu insan patojeninin patojenik mekanizmalarının ortaya çıkarılması önemlidir.

KLİNİK BELİRTİLER

Meningokoklar menenjitte (olguların %37-50'sinde), septisemiye (meningokoksemi, olguların %10-18'inde) veya her ikisine (olguların %7-12'sinde) neden olur. Daha az sıklıkta görülme şekli; ılımlı bakteriyemi veya pnömoni (olguların %10'u) ve %5'ten az olguda septik artrit, perikardit, kronik bakteriyemi veya konjonktivit. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da yakın zamanda meningokokal üretrit salgınları bildirilmesine rağmen, meningokok-

lar nadiren üretrit ve proktite neden olabilir. Endemik ve epidemik hastalık salgınlarında başvuru sırasında invaziv meningokokal hastalığı olan hastaların %28-77'sinde hemorajik deri lezyonları (peteşi, purpura; Şekil 282-3) vardır, ancak bu lezyonlar koyu ciltli hastalarda bulunmaz veya görülmesi zordur. Hemorajik lezyonlar bazen mukoz membran ve skleralarda görülebilir ancak özellikle uzuvlarda yaygındır. Meningokoksemiye bağlı peteşiler, diğer ilaç veya enfeksiyonların indüklediği trombositopeni veya lökositoklastik vaskülit nedeniyle noktasal peteşilerden daha büyük ve daha mavidir. Solmayan maküler raş meningokok bakteriyemisinin belirtisi olabilir. Daha çok meningokoksemi ve dissemine intravasküler koagülasyon hastalarında yayılan ekimoz ve purpuralar (çap > 10 mm) belirtilmiştir (Bölüm 166), ancak hastalığın 12. saatine kadar görülmeyebilir. Vaskülitte ek olarak Kayalık Dağlar Benekli Ateşi (Bölüm 311) ve enteroviral enfeksiyonlar (Bölüm 355) meningokoksemi ayırıcı tanılardır.

İnvaziv meningokokal hastalığın en sık klinik görünümü menenjitir. Baş ağrısı, ateş, döküntü, meningismus ve bilinç durumunun bozulması karakteristik özellikleridir; bununla birlikte döküntü olmayabilir, pnömokok veya diğer etkenlerin neden olduğu bakteriyel menenjit, viral menenjit veya erken evre ensefalite benzererek prezente olabilir. Bakteriyemik meningokokal pnömoni daha sık serogrup Y ve W'ye bağlı olarak adolesan ve erişkinlerde özellikle de yaşlı erişkinlerde (yaklaşık 1/3 olgu 65 yaş üstüdür) görülür. İzole septik perikardit veya septik artrit şeklinde görülebilir, invaziv meningokokal hastalık sonrası iyileşme fazında otoimmün veya antikor aracılı poliartrit görülebilir. Kronik meningokoksemi, düşük dereceli ateş ve romatoid artrit ile karıştırılabilen poliartriküler artrit ile kendini gösterebilir.

TANI

Meningokokal menenjitin klinik tanısı ateş, döküntü, meningeal bulgular ve bozulmuş mental durum varlığına dayanır. Meningokokseminin erken klinik tanısı bu evrede döküntü, meningeal bulgular ve yüksek ateş olmayabileceği için zordur. Fulminan seyredebilir (<24 saat) ve hastalığın erken evresi enterovirus yada influenzanın neden olduğu viral enfeksiyonları taklit edebilir. Bu nedenle, hızlı tanı koyup tedavi etmek zor olabilir. Sepsisin genel semptomları (bulantı ve kusma, uyku hali, iritabilite, bacak ağrısı, el ve ayaklarda soğukluk, anormal cilt rengi) vardır. Bununla birlikte, bu semptomlar (ateş ve döküntünün aksine) spesifik belirtiler değildir. Ateşli çocuk, adolesan veya erişkinin kıyafetlerinin çıkartılıp döküntüsünün incelenmesi konusunda ebeveynler ve akrabalar yönlendirilmeli; aile, akraba veya bakıcıların bir hastanın ani veya hızlı kötüleşmesi konusundaki endişelerine karşı hekimler ve yardımcı sağlık personeli uyanık olmalıdır.

İnvaziv meningokokal hastalığın kesin tanısı kan, BOS, sinoviyal sıvı, plevral sıvı, idrar veya perikardiyal sıvı gibi steril vücut sıvılarından *N. meningitidis*'in bakteriyolojik izolasyonu veya antijen veya DNA identifikas-



ŞEKİL 282-3. Meningokok hastalığının klinik belirtileri. A ve B, Meningokok bakteriyemisinin maküler ve peteşiyel döküntüleri C, Ekimozlar ile fulminan meningokok sepsisi D, Meningokokseminin dijital nekrozu E, Fulminan meningokok sepsisinde hemorajik adrenal bezler (Modifi ed from Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcemia and *Neisseria meningitidis*. Lancet. 2007;369:2196-2210.)

EPİDEMİYOLOJİ

Kolera, hem pandemi potansiyeli olan salgınlara neden olma eğilimine hem de etkilenen tüm bölgelerde endemik kalma yeteneğine sahiptir. Epidemik olduğu bölgelerde tüm yaş gruplarının enfekte olma riski varken, endemik bölgelerde genellikle iki yaşından büyük çocukları etkiler. *V. cholerae*; O1 ve O1 dışı suşlarla birlikte nehirlerde ve nehir ağzı ekosistemlerinde yaşar. O1 dışı suşlar ve toksijenik olmayan O1 suşları, toksijenik O1 suşlarından daha baskındır. Doğal ortamlarında *V. cholerae*, doğal ortamında yosunlar ve deniz kabuklularına eklenerek simbiyotik olarak yaşar. Bu tür besinlerin sıcaklık, tuzluluk ve besin durumu gibi çeşitli koşulları *V. cholerae*'nin yaşam durumunu belirler. Bu koşullar tersine döndüğünde vibriyolar yaşayabilir fakat üretilemez. Son zamanlardaki veriler, vibriyo fajlarının *V. cholerae*'nin doğal yaşam ortamındaki sayısını, epideminin başlangıcı ve bitişini belirleyen faktör olduğunu göstermektedir. Fajlar aynı zamanda genetik materyali toksijenik olmayan suşlara aktararak yeni *V. cholerae* serogruplarının oluşumunda rol oynar.

Kolera insanlara kontamine su kaynakları ve gıdalarla bulaşır. İnsanlardan birinin enfekte olmasıyla özellikle önceden naif olan popülasyonda çok büyük atak hızı oluşabilir. Nehirlerdeki, göllerdeki, havuzlardaki ve kaynaklardaki kontamine suların içilmesi ile hastalığın geçişi gösterilmiştir. Kaynatılmamış suların içilmesi, içme sularının kontamine ellerle hazırlanması, sokak satıcılarından içme sularının alınması, içme sularına kontamine buz eklenmesi ve içme suyunun evin dışında olması risk faktörleridir. Bu risk faktörleri 1991'deki büyük Peru epidemisinde kolera bulaşıcılığına katkıda bulunmuştur. Kaynatılmış su içilmesi, asitli içecekler, karbonatlı su ve suyun depolanmasında dar kapların kullanılması koruyucu faktörlerdir. Kolera epidemisinin beklenmiş pirinç, çiğ balık, pişmiş yengeç, deniz ürünü, pişmemiş ıstirideye ile taze meyve ve sebze yenilmesi ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir. Hastalığın bulaşı için büyük miktarda inokulum gerektiği için insandan insana bulaş daha azdır. Yüksek bulaş oranları (yaklaşık olarak %50) koleranın endemik olduğu bölgelerdeki hastalarla aynı evde yaşayan kişilerde bildirilmiştir.

Kolera epidemileri sıcak mevsimlerde görülür. İklim değişikliği ve çeşitliliği yapan faktörler kolera insidansını etkiler. Global iklim değişikliğini temsil eden periyodik bir fenomen olan El Nino güney salınımı (ENSO-El Nino-southern oscillation) kolera ve vektör ilişkili hastalıkların bulaşını etkilemiştir. ENSO, Pasifikte Peru kıyısındaki soğuk suların ısınmasına dolayısıyla bitki ve hayvan planktonlarının gelişimine ve *V. cholerae*'nin çoğalmasına neden olmuştur.

Koleranın bulaşında bazı konak faktörleri önemlidir. *Helicobacter pylori* ilişkili kronik gastrit hipoklorhidriye neden olarak kolera için predispozisyon oluşturur. Asya'da ve son zamanlarda Latin Amerika'da O kan grubu olan

kişilerde ciddi hastalığa açıklanamayan bir yatkınlık gözlenmiştir. Endemik bölgelerde doğuştan gelen yatkınlık da bildirilmiştir. Bu nedene iklimsel, mevsimsel, bakteriyel ve konak faktörleri arasındaki kompleks ilişki kolera bulaşını etkiler. Her ne kadar gelişmekte olan ülkelerin büyük kısmı kolera- dan etkilense de Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve Avustralya gibi bazı gelişmiş ülkelerde de yerel ve importe vakalar bildirilmiştir. En son salgınlar 2010'da Haiti'de ve 2016 ve 2017'de Yemen'de meydana gelmiştir. Şekil 286-1'de 1989 ile 2015 yılları arasında koleranın dünyadaki dağılımı gösterilmektedir.

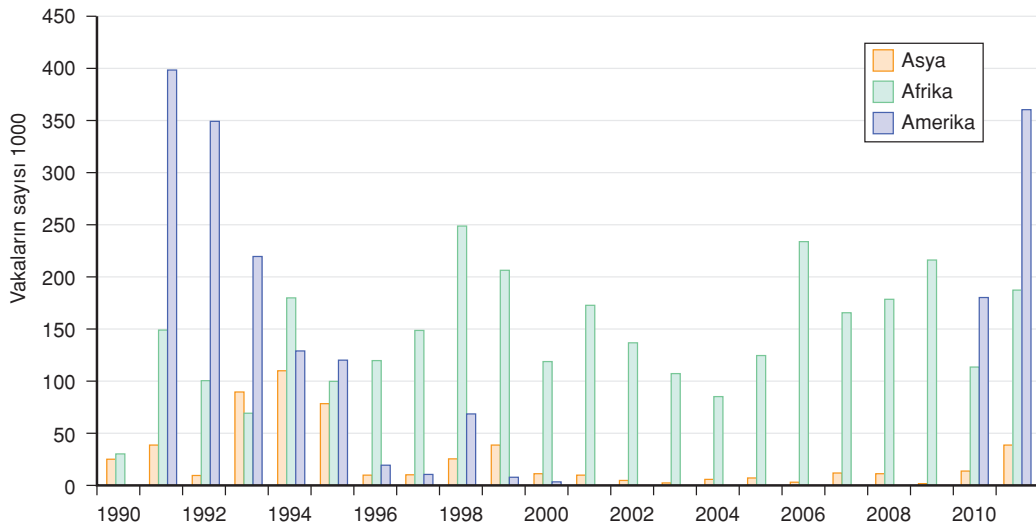
PATOBYOLOJİ

V. cholerae O1 ve O139, ince barsaktan sıvı ve elektrolit sekresyonunu artıran bir enterotoksin salgılayarak klinik hastalık tablosuna neden olur. Bakterinin enfeksiyöz dozu çeşitlilik göstermektedir. Hastalık oluşumu için su ile bulaşta çok sayıda bakteri (10^3 - 10^6) gerekirken, gıda ile bulaşta daha az sayıda bakteri (10^2 - 10^4) gerekir. İnkübasyon süresi 12-72 saat arasında değişir; ortalama 1.4 gündür. Kolera toksini (CTX), monomer A ve Pentamer B olmak üzere iki subünitten oluşur. B subüniti, toksinin spesifik reseptörü olan, insanların ve bazı memelilerin barsak mukozalarındaki yüzey hücreleri boyunca lokalize olan gangliozidlere (GM1) bağlanır. Aktif olan A subüniti disülfid bağlarla bağlanmış A1 ve A2 olmak üzere iki komponente sahiptir. A1 komponentinin adenilat siklazı aktive etmesi sonucunda barsak epitelyum hücrelerinde mikrovilluslardan sodyum ve klor absorpsiyonunu engelleyen ve kript hücrelerinden su ve klor sekresyonunu artıran sıklık adenilat monofosfat artışı olur. Bu durum Tablo 286-1'de gösterildiği üzere sulu ve elektrolit içeriği plazmaya benzeyen diyareye neden olur. Patojenik *V. cholerae*'lerden hastalıktaki rolü tam olarak bilinmeyen birkaç toksin daha izole edilmiştir.

KLİNİK BELİRTİLER

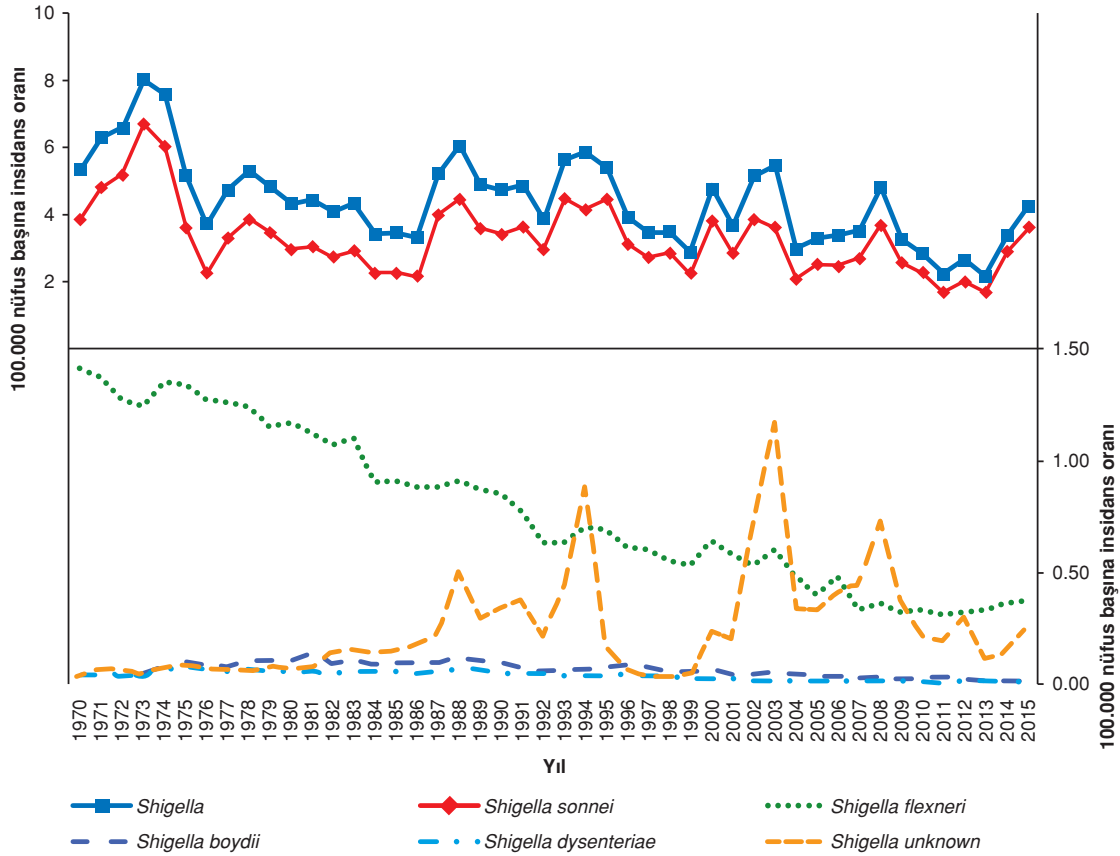
Kolera, sulu diyare ve hafif düzeyden yaşamı tehdit edecek kadar ciddi olabilecek dehidratasyonla karakterizedir. Hafif dehidratasyonu olan hastalarda kolera, sulu diyareye neden olan diğer enterik patojenlerden ayırt edilemez. Diğer taraftan koleraya sekonder olarak ciddi dehidratasyon gelişen hastalarda, dışkılarının pirinç suyu görünümünde olması ve diğer hastalıklarda bu kadar hızlı (birkaç saat içinde) ve ciddi dehidratasyon gelişmemesi nedeniyle tanı kolayca konulur. Hastalık ani başlar ve sulu diyare, kusma, yaygın kramp- lar ve oligüri ile karakterizedir. Fizik muayenede; nabızda zayıflama, nadiren ateş görülür. Hastalar endişeli ve huzursuz görünür. Gözler batan güneş gibidir, mukoz membranları kurudur, cilt elastisitesini kaybeder ve cilt tutulduğunda retraksiyonu yavaştır. Kişinin sesinde kısılma ve barsak seslerinde artış vardır. Sulu diyare kolera için belirleyici bir özellik olmakla birlikte bazı

Bilgdirilen kolera vakalarının sayısı



ŞEKİL 286-1. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporlarına göre 1989-2015 yılları arasında koleranın dünyadaki dağılımı. (DSÖ'nün izniyle yeniden basılmıştır. Kolera, 2016. Wkly Epidemiol Rec. 2017;92:521-530.)

Kültürle doğrulanmış *Shigella* infeksiyonları (tüm türler) insidans oranları, Amerika Birleşik Devletleri, 1970-2015



ŞEKİL 293-1. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerine (tüm türler) bildirilen laboratuvar onaylı *Shigella* infeksiyonu insidans oranları, Amerika Birleşik Devletleri, 1970-2015. Üst panel, *Shigella* (tüm türler) ve *Shigella sonnei* ile infeksiyon insidans oranları. 1970'ten beri, *Shigella* (tüm türler) ile infeksiyon insidansı, *Shigella sonnei* ile infeksiyon insidansı ile belirlenmiştir. Alt panel, belirtilmemiş bir türle infeksiyonlar dahil olmak üzere *Shigella sonnei* dışındaki tüm *Shigella* türleriyle infeksiyon insidans oranları. *Shigella flexneri* ile infeksiyon insidansı 1980'lerden beri azalmaktadır. 1980'lerin ortalarından itibaren, tanımlanamayan *Shigella* türleriyle infeksiyonu insidans oranları dalgalanmaktadır. Bu da muhtemelen salgın esnasında halk sağlığı laboratuvarlarının *Shigella* izolatlarını türe göre karakterize edemediği durumlara bağlıdır. *Shigella boydii* ve *Shigella dysenteriae* infeksiyonları Amerika Birleşik Devletleri'nde nadirdir.

melen infekte küçük çocuklara daha fazla maruziyet sebebiyle erkeklerden daha sıktır. Şiddetli şigeloz nedeni olan *S. flexneri* ise, 20-69 yaş arası özellikle siyahi erkeklerde,¹³ muhtemelen MSM popülasyondaki bulaş sebebiyle kadınlardan daha sıktır. Gelişmekte olan ülkelerde şigeloz yıl boyunca gözlenebilmesine rağmen yağışlı mevsimlerde, açık dışkılamayla organizmaların içme suyuna karışımının artması veya kurak mevsimlerde kişisel hijyen için suyun azalması sebebiyle mevsimsel pikler yaşanabilir.

PATOBİYOLOJİ

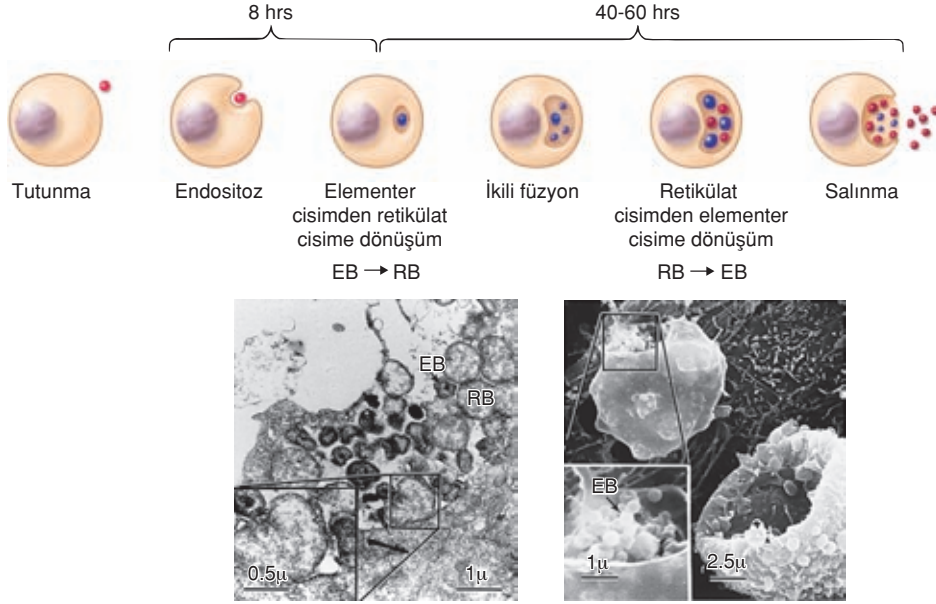
Gen ekspresyonundaki değişiklikler sonucu *Shigella*, kalın bağırsakta çoğaldıkça asit pH'a dirençli hale gelip diğer duyarlı bireye bulaştığı zaman mide asiditesinde kendisine koruma sağlar. Böylece düşük inokulumla bulaş sağlanmış olur. Mideyi geçtikten sonra, *Shigella* asit direncini yöneten genleri yerine karmaşık koordineli mekanizmalarla konağın kolon epiteline invaze olmasını sağlayan diğer genleri eksprese eder.¹⁴ Organizmanın kolonda aşması gereken iki ana bariyer vardır; birincisi kolondaki normal bağırsak mikrobiyomunun bilinmeyen mekanizmalarla kompetitif inhibisyonu, ikincisi mikrobiyal mukolitik moleküllerin ekspresyonuyla epitel hücrelerinin üzerindeki mukus tabakaya penetrasyon. *Shigella* ayrıca bağırsak mukozasının antimikrobiyal peptitlerinin üretimini down-regüle eder, aksi takdirde lenfoid Peyer plaklarındaki M hücrelerine invazyonu bozulabilir. Bakteriler daha sonra lamina propria transsitotza geçer, burada makrofajlar tarafından yutulur. İnflamatuar sitokinleri indükleyerek makrofaj ölümüne ve polimorfonükleer lökositlerin mukozaya migrasyonuna yol açar. Hücre bağlantı proteinlerinin *Shigella* kaynaklı bozulmasıyla gerçekleşen lökosit migrasyonu, epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıları daha da açar. Bu da lümenin çok daha fazla organizmanın, kolon epitel hücrelerinin bazolateral membranına

yerleşmesine yol açar ve burada konakçı hücrelerinin fagositoz benzer bir mekanizmayla bakterileri sindirmesini indükler.¹⁵ *Shigella* daha sonra fagositik vezikülü eriterek sitoplazmaya girer ve çoğalır; hareketsiz olmalarına rağmen kendilerini hücrenin yüzeyine doğru itmek için aktinleri çapraz bağlama yeteneklerini kullanırlar. İndüklenen fagositoz benzeri mekanizmayla, bir epitel hücresinden diğerine aktarılırlar. Komşuluk yoluyla invaze edilen konakçı epitel hücrelerinin inflamasyonu ve ölümü, mukozal ülserasyonlara ve eritrositler lökositlerin kolonik lümenine takiben dışkıya geçmesine neden olur. Eş zamanlı olarak regülatuar yollar, organizmaları lokalize alanda tutmak için doğal immün sistemde T hücreleri aktive eden sinyalleri oluşturur.

KLİNİK BELİRTİLER

S. sonnei ve *S. boydii*'ye bağlı infeksiyonlar tipik olarak 1-3 günlük inkübasyon sonrası ateş ve hafif-orta şiddetli sulu ishale seyrederek (Tablo 293-1) ve ciddi dehidratasyona sebep olmaksızın 3-5 gün içinde tedavisiz düzeler. Dışkı mikroskop altında incelenirse, altta yatan mukozal inflamasyona bağlı çok sayıda lökosit ve eritrosit gözlenir. İnflamasyon *S. flexneri*'de olduğu gibi daha şiddetli olduğunda sulu ishal, kanlı ishale dönmeye başlar ve dizanteriye ilerleyebilir. Dizanteride günde birçok kez (10 ila > 40 kez) küçük hacimli kanlı mukoid gaita, abdominal kramplar ve tenesmus görülür. En şiddetli infeksiyonlar *S. dysenteriae* tip 1'e bağlıdır, sulu ishalden kanlı ishale ve sıklıkla dizanteriye hızlı progresyon gözlenir.

S. flexneri ve *S. dysenteriae* tip 1 ile infeksiyonun şiddeti ve komplikasyonları, gelişmekte olan ülkelerdeki çocuk ölümlerinin nedenleri arasındadır. Bu popülasyonda, infekte eden suş veya enterik florayla bakteriyemi gelişebilir ve şiddetli mukozal inflamasyon toksik megakolona yol açabilir. Kolon perforasyonu ve pankolit cerrahi müdahale gerektirebilecek nadir kompli-



ŞEKİL 302-1. Klamidyalarda yaşam döngüsü. Üst panel, tüm klamidyalarda ortak olan yaşam döngüsünü göstermektedir. Kırmızı noktalar, elementer cisimleri (EC) temsil eder ve mavimsi noktalar retikül cisimleri (RC) temsil eder. Klamidyalarda ökaryotik hücreleri çoklu bağlanma mekanizmaları yoluyla enfekte eder. Bağlanmadan sonra, EC'ler hücreye zara bağlı bir vakuol şeklinde girer ve Lizozomlara kaynaşmadan kalırlar. EC'ler RC'ler halinde yeniden düzenlenir ve 2 ila 3 saatlik bir ikiye katlama süresiyle 8 ila 12 kez eş zamansız olarak çoğalır. Büyüme döngüsünün sonunda RC'ler yeniden EC'lere dönüşür. Her döngü sonunda 100 ila 1000 yeni bulaşıcı EC oluşur. Sol alt panelde enfeksiyondan 40 saat sonra çekilen elektron mikroskop görüntüsüdür. Sitoplazmaları içinde yoğun bir nükleoid yapıya sahip olan büyük RC'leri ve daha küçük EC'leri göstermektedir. Sağ alt panel, enfeksiyondan 60 saat sonra alınan bir taramalı elektron mikroskop görüntüsüdür. Enfekte bir HeLa hücrelerinden çıkan birçok EC içeren zara bağlı bir vakuolu göstermektedir.

TABLO 302-1 İNSANLARDA KLAMİDYA İLİŞKİLİ BAŞLICA HASTALIKLAR, KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI

TÜR	SEROVAR	HASTALIK	BULAŞMA YOLU	TANI	KORUNMA
<i>C. trachomatis</i>	A-C	Trahom	Fomit, sinekler	Klinik tanı, kültür/NAAT	SAFE* önlemleri
	D-K	Üretrit, servisit, proktit, epididimit, PID	Cinsel temas	NAAT	Tek eşlilik, eğitim, kondom kullanımı, partner tedavisi
	D-K	İnklüzyon konjonktiviti, infant pnömonisi	Perinatal bulaş	Kültür, DFA, NAAT, pnömoni için seroloji	Perinatal klamidyaya taraması ve enfekte annenin tedavisi
	L1-L3	Lenfogradüloz Venereum	Cinsel temas	Seroloji veya kültür/NAAT+ OmpA tiplendirme	Tek eşlilik, eğitim, kondom kullanımı, partner tedavisi
<i>C. pneumoniae</i>	Tek	Üst solunum yolu enfeksiyonları, atipik pnömoni, astım alevlenmesi	Damlacık	Seroloji ya da kültür/PZR	Yok
	Birden fazla	Psittakoz, atipik pnömoni, febril hastalık	Kuş sekresyonu ve tozlarının solunması	Seroloji	İtahl kuşların karantinası ve klortetrasiklinli antibiyotik tedavisi

NAAT, nükleik asit amplifikasyon testi; PID: pelvik inflamatuvar hastalık; DFA, direkt floresan antikor; PZR, polimeraz zincir reaksiyonu *Dünya Sağlık Örgütü'nün önerisinin kısaltması: S: cerrahi (trişiyazis için); A: antibiyotik (geniş kitle tedavisi); F: yüz temizliği; E: çevre temizliği

rak konjonktival inflamasyon üst konjonktivada skarlaşmaya neden olabilir. Oluşan skarlaşma nedeniyle üst göz kapağı içi dönerek kirpiklerin korneal aşınmaya neden olması izlenir (trikiazis). Trikiyazis zamanla korneal ödem, ülserasyon, vaskülarizasyon (pannus) ve opaklaşmaya neden olur. Oluşan bu korneal hasar genç erişkin ve orta yaş grubunda görmede azalma ve körlüğe neden olur. Özellikle adenovirüsün neden olduğu viral konjonktivit de aktif trahoma benzer ancak viral konjonktivitler kendi kendini sınırlayarak haftalar içinde düzelir. Trahom ayrıca *Haemophilus influenzae* gibi diğer bakteriyel patojenlerle süperenfekte olabilmekte ve pürülan göz akıntısı ve bulbar konjonktivada ciddi inflamasyon görülebilmektedir.

TANI

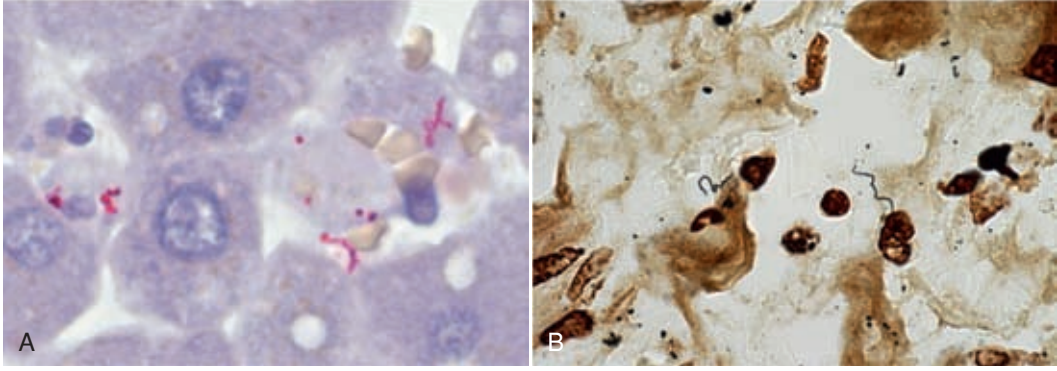
Trahom hastalığı genellikle az gelişmiş olan ülkelerde görüldüğü için laboratuvar tanısı için gerekli testlere ulaşım zordur. Bu nedenle hastalık tanısı genellikle skatrisyel hastalık ve aktif trahom bulguları temelinde konulur. Laboratuvara ulaşılabildiği taktide *C. trachomatis*'in izole edilmesi ile en az klinik kanıt ile dahi aktif trahomun kesin tanısı konulmaktadır. *C. trachomatis*'in hücre kültüründe izole edilmesi yönteminin duyarlılığın %50'den düşüktür

ve laboratuvar uğraşı fazla olan bir yöntemdir. Kültür dışı testler aktif trahomda daha yüksek duyarlılığa sahiptir. Örneğin, nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) en hassas tanı yöntemleridir. Ancak trahomun endemik olduğu bölgelerde kolayca ulaşılamamaktadır. Geç skarların oluştuğu erişkinlerde bu testlerden herhangi biri ile nadiren izole edilebilir.

TEDAVİ

Rx

Aktif trahom altı hafta boyunca günde iki kez tetrasiklinli göz kremi uygulanarak ya da oral makrolid ile tedavi edilebilir². Ancak küçük çocuklarda nazofarenk gibi göz dışı bölgeler de tutunabileceği için oral makrolid tedavisi daha sık tercih edilmektedir. 20 mg/kg (max:1 g) oral azitromisin tedavisi tedavi uyumu ve yan etki profili açısından tetrasiklinli krem tedavisi kadar etkilidir. Tetrasiklin uygulaması ile oküler yüzeyde tahriş görülebilmektedir. Trikiyazis için tek etkili tedavi cerrahi müdahaledir³. Göz kapağının geriye doğru çevrilmesi ile korneal hasar ve diğer görsel olmayan problemler önlenebilmektedir. Ancak ameliyattan sonra görülen nüks, cerraha erişimde zorluklar ve hastanın tedaviyi kabul etmesi gibi durumlar tedavi başarısını etkileyebilmektedir.



ŞEKİL 307-2. Karaciğerde leptospiralar. Spiroketlerin sarmal yapısına dikkat ediniz. A, Spiroketal ve granüler antigen boyaması gösteren immünohistokimiyal yöntem. B, Warthin-Starry gümüş boyama ile spiroketlerin görünümü.

hepatik parankim ve sinüzoidlerde ve küçük, orta ve büyük pulmoner kan damarlarının duvarlarında leptospiralar görülebilir.⁵ Leptospiralarda doku penetrasyonu, oyuk açma hareketi ile kollajenaz ve sfingomyelinaz dahil olmak üzere salgılanan enzimler aracılığıyla gerçekleştirilebilir. Leptospiral proteinler, kollajen, fibronektin ve lamininler gibi konakçı hücre dışı matris bileşenleri ile doğrudan etkileşime girer. Leptospiralar, kompleman aracılı lizisin alternatif yolağına karşı dirençlidir ve inhibitör kompleman faktörü H'ye bağlanabilir. Leptospiral lipopolisakkaritler ve lipopeptitler, düşük endotoksik etki gösterir ancak toll-like reseptör (TLR)-2 sinyal iletimi yoluyla doğuştan gelen bağışıklık tepkisini aktive edebilir ve sitokin yanıtı oluşturlar.⁶ Bağışıklığın öncelikle hümmoral ve serotipe özgü olduğu kabul edilir. Dolaşımdaki immün kompleksler, böbrek hasarına ve endotelial fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunabilir. Enfeksiyon sırasında γ δ T hücrelerinde artış meydana gelir. Leptospiralar ayrıca, plazminojeni doğrudan, fibrinolitik sistemin ana enzimi olan ve kanamaya önyak olan, plazmine etkinleştirir. Patojen, intermediate ve saprofit Leptospira türleri ile yapılan genomik çalışmalar, ortamada canlı kalma, kemotaksis ve patogeneze yer alabilecek hareketlilik ile ilgili genleri içeren nispeten büyük bir genomu ortaya çıkarmıştır. HLA-DQ6 aleli enfeksiyona karşı artan duyarlılıkla ilişkilendirilmiş olsa da konakçı genetik risk faktörleri hakkında çok az şey bilinmektedir.

KLİNİK BULGULAR

İnkübasyon süresi tipik olarak 7 ile 12 (2 ile 30 gün arasında) gündür. Hastalığın erken evresinde (ilk üç ile yedi gün), hastaların çoğu yüksek ateş (38° ile 40°C) ve miyalji ile başvurur. Öksürük, bulantı ve kusma ishal, baş ağrısı, fotofobi ve döküntü görülebilir. Konjonktival sufüzyon karakteristik bir bulgudur (Şekil 307-3), ancak hastalığın erken evresinin sonlarına doğru hastaların yalnızca üçte bir kadarında görülür. Miyalji belirgin olabilir ve en sık olarak kreatin fosfokinaz yükselmesiyle birlikte baldırlar ve lomber kaslar etkilenir. Şiddetli servikal ve abdominal miyalji, sırasıyla ense sertliğini veya akut batını taklit edebilir. Döküntü hastaların %10 ile %20'sinde görülür ve tipik olarak pretibial bölgede ve gövdede ürtikeryal, makülopapüler veya purpurik olabilir. Hepatosplenomegali ve lenfadenopati de görülebilir. Semptomların iyileşmesi, aglutinasyon yapan immünoglobulin (Ig)M antikorlarının varlığı ve leptospiremi azalma ile beraberdir. Klasik bifazik bir hastalık olduğundan, ateş remisyonundan üç ile dört gün sonra tekrarlayabilir. Bağışıklığın bu sonraki evresinde, şiddetli baş ağrısı sıklıkla mevcuttur ve fotofobi, meningeal belirtiler ve beyin omurilik sıvısı (BOS) pleositozu eşlik edebilir.

Şiddetli hastalık, ilk başvuruda veya leptospirozun geç döneminde ilerleyici olarak ortaya çıkabilir ve %10 ile %50 ölümlü sonuçlanabilir. Hayatı tehdit eden belirtiler böbrek yetmezliği, hipotansiyon, kanama ve solunum yetmezliğidir. Hastaların %5 ile %10'unda sarılık meydana gelir, transaminazlar ve alkalın fosfataz seviyelerinde sadece orta ve küçük seviyede artışlar olurken, serum bilirubin düzeyleri 40 ile 80 mg/dL'ye kadar yükselebilir. Leptospiroz akut kolestist olarak karşımıza çıkabilir. Uzun süreli hepatik sekeller tipik olarak görülmez. Böbrek bulguları tipik olarak non-oligürik hipokalemik böbrek yetmezliği ve tübüler sodyum reabsorbsiyonunda bozulmadır. Volüm kaybı, oligürik böbrek yetmezliği ve akut tübüler nekroz ile sonuçlanabilir ve ciddi vakaların yaklaşık yarısında böbrek yetmezliği ortaya çıkar. Sık görülen idrar tetkiki bulguları proteinüri, beyaz kan hücreleri, hematüri ile hiyalin ve granüler döküntülerdir.



ŞEKİL 307-3. Şiddetli leptospirozlu bir hastada konjonktival sufüzyon. Konjonktival sufüzyon, leptospirozun karakteristik bir belirtisidir ve en iyi subkonjonktival kanamanın üzerindeki sağ üst palpebral sınır boyunca görülür. (Courtesy Antonio Seguro ve Paulo Marotto, Emílio Ribas Hastanesi ve São Paulo Üniversitesi.)

Akciğer bulguları öksürük, nefes darlığı ve hemoptizi içerebilir. Leptospiroz ile ilişkili pulmoner kanama ve akut solunum sıkıntısı sendromu artık yaygın klinik prezentasyonlar olarak kabul edilmektedir.⁷ Yaygın alveoler kanaması olan leptospiroz hastalarında en sık görülen radyografik bulgular buzlu cam opasiteleri, asiner nodüller, buzlu cam nodülleri ve konsolidasyonlardır.⁸ Kardiyak iletim anormallikleri görülebilir ve hafif hastalıkta nonspesifik olma eğilimindedir. Şiddetli hastalıkta birinci derece atriyoventriküler blok ve perikardit belirtileri en sık görülen bulgulardır. Ventriküler fibrilasyon da dahil aritmiler gelişebilir.

Trombositopeni, leptospirozda sık görülen bir komplikasyondur ve bu durumun hastaneye yatış sırasında hastaların yarısından fazlasında mevcut olduğu bildirilmiştir. Uzun süreli hastalık ve akut böbrek hasarı trombositopeni için risk faktörleridir. Protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanları tipik olarak normaldir veya sadece hafif derecede yüksektir. Daha şiddetli hemorajik bulgulara ek olarak peteşi, konjonktival hemoraji ve purpura görülebilir.

Aseptik menenjit en sık görülen nörolojik bulgudur. Beyin omurilik sıvısı (BOS) bulguları arasında erken dönemde nötrofil hakimiyetinde ve sonraki dönemde ise lenfosit hakimiyetinde pleositoz bulunur. Glikoz genellikle normaldir ve BOS basıncı artmış olabilir. İntraserebral kanama, ensefalit, miyelit ve periferik nöropati daha nadirdir. Kronik üveit de dahil olmak üzere oküler leptospirozun öncelikle bir immünoopatojenik mekanizmadan kaynaklandığı ve hastalık sürecinin geç dönemlerinde ortaya çıktığı düşünülmektedir.

TANI

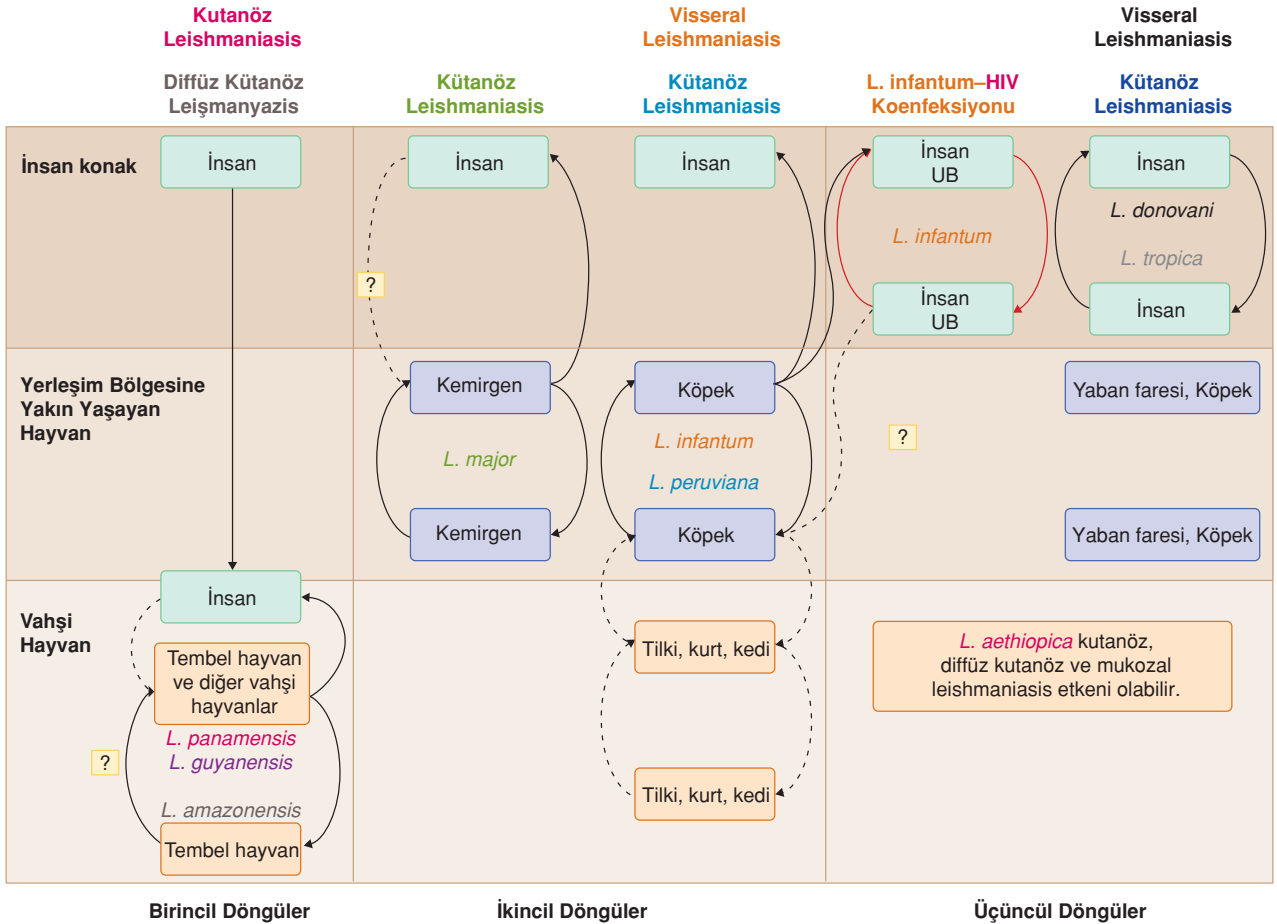
Erken evre leptospirozu tanımlayan klinik belirtiler az sayıdadır ve şiddetli leptospiroz, hepatorenal yetmezlik ile karakterize Weil hastalığı şeklinde karşımıza çıkabilir. Referans testleri özel laboratuvarlar gerektirir ve tropikal bölgelerde hasta başı testlerine ihtiyaç vardır. Kültür ve serolojik testler yanlış negatif sonuçlar verebilir.

Organizmanın kültürü, özel ortam (Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris [EMJH] veya Fletcher ortamı) gerektirir ve genellikle karanlık alan mikroskobu altında gözlem için dört haftadan daha fazla bir süre gereklidir. Kültürler genellikle düşük duyarlılığa sahiptir ve ürüne en iyi akut hastalığın birinci ile dördüncü günleri arasında periferik kandan elde edilir; idrar onun- cu güne kadar pozitif olabilir. Klinik örneklerin doğrudan karanlık alan mikroskobik incelenmesi de denenebilir, ancak duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür.

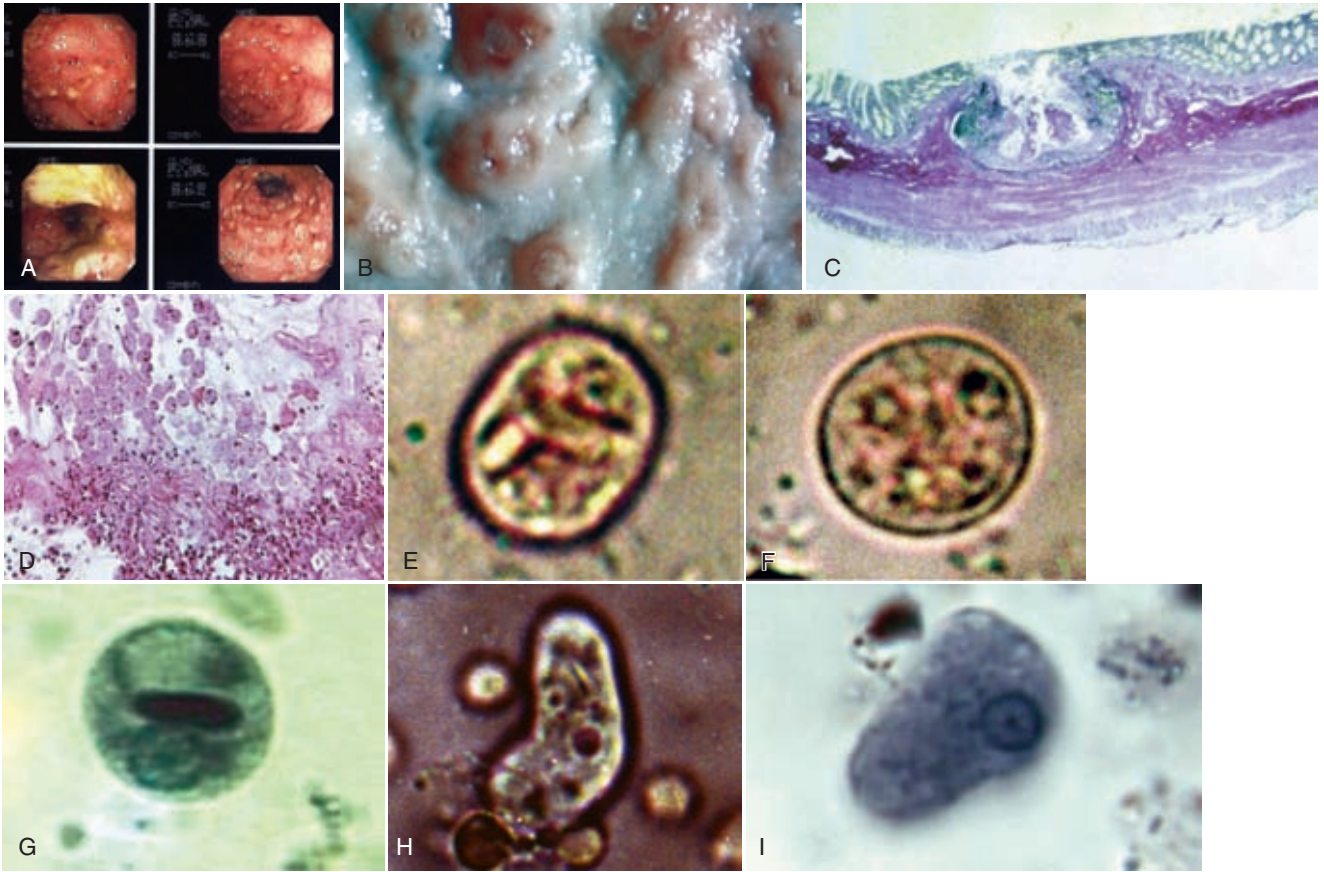
TABLO 327-1 ANA LEISHMANIA TÜRLERİNİN GENEL ÖZELLİKLERİ

LEISHMANIA SPP.	LEISHMANIA ALT TÜRÜ	DAĞILIM: ESKİ DÜNYA	DAĞILIM: YENİ DÜNYA	BİRİNCİL FORM	İKİNCİL FORMLAR	İNSAN KAYNAKLI: BULAŞ BÖLGELERİ	HAYVAN KAYNAKLI REZERVUAR	DİĞER İSMİ
<i>L. donovani</i>	<i>Leishmania</i>	Hindistan alt kıtası D. Afrika		VL	PKDL KL, ML OIVL	Hindistan alt kıtası Doğu Afrika		Kala-Azar
<i>L. infantum</i> (<i>L. chagasi</i>)	<i>Leishmania</i>	Avrupa Asya	G. & O. Amerika	VL	KL, ML OIVL		Köpekgiller	
<i>L. major</i>	<i>Leishmania</i>	Asya K. & D. Afrika Avrupa		KL			Kemirgenler	
<i>L. tropica</i>	<i>Leishmania</i>	Asya Avrupa		KL	Residivans	Suriye Afganistan	Kemirgenler	Şark çıbanı
<i>L. aethiopica</i>	<i>Leishmania</i>	Etiyopya		KL	DKL		Hiraks	
<i>L. mexicana</i>	<i>Leishmania</i>		O. Amerika	KL			Kemirgenler	Chiclero ülseri
<i>L. amazonensis</i>	<i>Leishmania</i>		O. & G. Amerika	KL	DKL		Kemirgenler	
<i>L. braziliensis</i>	<i>Viannia</i>		G. Amerika	KL ML	Yaygın KL Lenf		Kemirgenler, marsupial	ML-Espundia
<i>L. panamensis</i>	<i>Viannia</i>		O. & G. Amerika	KL ML	Lenf		Kemirgenler, dişsizler	Ulcera de bejuco
<i>L. guyanensis</i>	<i>Viannia</i>		G. Amerika	KL ML	Lenf		Kemirgenler, dişsizler	Pian bois
<i>L. peruviana</i>	<i>Viannia</i>		G. Amerika	KL			Köpekgiller	Uta
<i>L. martiniquensis/</i> <i>siamensis</i>	<i>Leishmania?</i>	Güney doğu Asya		KL, VL	DKL			

KL = kutanöz leishmaniasis; DKL = Diffüz kutanöz leishmaniasis'in farklı kullanımı; DissKL = yayılmış kutanöz leishmaniasis; Lenf = nodüler lenfanjit; ML = mukozal leishmaniasis; OIVL = HIV ile enfekte hastalarda fırsatçı VL enfeksiyonu; PKDL = Kala-azar sonrası dermal leishmaniasis; VL = visceral leishmaniasis.



ŞEKİL 327-1. Eski Dünya ve Yeni Dünya ana *Leishmania* türlerinin zoonotik ve antroponotik hayat döngüleri. Leishmaniasis sıklıkla bir "hastalık kompleksi" olarak tanımlanır, çünkü aynı parazit türleri farklı hastalık formlarına neden olabildiği gibi farklı parazit türleriyle de aynı hastalık formları oluşabilir. UB = Uyuşturucu bağımlısı



ŞEKİL 331-2. Bağırsak amebiyazının endoskopik ve patolojik özellikleri. A, Bağırsak amebiyazının kolonoskopik görünümü. B, Gross patolojik incelemede ortalama 1-2 mm çapındaki kolonik ülserler. C, Şişe dibi kolonik ülser kesiti (hematoksislen-eozin boyası x20 büyütme). D, Bağırsağın *Entamoeba histolytica* tarafından invazyonuna karşı inflamatuvar cevap (hematoksislen-eozin boyası x100 büyütme). E ve F, Salin preparatta *E. histolytica* kistleri (x1000 büyütme). G, Dışkıdan iyotla boyanmış kist (x1000 büyütme). H, Salin preparatta eritrosit fagosite etmiş bir *E. histolytica* trofozoiti (x1000 büyütme). I, Dışkıdan trikrom ile boyanmış trofozoit (x1000 büyütme). (B-D, Merhum Dr. Harrison Juniper'in preparat koleksiyonundan.) ("Haque R, Huston CD, Hughes M, et al. Current concepts: amebiasis. N Engl J Med. 2003;348:1565-1573." künyeli makaleden)

şekilde, amebik koliti olan hastaların sadece az bir kısmında ateş mevcuttur. Küçük çocuklarda hızlı şekilde intususepsiyon, perforasyon, peritonit ya da nekrotizan kolit gelişebilir (Şekil. 331-2). Amebik kolitin nadir bulguları toksik megakolon (vakaların %0.5'dir, genellikle cerrahi müdahale gerektirir) ve amebomayı (kolon lümenindeki granülasyon dokusu görünüm olarak kolon kanserini taklit eder) içerir.

Amebik Karaciğer Apresi

Amebik karaciğer apresi erkeklerde kadınlara oranla 10 kat daha yaygındır ve çocuklarda nadirdir. Birleşik Devletler'de amebik karaciğer apresi olan tipik hasta; ateş, sağ üst kadranda ağrısı, lökositozu ve anormal serum transaminaz ve alkalen fosfataz seviyeleri olan ve hepatik görüntülemesinde defekt olan, endemik bölgeden göç etmiş, 20-40 yaşlarında erkek hastadır.⁶ Turistlerde, etken maruziyet ve kliniğin gelişmesi arasındaki dönem 18 aya kadar uzayabilir.⁷ Çoğu hastanın 2-4 hafta öncesinden ateş, öksürük, sağ üst kadranda ya da epigastriumda ateş, öksürük ve karın ağrısı vardır. Karaciğerin diyafragmatik yüzeyinin tutulumu sağ taraflı plevral ağrı ya da yansıyan omuz ağrısı ve göğüs grafisinde sağ hemidiyaframda elevasyon görünümüne sebep olur (Şekil 331-3). Karaciğer üzerinde, kostaların altında ya da interkostal aralıklarda nokta hassasiyetle giden hepatomegali tipik bulgudur.

Karaciğerde eğer bir dolmuş defekti gözlemleniyorsa ayrıntılı tanımlar arasında (1) amebiyaz (en sık gelişmekte olan ülkede yaşayan ya da bu ülkeler seyahat öyküsü olan erkeklerde görülür), (2) piyojenik ya da bakteriyel apse (özellikle kadınlarda, kolesistiti olan hastalarda, ileri yaşta, diyabeti olan bireylerde ve sarılığı olan hastalarda), (3) ekinokokkal apse (tesadüfî bir bulgu olabilir çünkü ekinokokkal apselere ağrı ya da ateşe neden olmamalıdır)

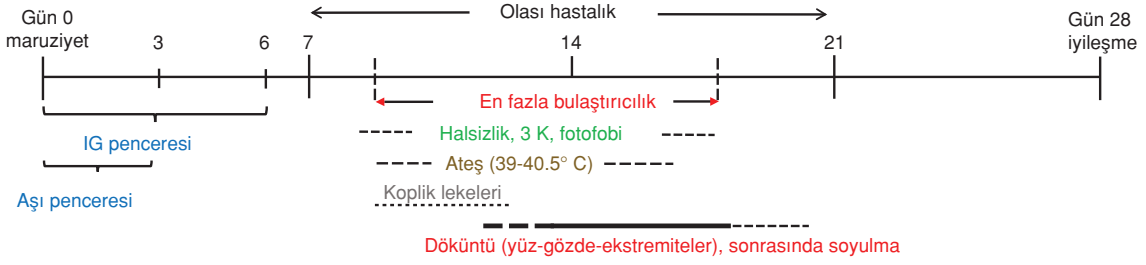
ve (4) kanser. Amebik karaciğer apresi olan çoğu hastanın serumunda saptanabilir düzeyde antijen ve antiamebik antikorlar vardır.

Çocuklarda, amebik karaciğer apresinde abdominal ağrı nadiren bildirilmektedir. Daha sık olarak yüksek ateş, abdominal distansiyon, irritabilite ve takipne kaydedilmektedir. Bu çocukların bazıları sebebi bilinmeyen ateş nedeniyle hastaneye yatırılır. Hepatomegali sıklıkla gelişse de hepatik hassasiyetin ortaya çıktığına dair yeterli veri yoktur. Bir bildiriye, beş yaşından küçük beş çocuktan dördünün tanı akla gelmediği için amebik karaciğer apresi nedeniyle öldüğü belirtilmiştir.

Amebiyazın nadir ekstraintestinal tutulumları; karaciğer apresinin plevra ya da perikarda doğrudan yayılımı ve beyin apesidir. Ölüm genellikle karaciğer apresinin periton, toraks ya da perikarda rüptürü sonucu meydana gelir ancak yaygın karaciğer hasarı ve karaciğer yetmezliğinden dolayı da gerçekleşebilir.

Diğer Ekstraintestinal Enfeksiyonlar

Toraksik amebiyaz karaciğer apresinden sonra ekstraabdominal amebiyazın en sık şeklidir ve amebik karaciğer apresi olan hastaların yaklaşık %10'unda oluşur. Karaciğerden direkt yayılım yoluyla gelişir. Perikardiyal amebiyaz ekstraintestinal tutulumun sonraki en sık şeklidir ve karaciğerin sol lobundaki apsenin perikarda rüptürü ya da sağ taraflı plevral amebiyaz yayılımı ile meydana gelir. Serebral amebik apse, amebik karaciğer apresi olan hastaların yaklaşık %0.5-5'inde saptanmıştır. Doğrulanmış serebral amebiyazı olan 18 hastayı içeren bir olgu serisinde 13 hastanın başlangıç nörolojik muayeneleri normaldi. Enfeksiyonun diğer odakları nadirdir ancak amebik rektoveziküler fistül oluşumu, farenks, kalp, aort ve skapula tutulumu bildirilmiştir. Rektuma ulaşan trofozoitler aracılığıyla kütanöz enfeksiyonu gelişebilir.



ŞEKİL 343-1. Kızamığın klinik ilerlemesi. 3 K = Krup benzeri öksürük, nezle hali (koriza), konjonktivit; IG = immünglobulin.



ŞEKİL 343-2. Tipik Koplik lekeleri.

genellikle pul pul dökülür ve soyulur. Bağışıklama sonrası koruması azalan veya yetersiz olan bireylerde¹⁴, döküntü ve klinik semptomlar daha hafif olabilir.

Komplikasyonlar

ABD'de eliminasyondan önce kızamık enfeksiyonunun yaygın komplikasyonları, primer viral veya sekonder bakteriyel pnömoni (%6), otitis media (%7) ve ishal (%8) idi. Nadir görülen ciddi komplikasyonları arasında GI kanama ve yaygın damar içi pıhtılaşma yer alır (Bölüm 166). Bağışıklığı baskılanmış kişilerde ölümcül dev hücreli viral pnömoni gelişebilir.

TANI

Çocuk ve yetişkinlerdeki pek çok hastalıkta morbiliform döküntüler ve sistemik bulgular vardır. Bu nedenle klinisyenler, bir hastada kızamık olabileceğine dair önemli bir risk olup olmadığına ve potansiyel bir salgının indeks vakasını temsil edip etmediğine karar vermek için deneyimini kullanmalı ve muhakeme etmelidir (Tablo 343-1). Hastalarda belirgin lökopeni ve lenfopeni olabilir ancak şüpheli kızamık enfeksiyonu; nazofarenks, orofarenks, konjonktiva ve hatta idrar dahil virüsün yayıldığı bölgelerden alınan numunelerin reverse transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) testi ile veya doğrulayıcı seroloji ile teyit edilmelidir.¹⁵ PZR veya kültür yoluyla virüsün saptanması, epidemiyologların izolatu genotiplendirmesine ve salgınları kontrol etmesine yardımcı olur. Aşılınmamış enfekte bireyler, döküntünün ilk gününden hemen sonra yüksek kızamığa özgü immüngoglobulin M antikorları geliştirebilirken, akut ve konvalesan serolojileri kızamığa özgü antikorda dört kat veya daha fazla artış saptayabilir. Bir kızamık vakası doğrulan-
dığında klinisyenler, bölgesel veya ulusal halk sağlığı uzmanlarıyla görüşmelidir.

TABLO 343-1

KIZAMIK TANISI

KLINİK PRENSİP	SORULACAK SORULAR
Kızamık, sadece kızamığı olan bir kişiden bulaşır	Endemik veya salgın olan bölgelere seyahat? Sağlık departmanından/CDC'den yerel kızamık uyarıları? Risk faktörleri ile şüpheli hasta teması?
Birey duyarlı olmalıdır	Doğal bağışıklık (1957'den önce doğum, enfeksiyon öyküsü)? Hasta yetersiz aşılanmış mı veya bağışıklığı baskılanmış mı?
Hastaların çoğu hasta görünümündedir	Hastaneye başvuracak kadar hasta mı (aksi halde iyi durumda olan bir kişide döküntü, nadiren kızamıktır)?
Sistemik bulguların öngörülebilir bir gelişimi vardır	Krup benzeri öksürük, nezle hali (koriza) ve konjonktivit (3 K)? Birkaç gün süren aralıksız yüksek ateş? Döküntüden önce Koplik lekeleri? (genellikle fark edilmez)
Döküntü birkaç istisna dışında belirgindir	Daha önce sağlıklı olan ve açık ten rengine sahip hasta — belirgin bir döküntü var mı (bkz. Şekil 343-3A)? Daha önce sağlıklı olan bir bebekte koyu ten rengi nedeniyle ayırt etmek zor mu (bkz. Şekil 343-3B)? “Baş-gövde-ekstremiteler” ilerlemesi, birleşimde artış? Malnütrisyonu var mı/bağışıklığı baskılanmış mı (döküntü olmayabilir/atipik olabilir; bkz. Şekil 343-3C)
Diğer tanılar çok daha yaygındır	Enterovirüs (Bölüm 355), parvovirüs (Bölüm 347), roseola (Bölüm 410), kızamıkçık (Bölüm 344), EBV (Bölüm 346), streptokokal/stafilokokal (Bölüm 272 ve 273), toksin? Bölgede riketsiyal hastalık riski (Bölüm 311), açık havada maruziyet? Kawasaki hastalığı (Bölüm 254), diğer vaskülitler veya immünolojik hastalıklar? İlaç toksisitesi riskleri—yeni ilaçlar (Bölüm 239)?
Muayene eden klinisyenlerin deneyimi çok önemlidir	1960-1980'lerdeki veya küresel deneyime sahip klinisyenler? Ekip fikir birliğinde mi? Bu bir halk sağlığı acil durumu olacak! Akut IgM serolojisi veya PZR ile hızlı doğrulama yeteneği?

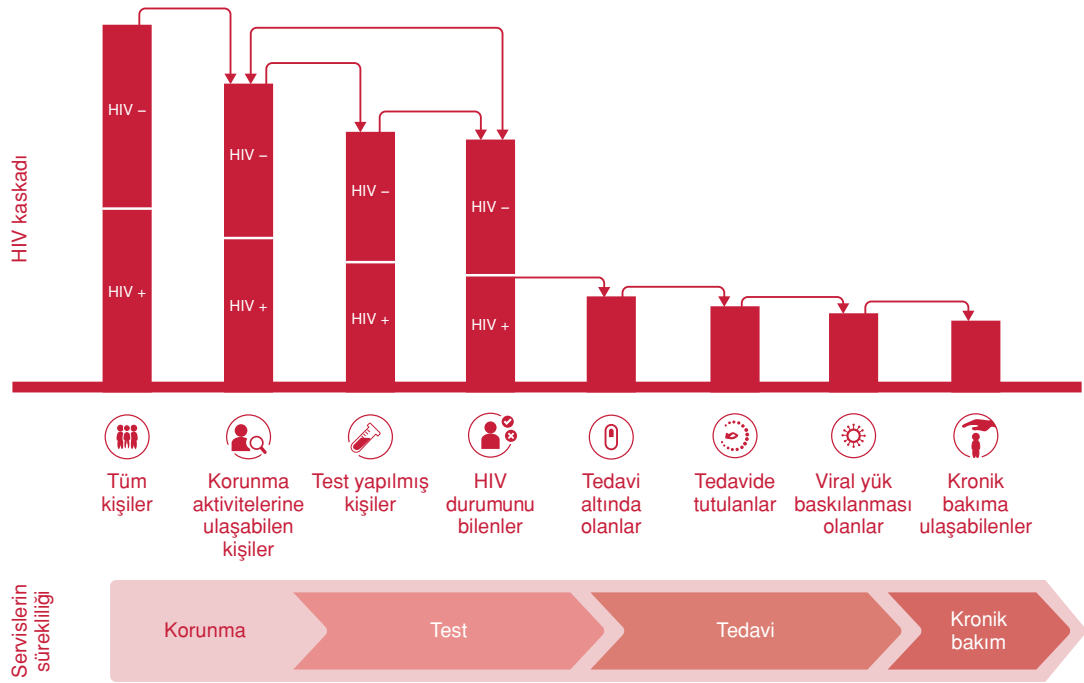
CDC = Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi; EBV = Epstein-Barr virüsü; IgM = immüngoglobulin M; PZR = polimeraz zincir reaksiyonu.

TEDAVİ

Rx

Tedavi; ateş kontrolünü, hidrasyonu, beslenmeyi ve pnömoni ile ensefalit gibi ciddi komplikasyonların gözlemini içeren destek tedavisidir (bkz. Prognoz). Nadiren kızamık gören klinisyenler, uzun süreli yüksek ateş ve halsizlikten endişe duyabilirler. Hidrasyon ve diğer sebepler nedeniyle hastaneye yatış durumu, enfeksiyonun kontrolündeki zorluklar karşısında kar zarar hesabı yapılarak değerlendirilmelidir.

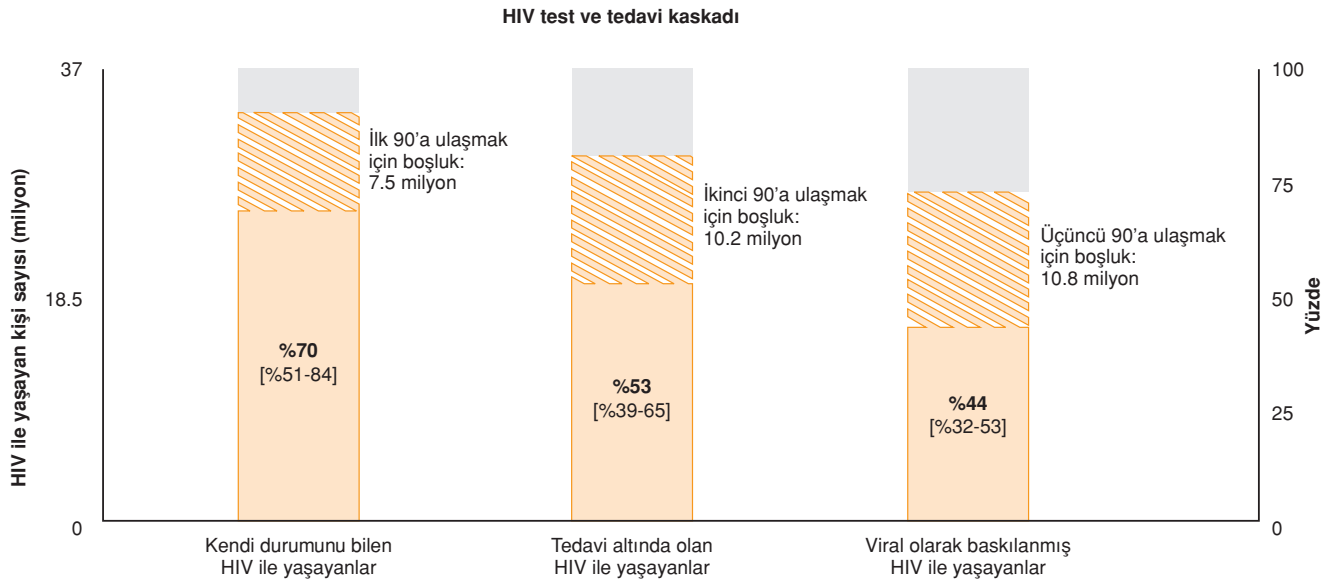
A vitamini takviyesi; özellikle A vitamini eksikliği veya malnütrisyonu olan popülasyonlarda, genel mortaliteyi azaltmak ve kseroftalmi, korneal hasar ve körlük riskini potansiyel olarak azaltmanın yanı sıra, güçten düşüren uzun süreli kızamık ishali riskini azaltmak için de önerilir.¹⁶ Bulguların 1. ve 2. günlerinde; 6 aydan küçük bebekler için 50.000 ünite, 6 ila 11 aylık çocuklar için 100.000 ünite ve 12 aydan büyük hastalar için 200.000 ünite dozunda verilir. A vitamini eksikliğinin oftalmik bulguları olan hastalara 4 ila 6 hafta sonra ikinci bir kür verilebilir.



Kaynak: Global Health Sector Strategy on HIV, 2016-2021



ŞEKİL 360-3. HIV enfeksiyonu önleme ve bakım kaskadı HIV korunma ve tedavi için servislerin sürekliliğini tanımlamaktadır. (Veriler, WHO Global Health Sector Strategy on HIV, 2016-2021, Cenevre: WHO; 2016 alınmıştır)

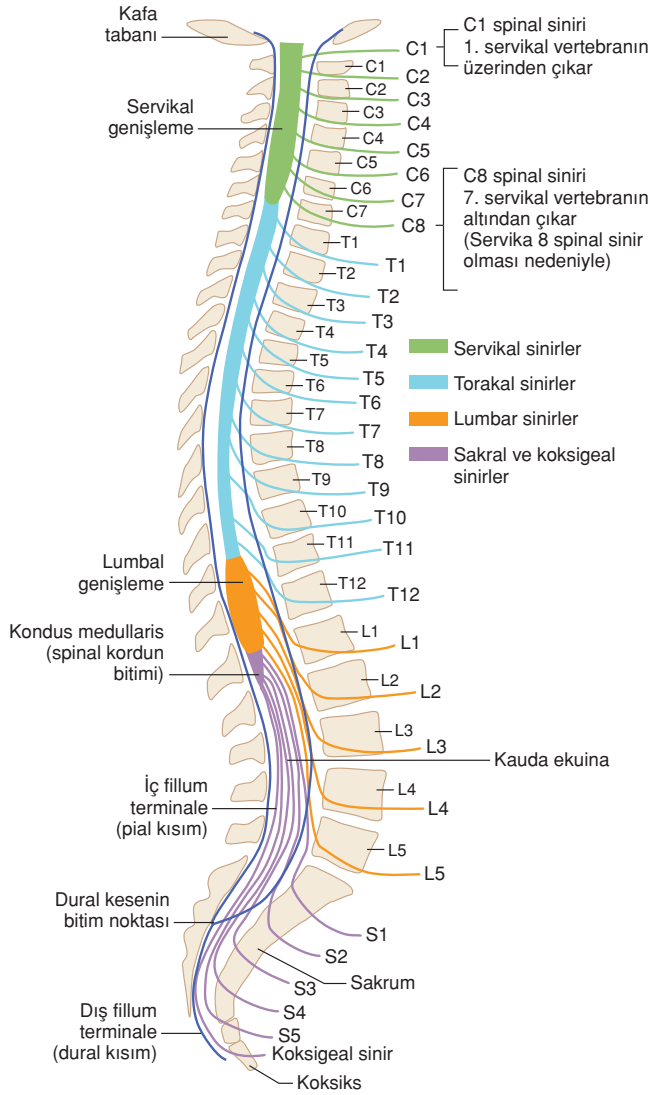


HIV durumunu bilme, tedavi kapsamı ve viral yük baskılanması, küresel, 2016

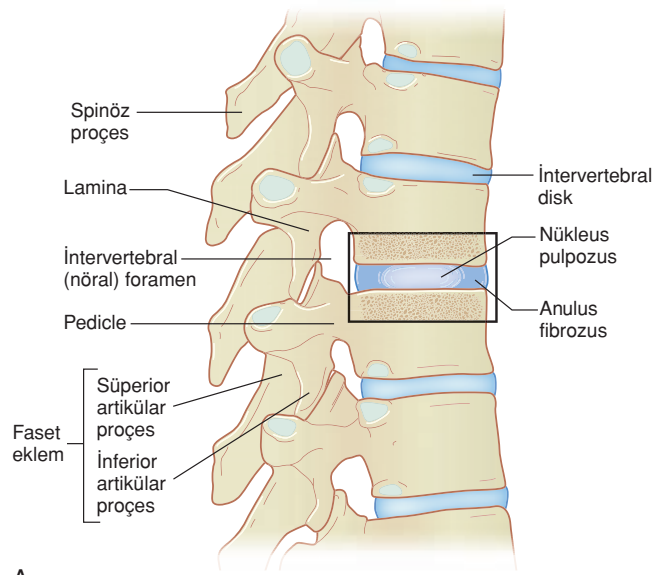
Kaynak: UNAIDS özel analiz, 2017.



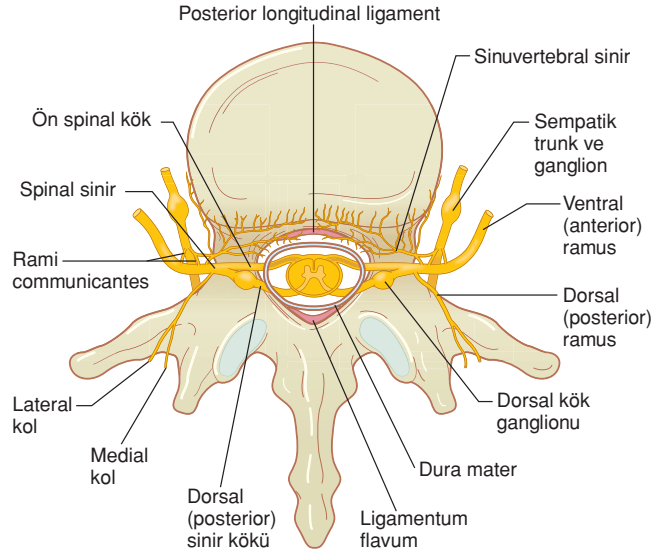
ŞEKİL 360-4. Antiretroviral tedavi alan HIV ile yaşayan kişilerde küresel trendler ve 2020 hedefleri. (UNAIDS verileri. UNAIDS verileri 2017. Cenevre: UNAIDS;2017).



ŞEKİL 372-1. Spinal kolon ve spinal kord anatomisi.



A

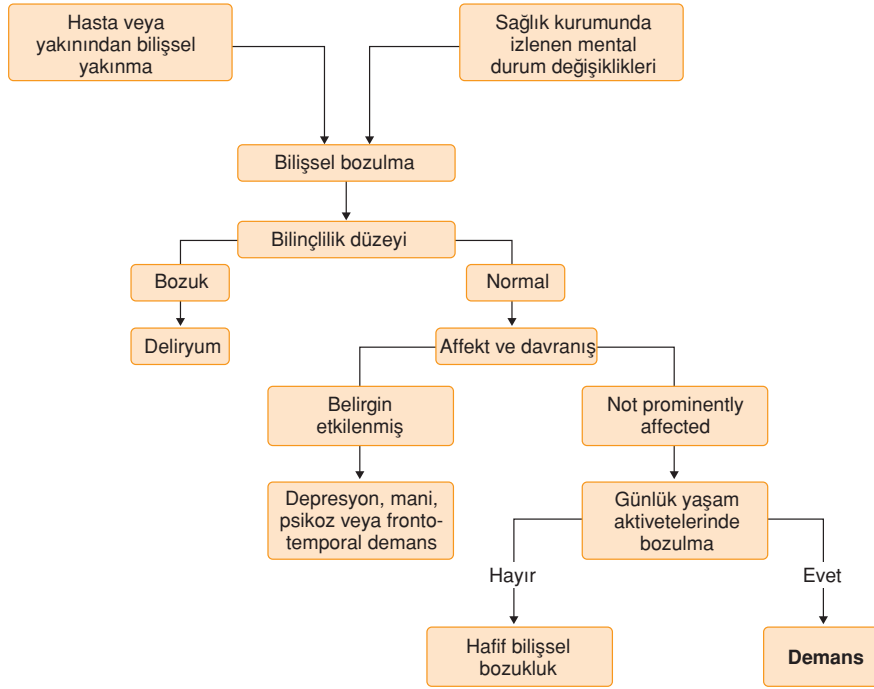


B

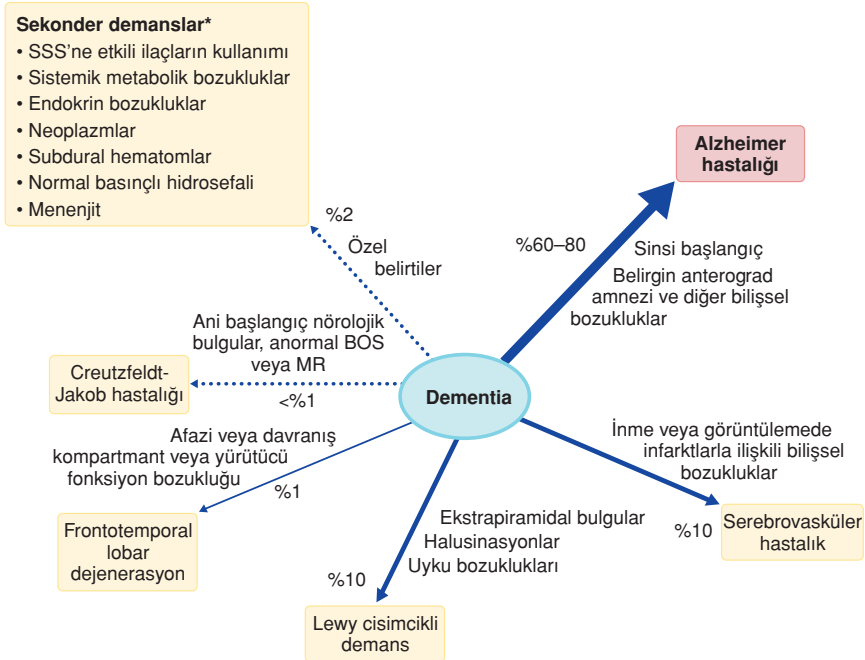
ŞEKİL 372-2. A. Torakal vertebraanın anatomisi, B. Spinal kord, spinal sinirler, sinir kökleri ve omurga kesiti.

TABLO 372-1 SERVİKAL VE ÜST TORASİK RADİKÜLOPATİ SEMPTOM VE İŞARETLERİ

DİSK SEVİYESİ/KÖK	AĞRI	DUYUSAL ANORMALLİKLER	GÜÇSÜZLÜK	ETKİLENEN REFLEKS
C3-4/ C4	Boyun	Supraskapuler, supraklaviküler ve omuz tepesi	Genellikle olmaz	Yok
C4-5/ C5	Boyun, skapula, omuz, kolun ön kısmı	Dış kol ve ön kol	Omuz abduksiyonu, dirsek fleksiyonu ve ön kol pronasyonu	Biceps, brakioradial
C5-6/ C6	Boyun, skapula, omuz, kolun laterali, ön kol	Kolun anterolaterali, ön kol, el, baş parmak ve işaret parmağı	Omuz abduksiyonu, dirsek fleksiyonu ve ön kol pronasyonu	Biceps, brakioradial
C6-7/ C7	Boyun, omuz, kolun dış yüzü, medial skapula, ön kolun ekstansör yüzü	Ön kolun dorsolaterali ve el, işaret ve orta parmak	Dirsek, bilek ve parmak ekstansiyonu	Triceps
C7-T1/ C8	Boyun, skapulanın mediali, kol, ön kol	Ön kolun mediali ve el, yüzük ve serçe parmak	Parmak abduksiyon, adduksiyon ve fleksiyonu	Yok veya parmak fleksör
T1-2/ T1	Ön göğüs, kolun mediali, ön kol	Kolun ön yüzü ve ön kol	Parmak abduksiyon, adduksiyon ve fleksiyonu	Yok veya parmak fleksör



ŞEKİL 374-1. Demans tanısına yönelik akış şeması.



ŞEKİL 374-2. Hafif bilişsel bozukluk ve demansın ayırıcı tanısı için akış şeması. Çeşitli tanılar yüzde katkıları yaklaşık. *Sekonder demans nedenleri listesi kapsamlı değildir. SSS = santral sinir sistemi; BOS = beyin omurilik sıvısı; MR = manyetik rezonans görüntüleme.

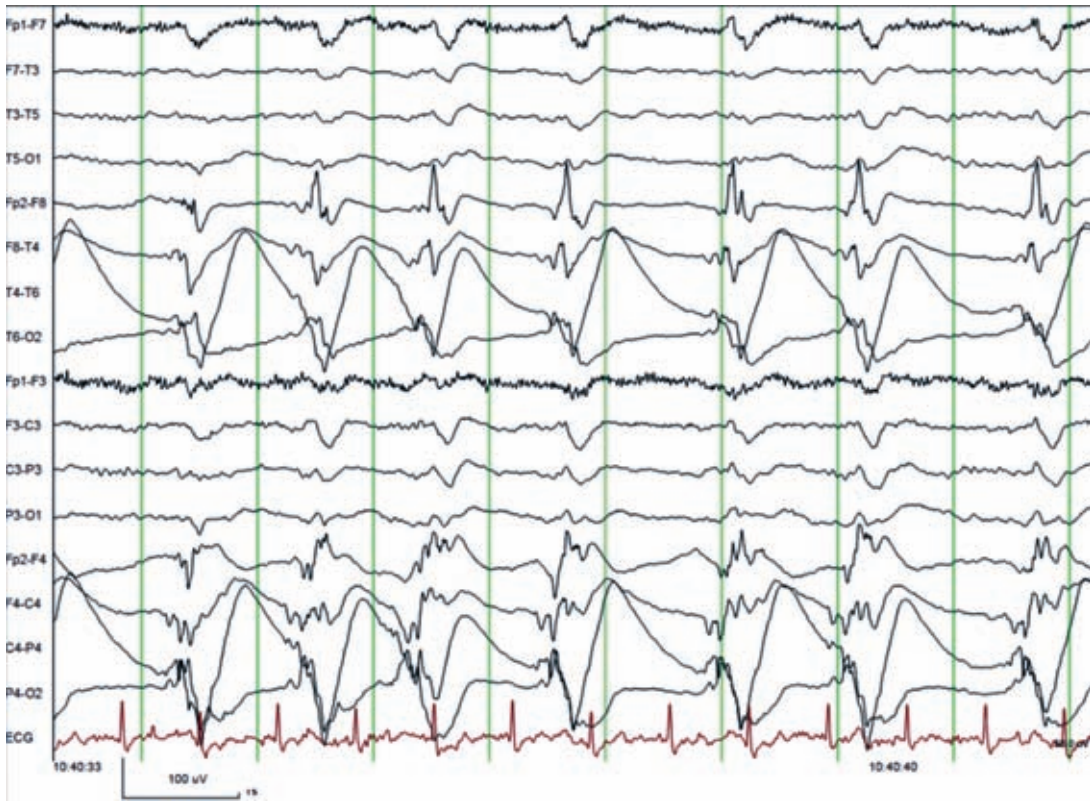
ölüme neden olmaz, ancak kısalmış hayatta kalma süresi ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır. Demansı olan hastalar tipik olarak, sepsis, pnömoni, pulmoner emboli veya kalp hastalığı gibi bedensel ve zihinsel bakımdan güçsüz bireyleri etkileyen hastalıklar nedeniyle ölürlür. Demansı olan hastaların çoğu hastalıklarının terminal dönemini hastanelerde veya bakımverimlerinde geçirirler. Demansa yol açan hastalıkların çoğunun amansız ilerleyici doğası ve bakıma muhtaç bırakan şiddetli ve tam bilişsel ve fonksiyonel bozulma ortaya çıkarma potansiyelleri nedeniyle, son dönem demansı olan hastaların konservatif bakım alması gerektiği yaygın olarak kabul edilmektedir. Beslenme tüpü ve solunum desteği genellikle düşünülmemelidir.

HAFİF BİLİŞSEL BOZUKLUĞU VEYA DEMANSI OLAN KİŞİLERİN YÖNETİMİ

Hafif bilişsel bozukluğu veya demansı olan kişilerin farmakolojik tedavisi, bilişsel bozukluğa neden olan spesifik hastalığa yönelik olmalıdır. Ne yazık ki, semptomatik tedaviler şu anda sadece Alzheimer hastalığı demansı için mevcuttur. Semptomatik bilişsel bozukluğu olan kişilerin yönetimi ise tüm etiolojilerde sık görülen konuları içerir. Tanının açıklanması; bakım verenlerin eğitimi ve desteklenmesi; fonksiyonel durumun değerlendirilmesi; davranışsal ve psikiyatrik semptomların taranması ve yönetimi; güvenlik önlemleri

TABLO 375-3 JENERALİZE NÖBETLER: SINIFLAMA VE KLİNİK GÖRÜNÜM

NÖBET TİPİ	SUBTİP	KLİNİK GÖRÜNÜM
MOTOR		
Tonik		Birkaç saniyeden dakikalara kadar süren kas kontraksiyonunda artış
Klonik		Aynı kas gruplarında saniyede 2-3 siklus oluşturan, uzamış, düzenli, tekrarlayıcı kontraksiyonlar
Tonik-klonik		Tonik fazı takiben klonik fazing olduğu bir dizi
Miyoklonik	Miyoklonik Miyoklonik-atonik Miyoklonik-tonik-klonik	Ani, kısa (<100 msn), şok benzeri, istemsiz, çeşitli lokalizasyondaki kas gruplarının tek/çoklu kontraksiyonları Atonik fazı takiben miyoklonik bir dizi Tonik-klonik fazı takiben birkaç miyoklonik jerk, sıklıkla juvenile miyoklonik epilepside görülür
Atonik		Baş, gövde, çene ya da ekstremiteler kas tonusunun 1-2 saniye boyunca ani kaybı ya da azalması
NONMOTOR		
Absans	Tipik	Yaklaşık 10 saniye boyunca aktivitede ani durma, hareketsizlikle beraber boş bakışlar ve uyanklılığın kaybı; atak ani sonlanır, hasta normal aktivitesine devam eder.
	Atipik	Tipik absanstan daha uzun süren, kademeli başlama ve sonlanma, sıklıkla miyoklonik, tonik, atonik, otonomik bulgularla otomatizmler eşlik eder
Miyoklonik	Miyoklonik Miyoklonik atonik	Ani, kısa (<100 msn), şok benzeri, istemsiz, çeşitli lokalizasyonlarda kas gruplarının tekli ya da çoklu kontraksiyonları Atonik fazı takiben miyoklonik bir dizi

**ŞEKİL 375-3.** Geniş sağ hemisfer infarktı olan komatöz hastada sağ hemisferde, focal nonkovülzif status epileptikus.

gişmediği fokal nöbetlerde, status epileptikuslu hastalarda bile EEG bulguları normal olabilir, tanı ancak klinik bulgularla netleştirilir.

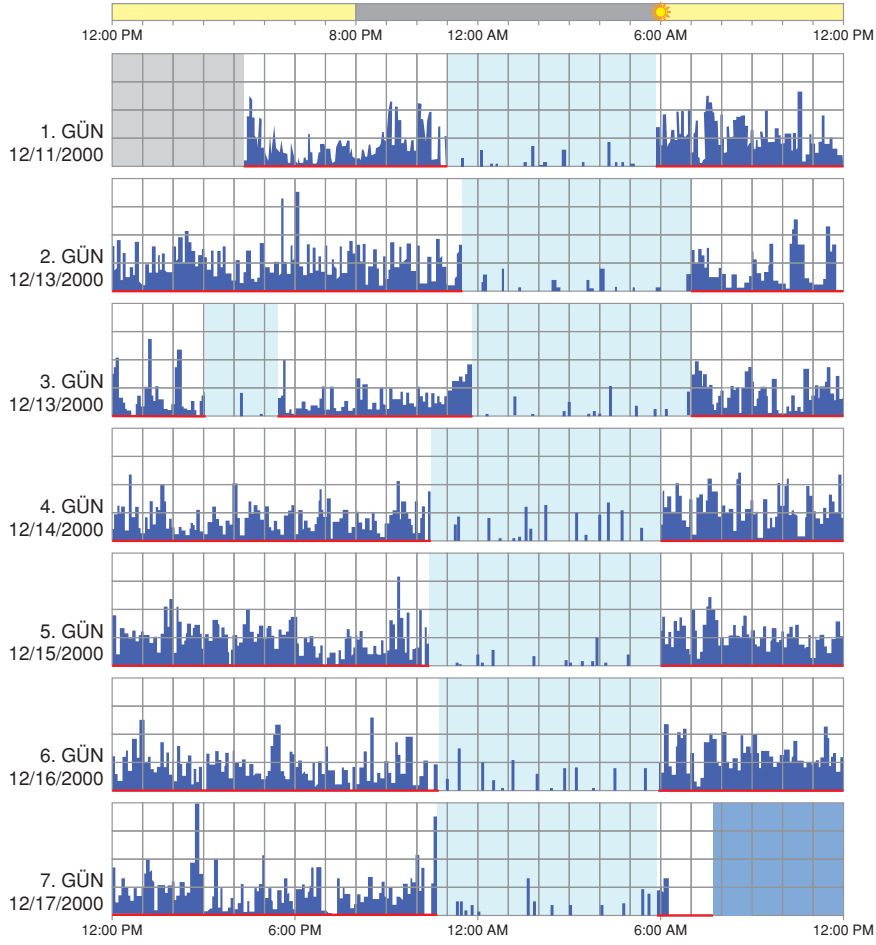
Fokal farkındalığın bozulduğu nöbetlerin status epileptikusunda EEG kayıtları sürekli anormalliklerin aynı yapıdaki tekil nöbetlerden farklı olduğunu gösterir. En yaygın olanlar yavaş zemin aktivitesi üzerine süperimpoze olan ritmik, yüksek amplitüdü keskin dalgalar ya da repetitif ritmik nöbet deşarjlarıdır (Şekil 375-3). Bu tip bir status epileptikus en sık frontal lob nöbetleriyle birlikte, ancak temporal lob nöbetlerinde de ortaya çıkabilir. Status epileptikus ortaya çıkaran faktörler iyi tanımlanmamıştır, ne prognoz ne de tedavi üzerine olan etkileri iyi bilinmemektedir.

Nonkonvulsif status epileptikus, çeşitli nörolojik tanılarla (travma, inme gibi) yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda akut konfüzyon ya da bo-

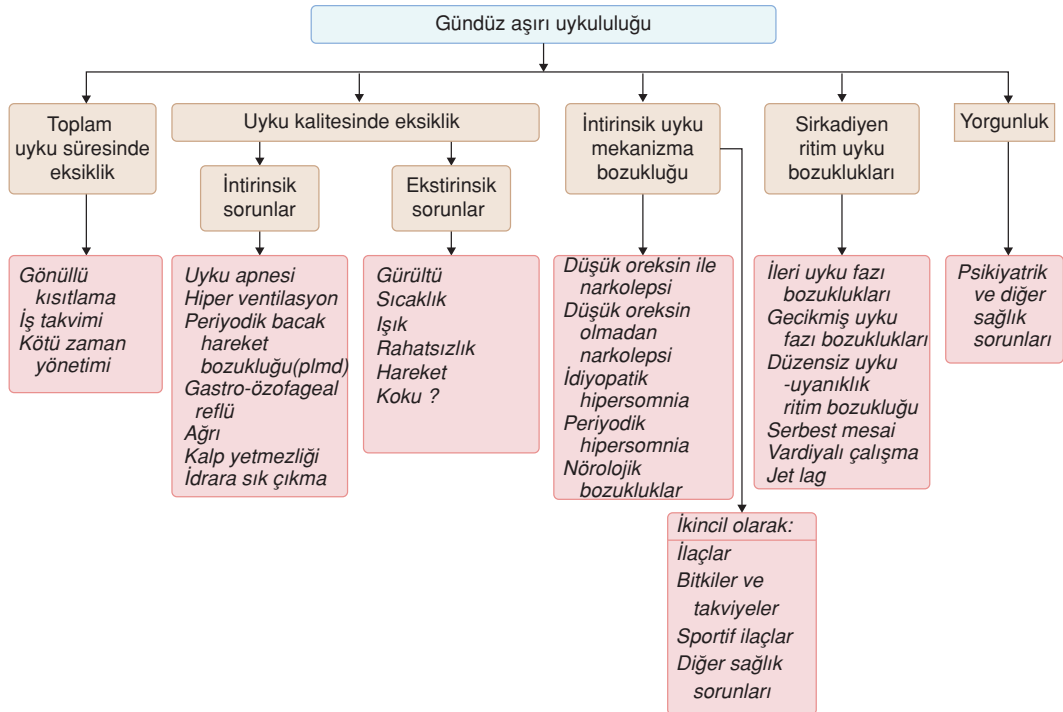
zulmuş mental durum şeklinde ortaya çıkar. Aynı zamanda, yaşlı bireylerde jeneralize yavaş diken-dalga status epileptikusundan kaynağını alan, uzamış konfüzyonel epizotlarla karakterize, tetikleyici bir neden olmaksızın kendiliğinden görülebilen bir durumdur. Klinik şüphe tanı için gerekli olan EEG çalışmasına yönlendirmelidir.

Jeneralize Nöbetler

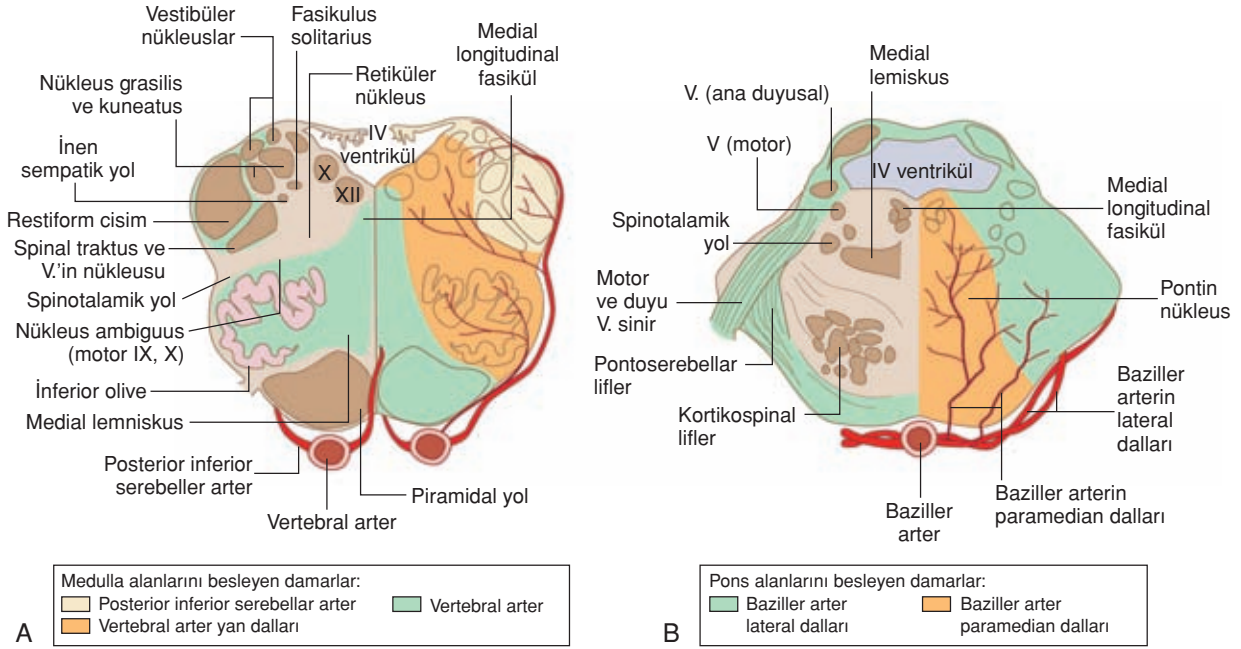
Jeneralize nöbetler her iki serebral hemisferi hızla etkiler, klinik bulgular her iki hemisferin önemli ölçüde katılımı ile uyumludur (bkz. Tablo 375-3). Grand mal nöbetler olarak da adlandırılan konvulsif nöbetler, sıklıkla tonik-klonik fazların kombinasyonundan (jeneralize tonik-klonik nöbetler) oluşan sürekli ya da aralıklı aşırı anormal kas kontraksiyonlarından oluşur. Bu tip



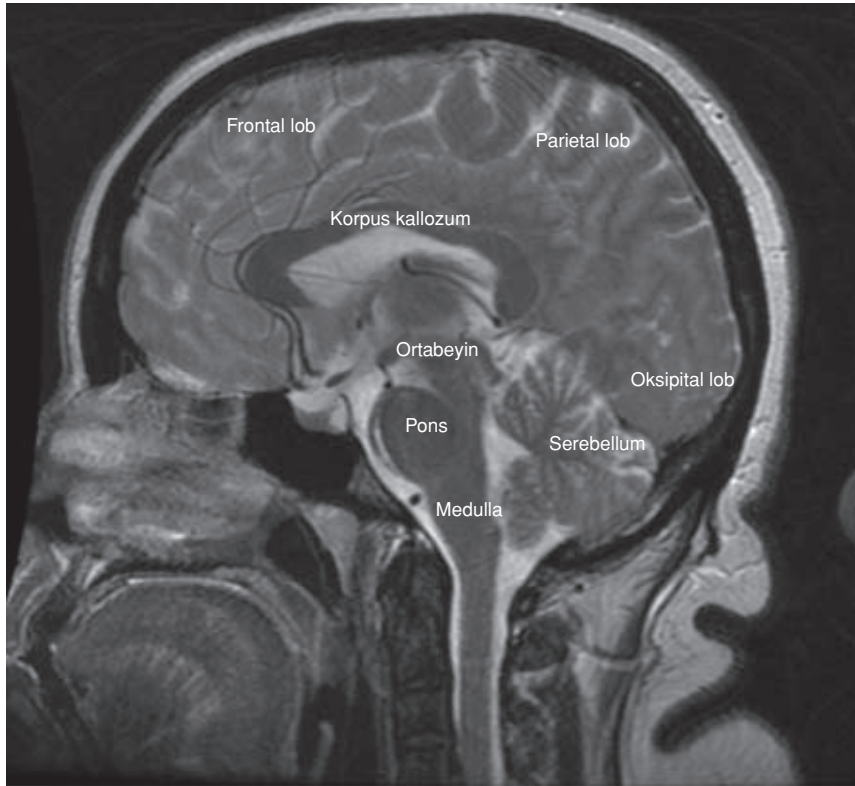
ŞEKİL 377-4. Aktigrafi raporu. Koyu alanlar dinlenme zamanını gösterir. Bu durumda yatma süresi 23.00 ile 00.00 arası ve uyanma yaklaşık 06.00. Üçüncü günde öğleden sonra bir şekerleme görülüyor.



ŞEKİL 377-5. Gündüz aşırı uykululuğu için ayırıcı tanıları.



ŞEKİL 378-4. Beyinsapı kanlanması. A, Hipoglossal nükleus (XII) seviyesinden medulla oblongata'nın çapraz kesiti. Vertebral ve anterior spinal arterin kısa dalları medullayı besler. Posterior inferior serebellar arterinde içinde olduğu uzun sirküferensiyel arterler medullanın lateral bölümünü beslerler. **B,** Orta pons bölgesinden çapraz kesit. Orta kısım baziller arterin kısa, perforan dallarından kan alır. Daha lateral kısımlar baziller arterin lateral dallarından beslenir. (Zivin JA. Approach to cerebrovascular diseases. In: Goldman L, Schafer AL. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012'den alınmıştır.)

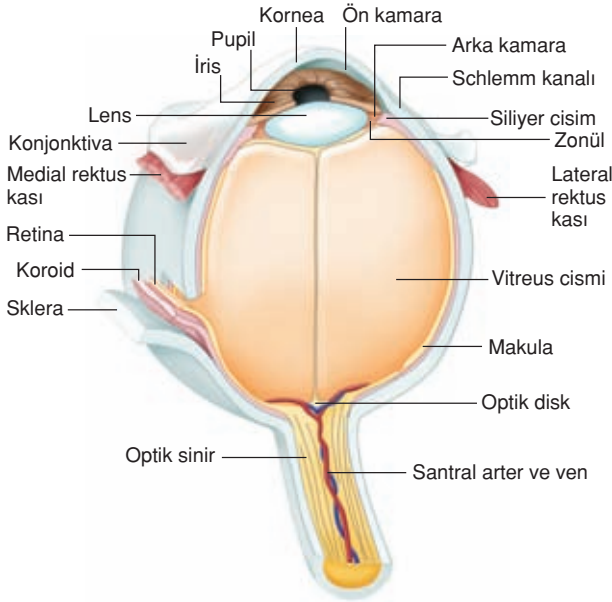


ŞEKİL 378-5. Parasagittal T2-ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemeye orta hat yapıları.

Anterior Serebral Arter

Anterior serebral arterler öne doğru ilerler ardından frontal ve paryetal lobların medial kısımlarını besleyen leptomeningeal dallarla arkaya dönerler. (Şekil 378-5 ile 378-7; ayrıca bkz. Şekil 378-2). İnsanların yaklaşık yarısında anterior serebral arter, perikallosal ve kallosal marjinal dallara ayrılır. Bahsedilen ikinci arterin terminal kısımları paryetal ve oksipital loblar arasındaki

medial korteksi besler. Bu bölgenin etkilenmesi hipoperfüzyon hasarı "watershed" ile karıştırılabilir. Anterior serebral arterin A1 ve A2 segmentlerinden (anterior komunikan arter ile korpus kallosum arasında) bir dizi küçük lentikulostriatal arter çıkar. Heubner'in rekürren arteri kapsula internanın anterior bacağının anterior ve inferior parçasını, kaudat nükleusun anterior ve inferior parçasını, anterior globus pallidus, putamen, hipotalamus, olfaktor



ŞEKİL 395-1. Gözün anatomisi.

şında normal lenfoid doku bulunmaz. Rektus kası tiroid göz hastalığında inflamasyonla büyüyebilir, ancak skleraya olan tendinöz insersiyosu hastalığın erken döneminde genellikle inflame olmaz.

KLİNİK BELİRTİLER VE TANI

Hastalar görme azalması, göz ağrısı, kızarıklık veya göz çevresinde ağrı şikayetleri ile gelebilir. Sebepler primer olarak oftalmik (örn., katarakt) ya da sistemik (örn., diyabetik retinopati) olabilir. Görme keskinliği normal olan ve subjektif yakınması olmayan hastalarda dahi, olası asemptomatik lokal (örn., koroidal melanom) veya sistemik (örn., hipertansif retinopati) anomaliler açısından detaylı oftalmolojik muayene yapılmalıdır.

Fonksiyonel Değerlendirme

Oküler fonksiyonun en objektif ve yaygın ölçümü, 20/20 görme olarak bilinen normal görmenin (Tablo 395-1), normal bir insanın 20 feet'te gördüğünü 20 feet'te görebilmek olarak tanımlandığı sıra harf keskinliğidir. 20/20'den az görme, göz yaşı filminden oksipital lobdaki görme korteksine kadar herhangi bir yerde bir anomaliden kaynaklanabilir (Şekil 395-1'e bakınız). Bununla birlikte, normal görme ayrıca renk, hareket, kontrast, parlaklık, alan ve derinlik persepsiyonları gibi olgular arasında büyük varyasyonlara sahip diğer fonksiyonları da içerir. Esasen tüm olgularda, normal görme keskinliği, doğal olarak veya refraktif kusurun düzeltilmesi ile potansiyel olarak ulaşılabilir. Refraktif kusurlar, katarakt, glom ve diğer göz rahatsızlıkları için etkili tedaviler bulunsu da, azalmış görme keskinliği için rutin taramanın daha iyi görsel veya klinik sonuçlarla ilişkili olduğuna dair kanıt yoktur.³⁰

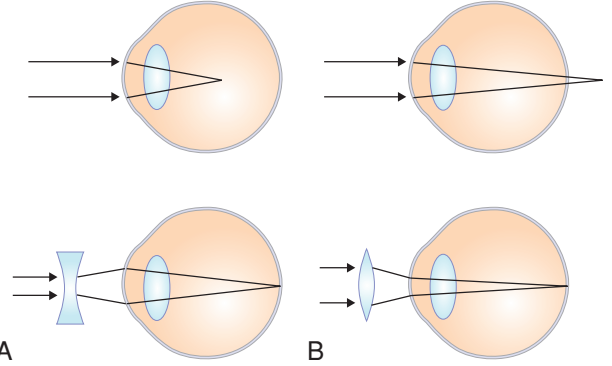
Görmenin düzeltilmesi ışık refraksiyonuna dayanır (Şekil 395-2). Dioptri (D) optik sistemin ışığı kırma (bükme) yeteneğinin ölçüm birimidir. Normal insan gözü, kornea ve kristalin lens tarafından sağlanan, yaklaşık 60 D refraktif kapasiteye sahiptir. Işın santral retina, yani makula üzerine odaklanması için bu refraktif kapasiteye ihtiyaç vardır. Eğer göz çok kısa ise, ışık gözün arkasına odaklanacaktır (hipermetropi). Eğer göz çok uzun ise, ışık retinanın önünde vitreusta odaklanacaktır (miyopi). Normalde, bir insan uzak ve yakın hedefler arasında geçiş yaparak kristalin lensi istem dışı kontrol edebilir. Yaklaşık 45 yaşlarında, lens daha az esnek hale gelir ve göz şeklini değiştirme yeteneğini kaybeder (presbiyopi). Refraksiyon, 20/20 (6/6) görme elde etmek için gereken optik düzeltme miktarını (gözlük derecesi) belirleme yöntemidir.

Pupiller yanıtın muayenesi nöral fonksiyonun sağlam olup olmadığını değerlendirir (Şekil 396-2 ve 396-4'e bakınız). Konfrontasyon görme alanı testi (Bölüm 396'da Şekil 396-1'e bakınız), büyük kadran defektlerini saptamak için her bir gözde uygulanmalıdır. Ekstraoküler motilite, sinir veya kas

TABLO 395-1

GENEL GÜNLÜK İŞLER İÇİN GEREKEN GÖRME KESKİNLİKLERİ

20/20	Fizyolojik görme
20/30-20/100	Ülkeye göre değişen sürücü ehliyeti
20/50	Gazete yazısı
20/70	Büyük puntolu Reader's Digest
20/100	Çek yazma
20/200	Yasal körlük
20/400	Kağıt para birimi



ŞEKİL 395-2. Miyopi/hipermetropi. A, Miyop gözde paralel ışık ışınları retinanın önünde odaklanır. Kırma gücü ve aksiyal uzunluk arasındaki uyumsuzluğu kompanse etmek için diverjan bir lens kullanılabilir. B, Hipermetrop göz, görüntüleri retina üzerine odaklamak için konverjan bir lensin ilave gücüne ihtiyaç duyar.

anomalilerini dışlamak için değerlendirilmelidir (Tablo 396-6'ya bakınız). Renk görme testi plakaları, optik sinir fonksiyonunun ve renk algılamaya bozukluklarına sebep olan genetik varyasyonların saptanmasında duyarlı bir göstergedir.

Rutin bir göz muayenesi sırasında tanı koydurucu testler ayrıca kapaklar ve adnekslerin eksternal muayenesini, intraoküler basıncı saptamak için aplanasyon tonometrisini, ön segmentin biyomikroskopisini (yarıklı lamba muayenesi) ve oküler fundusun (retina ve ilişkili yapılar) oftalmoskopik muayenesini içerir. Diğer testler arasında ekzoftalmometre (proptozis ölçümü), görme alanı ve elektrofizyolojik testler, görüntüleme (özellikle diyabetik hastalarda floresein anjiyografi, retinal hastalıkları ve glomatoz hasarı değerlendirmek için optik koherens tomografi [OCT]) ve korneal topografi bulunur.

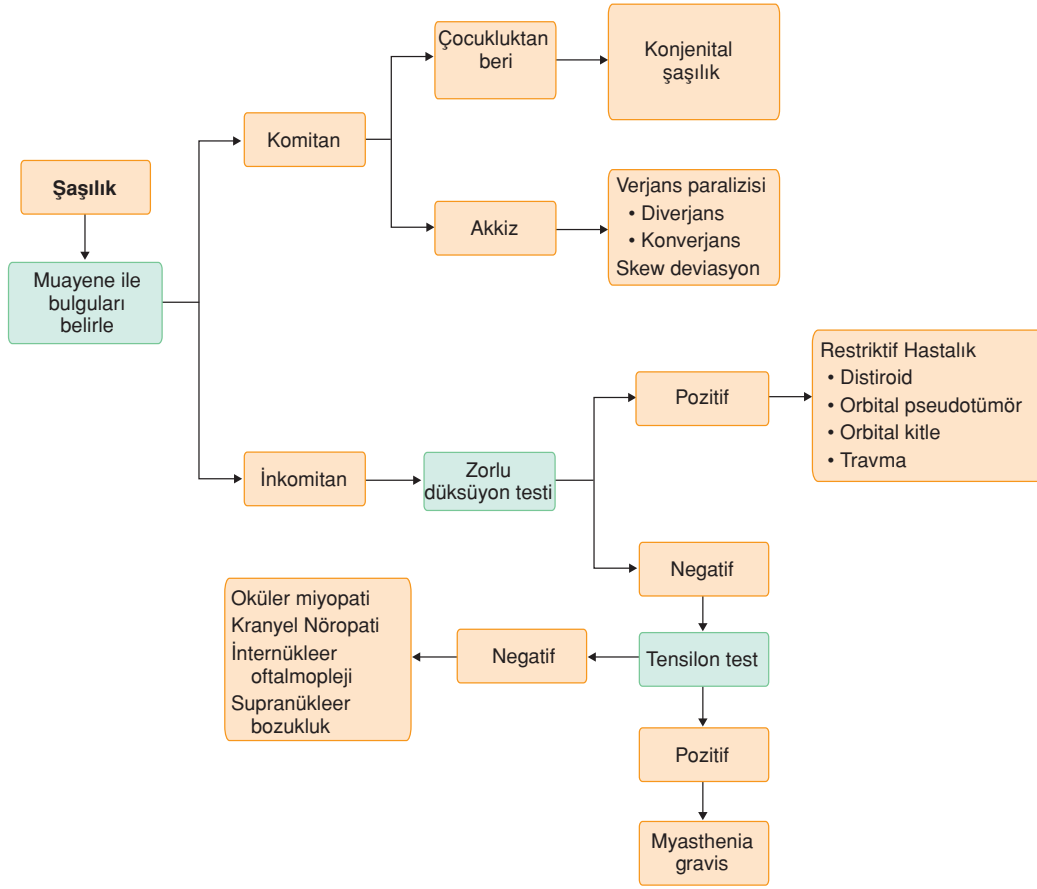
Konjonktiva, kornea, lens ve ön kamara, yarıkli lamba biyomikroskopisi kullanılarak değerlendirilir. Yarıkli lamba ayarlanabilir ışık kaynakları ile birlikte değişik büyütme (40X ve 80X) içeren bir binoküler mikroskoptan oluşur. İnflamasyon veya iskemi ile ilişkili vasküler yetmezliği gösteren Tyndall (flare) etkisi nedeniyle ön kamarada artmış bir protein konsantrasyonu saptanabilir. Hatta başlı başına inflamatuvar hücreler yarıkli lamba ile görülebilir. Kobalt mavisi filtre, anormal epitel bölgelerinde (herpes simpleks keratinitinin dendritleri veya korneal abrazyon) biriken floresein boyayı saptamak için kullanılabilir. Yarıkli ışın, ön kamara derinliğini ve kataraktın sebep olduğu opaklaşmanın derecesini belirlemek için kristalin lensi değerlendirmede kullanılır. 90-D lensle yeşil filtre kullanılarak retinal damarlar ve mikroanevrizma gibi retinal vasküler anomaliler nispeten büyük büyütmede görülebilir.

YAYGIN KLİNİK DURUMLAR

Kronik Anormal Görme

MIYOPI

Uzağı görememe (miyopi; Şekil 395-2), genellikle çocukluk çağında, çocuklar okulda uzak hedefleri yapamadığında (tahtayı okuma) veya okul taraması sırasında farkedilir. Miyopi genellikle 20 ila 25 yaşına kadar ilerler. Çocuklukta veya 25 yaşından sonra herhangi bir zamanda hızlı ilerleyen miyopi, juvenil glom, diyabetes mellitus (kristalin lenste geri dönüşümlü metabolik değişiklikler), travma (katarakt oluşumu) veya kortikosteroid kullanımı



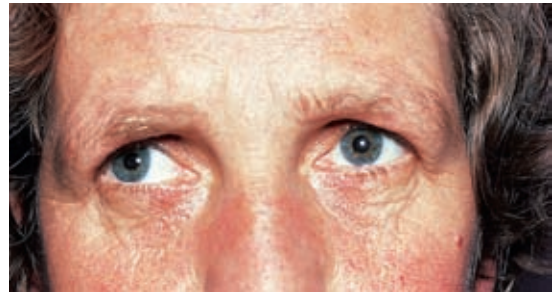
ŞEKİL 396-6. Sık görülen şaşılık tiplerinin ayrımını sağlayan tanısal testler.

Hedefin hızı düşükse normal kişiler yakalayıcı sakkadik hareketlere ihtiyaç duymadan takip edebilir. *Vestibulo-oküler* refleks kafa-itme testi ile değerlendirilir (Bölüm 400). *Konverjans* ise hastanın bir hedefi uzaktan yakına yaklaşıırken izlemesi yoluyla test edilir. Konverjans derecesi hastanın kooperasyonu ile de bir miktar bağlantılıdır. Hastanın konverjans yapmaya çalıştığı net bir işareti pupiller daralmaz.

Anormal Okülmotor Kontrolün Sık Görülen Nedenleri

Şaşılık (Oküler Uyumsuzluk)

Çocukluktan beri mevcut olan komitan (tüm bakış yönlerinde aynı) bir şaşılık genellikle benign, *konjenital* bir bozukluktur. Latent, konjenital şaşılık ise erişkin yaşta, sistemik bir hastalıkla ilişkili olarak manifest hale gelebilir. Akkiz skew deviasyonlar (oküler aksların vertikal planda yer değiştirmesi) otolitik-oküler (genellikle beyin sapında) yollardaki lezyonların işaretidir. Komitan olmayan şaşılıklar orbitanın restriktif hastalıkları, anormal kas veya okülmotor sinir fonksiyonundan kaynaklanabilir. Mekanik restriksiyonun varlığı zorlu düksiyon testi ile doğrulanır (Şekil 396-6; Topikal anesteziyi takiben kas insersiyosundan kün uçlu forsepsle tutulur ve gözün itilen tarafa tam olarak deviyeye olmaması restriksiyonu gösterir.) Tiroid oftalmopati (Bölüm 213), orbital psödötümör, travma, orbital kitle lezyonları (Bölüm 385) orbital restriktif hastalıkların sık nedenlerindendir. Yorgunlukla artan, değişken şaşılıklar *myasthenia gravis* (Bölüm 394) düşündürür. Tensilon testi genellikle tanıyı doğrular (Bakınız Şekil 396-6). Restriktif şaşılığın ve *myasthenia gravis* (Bölüm 394) ekarte edildiği, komitan olmayan şaşılık hastalarının çoğunda okülmotor nükleus, onun fasikülleri ve kranial sinirlerin kendisini etkileyen durumlar söz konusudur. Erişkinde *izole üçüncü sinir paralizisinin* en sık nedenleri anevrizma (Bölüm 380), küçük-damarları tıkaçıcı hastalıklar (diabetes mellitus dahil) (Bölüm 216), travma (Bölüm 371) ve neoplazilerdir. Tipik olarak vasküler nedenlere bağlı üçüncü sinir lezyonlarında pupil korunur. Vasküler hastalıklar ve travma



ŞEKİL 396-7. İnternükleer oftalmopleji multipl sklerozda beyin sapı tutulumunun göstergesi olabilir. Sağa lateral bakışta sol gözün addüksiyonu kısıtlıdır. Konverjansta göz hareketleri normaldir. Lezyon sol medyal longitudinal fasikülde, pontaki nükleus ile karşı taraftaki üçüncü sinir nükleusu arasındadır. (Forbes CD, Jackson WF; *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3rd ed. London, Mosby, 2003).

izole dördüncü sinir paralizisinin de en sık nedenleridir. Altıncı sinir, beyin sapı dışındaki trasesi uzun olduğundan travmaya bağlı izole tutulumu daha yatkındır. İntrakranial basınç artışına neden olan lezyonlar (Bölüm 180) lokalizasyona bağlı olmaksızın altıncı sinir fonksiyon bozukluğuna neden olarak “yanlış lokalize edici belirti” oluşturabilirler. *İzole altıncı sinir paralizisinin* diğer nedenleri vasküler hastalıklar (Bölüm 379), travma (Bölüm 371) ve neoplazilerdir. Progresif eksternal oftalmopleji, ilerleyici pitozis ve göz hareketlerinde yavaşlama mitokondrial miyopati bulgusudur.

İnternükleer Oftalmopleji

INO (Şekil 396-7) MLF hasarının derecesine ve lezyonun lokalizasyonuna göre unilateral veya bilateral, parsiyel ya da tam olabilir. Diğer oküler parali-

399

KOKU VE TAT

ROBERT W. BALOH AND JOANNA C. JEN

Koku ve tat alma bozukluğu sorunu yaşayan milyonlarca insan olmasına karşın¹, bunların ölümcül rahatsızlıklar olmamaları, görme ve duyma kaybı kadar önemli eksiklikler olarak değerlendirilmemeleri nedeniyle çoğunlukla gözardı edilirler.

TANIM

Tat almanın duyu reseptörlerine tat tomurcuğu denilir ve 50-150 arası hücre içeren armut-şeklinde bir organdan oluşmaktadır. Bu hücrelerin ömrü 10-14 gün arasındadır ve tomurcuğu çevreleyen epitel hücrelerin bölünmesiyle sürekli yenilenirler. Tat tomurcukları, dil, yumuşak damak, farenks, larenks, epiglot, uvula ve özefagus üst 1/3'ünde bulunmaktadır. Dilin anterior 2/3'ünde ve yumuşak damakta yerleşmiş olan tomurcuklar 7. kranial sinirin korda timpani daliyla innerve edilirler. 9. kranial sinir dilin posterior 1/3'ünü innerve eder. 9. ve 10. kranial sinirler farenks ve larenksteki tat tomurcuklarının innervasyonundan sorumludur. Tat tomurcuklarından gelen afferent sinyaller medulladaki soliter trakt nükleusuna ve oradan talamus ve postsantral somatosensöriyal serebral kortekse (primer ipsilateral) uzanır. Dil ve oral kavitede 5. sinire ait açık sinir sonlanmaları da bulunmaktadır. Bu yollarda olabilecek bir lezyon da yine tat alma hissini azaltabilmektedir.

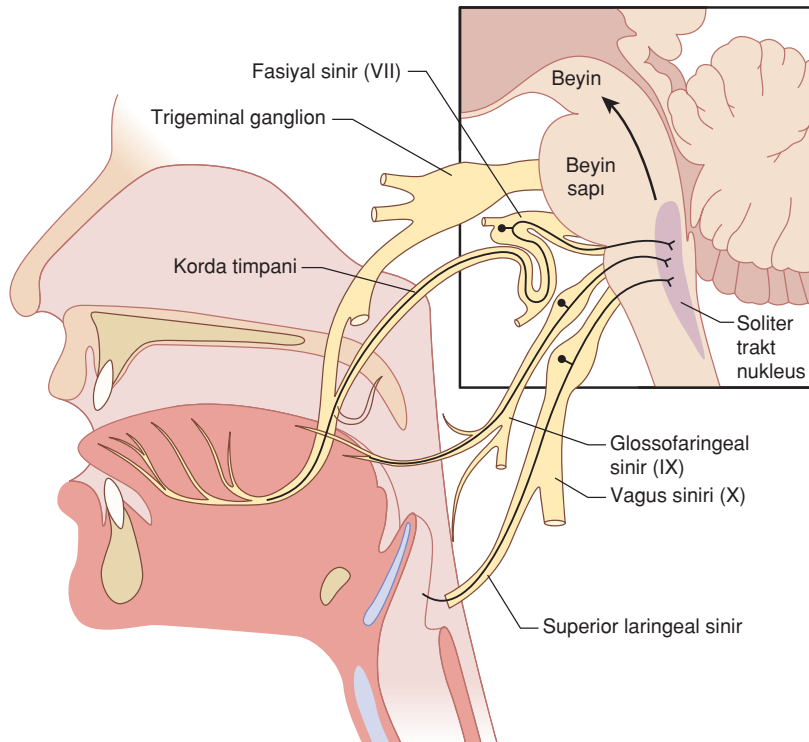
Olfaktör reseptörler, her iki taraf nazal mukoza süperiorunda bulunan özel pigmente epitelin olduğu yaklaşık 1.5-2 cm boyutunda bir alandır. Bu bölgedeki özel bipolar hücrelerden çevredeki mukozaya, çözünen aromatik molekülleri tespit edebilmesi amacıyla kısa tüycükler şeklinde reseptörler uzanır. Aynı tat tomurcuklarında olduğu gibi buradaki bipolar hücrelerin özelleşmiş reseptör bölgeleri de yaklaşık her 30 günde bir yenilenirler. Bipolar nöronların ince aksonları etmoid kemikteki kribriform lamina bulunan küçük deliklerden geçerek frontal lobun ventral yüzeyindeki olfaktör bulbusa ulaşırlar.

Buradan ikincil ve üçüncül nöronlar doğrudan veya dolaylı olarak prepiriform kortekse ve beyin her iki tarafındaki amigdala kompleksine-primer olfaktör komplekse ulaşırlar.

PATOBYOLOJİ

Tat almadaki bir bozukluk, aynı zamanda tükürük ve pankreatik salgılarda, gastrik kasılmalarda ve barsak motilitesinde değişikliklere neden olacağından sindirim sistemini de etkilemektedir. Yeme ve çiğneme sırasındaki tat algısının büyük kısmı olfaktör uyarıyla olmaktadır ve bu sayede koku duyusu yenilen yiyecekler hakkında öngörde bulunmaya katkıda bulunmaktadır. Zararlı tat ve kokuların alınamaması, özellikle yaşlı kişilerde besin ve gaz zehirlenmelerine neden olabilmektedir. Hatta daha da ileri boyutlarda bu tip rahatsızlıklar şiddetli stres, anoreksi ve depresyona zemin hazırlayabilirler. G protein-bağlı reseptör süper ailesine ait kemoreseptör proteinlerini kodlayan genler tüm memeli genomların %1'ini oluşturur. Bu genlerdeki sekans farklılıkları, farklı tat ve kokuların algılanmasını sağlayan farklı ligandların bağlandığı özgün yapısal motife sahip yapıları kodlar. Farklı ve özel tat reseptör hücreleri beş temel tadın tespiti için özel reseptörler oluşturmuştur: tatlı (T1R1 ve T1R3 heterodimerleri tarafından algılanır), umami (T1R2 ve T1R3 heterodimerleri tarafından tespit edilir), acı (yaklaşık 30 T2Rs tarafından algılanır), ekşi (PKD2L1 tarafından ve karbonasyona duyarlı membrana bağlı karbonik anhidraz 4 tarafından algılanan) ve tuzlu (epitelyal sodium kanalı). Tad reseptörleri bilgiyi bir çok kranial sinir (VII, IX, ve X) sayesinde dönüştürür ve beyin sapındaki soliter traktus nükleusa, oradan da talamusa ve serebral kortekse iletir (Şekil 399-1).

Tat ve koku bozuklukları lokal, sistemik ve nörolojik sebepler olarak ayrılabilir (Tablo 399-1). Tat tomurcukları ve bipolar olfaktör hücrelerin özelleşmiş reseptör bölgeleri, sürekli olarak yenilenmektedir ve bu yenilenme sırasında oluşabilecek beslenme, metabolik, hormonal düzensizliklerden, ilaçlardan, radyoterapiden ve yaşlıktan etkilenebilmektedir. Örneğin, antiproliferatif ajanların kullanımına bağlı mitozdaki duraklama sonucu gelişen tat bozukluğu en az 10 gün, koku bozukluğu ise 30 günden fazla sürede tekrar eski haline gelebilmektedir. Diüretikler, tat tomurcuğundaki apikal iyon kanallarının çalışmasını engelleyebilir, antifungal ilaçlar reseptör seviyesindeki sitokrom P-450-bağımlı enzimleri inhibe edebilirler.² ÜSYE, allerji, kronik sinüzit ve nazal polipozis gibi birçok lokal olay solunum pasajını daraltırlar.



ŞEKİL 399-1. Periferik tat yollarının anatomisi. Tat bilgisi ağız ve farinksten birden çok kranial sinir vasıtasıyla beyin sapındaki soliter trakt nükleusa ve oradan da talamusa ve kortekse ulaşır. (Copyright 1999-2000 David Klemm. Bromley SM. Smell and taste disorders: a primary care approach'dan üretilmiştir. *Am Fam Physician*. 2000;61:427-436, 438.)

lebilir. Trismus olmayan komplike olmamış vakalarda medikal tedavi etkili ve güvenli olarak görülmektedir. Medikal tedavi uygulanan hastaların daha az ağrı duyduğu, opioid kullanımının azaldığı ve iş gücü kaybına daha az maruz kaldıkları bilinmektedir.⁷ Penisilin (7 gün boyunca, günde üç kere 1 milyon IU), amoksisilin (10 gün boyunca günde iki kere 500 mg oral), klindamisin (14 gün boyunca 300-600 mg arasında günde üç kere) veya amoksisilin-klavulanat (10 gün boyunca günde iki kere 875 mg oral) gibi oral antibiyotikler önerilmektedir. İnsizyon ve drenaj yapılan sağlıklı hastaların tedavisine metronidazol eklenmesinin ek faydası gösterilememiş olmakla birlikte ilaca bağlı yan etkiler görülebilmektedir.

Derin boyun enfeksiyonlarına bağlı apse gelişen hastalarda sıklıkla boyunda şişlik, trismus, tortikolis, boyun ve torakal fasyal planlara yayılan enfeksiyon nedeniyle hava yollarında daralma gerçekleşebilir. Bu enfeksiyonlara ivedilikle müdahale edilmeli ve bilgisayarlı tomografi çekilmelidir. Hastaların tedavisi için agresif yaklaşılmalı; insizyon ve drenajın yanı sıra aerobik ve anaerobik bakterileri kapsayan geniş spektrumlu intravenöz antibiyotikler (örneğin, intravenöz klindamisin 8 saatte bir 600 mg; ampisilin-sulbaktam 6 saatte bir 3 g veya penisilin G her 2 milyon ünite 4 saatte bir ve her 6 saatte bir 500 mg metronidazol) kullanılmalıdır.

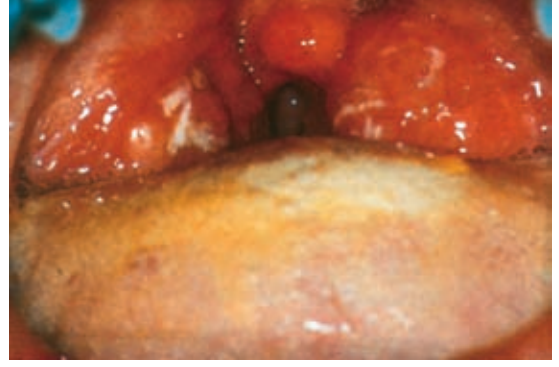
Farenksin şiddetli enfeksiyonları, nadiren görülen fakat ciddi bir komplikasyon olan internal juguler vende septik tromboflebitle seyreden Lemierre sendromu'na neden olabilir. Hastalar tipik olarak düşmeyen ateş, yutma güçlüğü, boyun ağrısı ve boyunda şişlik (peritonsiller, retrofaringeal veya parafaringeal apseye bağlı) ile başvururlar. Tanı için en iyi tetkik, kontrastlı boyun tomografisidir. Hayati tehdit oluşturan bu durumun etkenleri arasında; hemen hemen her zaman anaerobik enfeksiyon olan *F. necrophorum* veya *A. haemolyticum* yer almaktadır (Bölüm 281). Enfeksiyon intratorasik vasküler yapılara yayıldığında hastalarda bakteriyemi ve septik pulmoner emboli gelişebilir. Tedavi anaerobik etkenleri kapsamalıdır (örneğin, klindamisin, her 8 saatte bir 600 mg veya metronidazol, her 6 saatte bir 500 mg). Heparin ile antikoagülan tedavi verilmesi tartışmalı olup, genellikle septik emboli varlığında önerilmektedir. Cerrahi tedavi apse drenajını içerir. Medikal tedaviye yanıt vermeyen septik emboli durumunda juguler venin ligasyonu veya eksizyonu endike olabilir. Mortalite oranları %5'e kadar yükselebilir.

VİRAL ENFEKSİYONLAR

Yetişkinlerde, soğuk algınlığı (Bölüm 337) farenjit vakalarının %30-60'ına neden olur. Vakaların çoğunluğunda etken olarak rinovirüs (Bölüm 337) görülürken, bunu koronavirüs (Bölüm 342) ve parainfluenza (Bölüm 339) (bkz. Tablo 401-2) izler. ABD'li yetişkinler, ortalama 7,4 gün süren ve yılda ortalama 2,5 kere görülen influenza dışı üst solunum yolu enfeksiyonuna yakalanır. Gerçekleşen bir atakların; ateş, öksürük, sinüzit gibi sistemik semptomlara ve alerji, astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenmesine neden olarak, bütün ABD nüfusu içerisinde yıllık yaklaşık 40 milyar dolara mal olduğu düşünülmektedir.

Mononükleoz, bakteriyel enfeksiyonlarla karıştırılması en muhtemel olan viral enfeksiyondur. Ebstein-Barr (Bölüm 353) virüsünden kaynaklanan mononükleozun, 6-19 yaşları arasındaki ABD kökenli çocuk ve ergenlerdeki seroprevalansı %67'dir. 3 ile 7 haftalık kuluçka döneminin ardından hastalarda; başlangıçta halsizlik, ateş ve titreme daha sonra boğaz ağrısı, ateş ve iştahsızlıkla seyreder.⁸ Bazı hastalarda splenomegali veya hepatomegaliye bağlı karında rahatsızlık hissine ek olarak, baş ağrısı, boyun tutulması ve döküntü vardır. Hastaların fizik muayenesinde, eritematöz farenjitte giden eksüdatif tonsiller hipertrofi (Şekil 401-4), belirgin lingual tonsiller ve adenoid hipertrofisi (Waldeyer halkası) vardır. Özellikle sert ve yumuşak damağın birleştiği yerde aft tipi ülserasyonlar ve peteşi görülebilir. Servikal adenopati tipiktir ve hastaların %50'sinde splenomegali vardır. Hastaların yaklaşık %5'inde görülen lenfoid hiperplazi nedeniyle, üst hava yolu obstrüksiyonu oluşabilir.

İnfluenza enfeksiyonunda, non-eksüdatif farenjit görülmekle birlikte, lenfadenopati olmaksızın görülen ateş, baş ağrısı, burun akıntısı, öksürük ve miyaljinin eşlik ettiği trakeobronşiyal şikayetler baskın semptomlardır. Adenovirüsler (Bölüm 341) özellikle askeri kışlalarda ve immünsüprese hastalarda ateş, kuru öksürük, burun tıkanıklığı, kas ağrısı, baş ağrısı, mide bulantısı, kusma ve ishal ile ilişkili salgın hastalığa neden olabilir.



ŞEKİL 401-4. Mononükleozis, bu hastada gösterildiği gibi simetrik eksüdatif tonsillite yol açabilir.



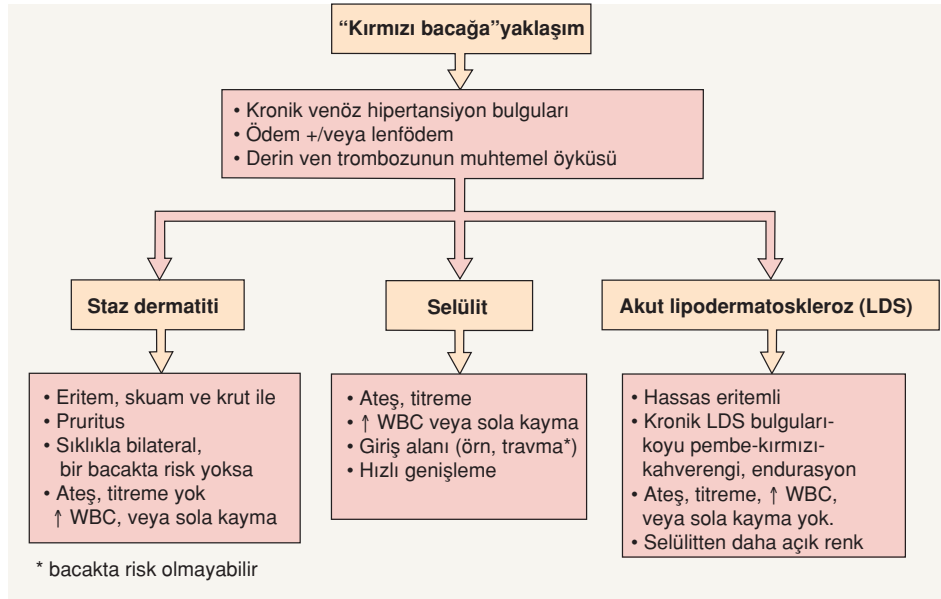
ŞEKİL 401-5. Fiberoptik laringoskopide eritem ve Candida enfeksiyonuna sekonder görülen karakteristik beyaz psödomembran izlenmektedir.

Primer herpes simpleks virüsüne (Bölüm 350) bağlı enfeksiyonlar, gingival stomatitli veya stomatitsiz farenjit ile karakterizedir. Semptomlar arasında boğaz ağrısı, ateş ve halsizlik yer alır. Fizik muayenede tonsiller hipertrofi ve eritemin olduğu eksüdatif tonsillite ek olarak, hassas servikal lenfadenopati görülür. Hastalarda oral kavite veya orofarenkste herpes benzeri lezyonlar olmadıkça, klinik olarak A grubu β -hemolitik streptokok farenjitinden ayırt etmek zor olabilir.

İnsan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu (Bölüm 360), enfeksiyöz mononükleozu taklit eden ve 1 ile 2 hafta içinde düzelen akut retroviral sendrom olarak kendini gösterebilir. Bilinen risk faktörleri olan ateşli hastalarda bu tanı akılda bulundurulmalıdır. Enfeksiyon esnasında oluşan oral ve orofaringeal enfeksiyöz ülserasyonlar; herpes simpleks virüsü, sitomegalovirüs, sifiliz, kriptokok, histoplazmoz veya mikobakterilere bağlı olabilir. Büyük, ağrılı, non-enfeksiyöz aftöz ülserler ayrıca tonsiller fossa, ağız tabanı, hipofarenks ve epiglottu da tutabilir (Bölüm 397). Antibiyotik gerektirmeyen boğaz ağrısı olan erişkinlerde, tek doz 10 mg oral doksameton verilmesi 24 saatte semptomlarda iyileştirme sağlamasa da, 48 saatte semptomlarda orta derecede iyileşme gösterir.⁹

FUNGAL ENFEKSİYONLAR

Şimdiye kadar bilinen, orofarenks ve larenkste en sık görülen mantar enfeksiyonu kandidiyazistir. Candida (Bölüm 318) oral kavite ve orofarenksin normal kommensal bir organizmasıdır, ancak immünsüprese hastalarda, baş ve boyun radyoterapi öyküsü olanlarda, ağız kuruluğu veya diyabeti olan hastalarda ve antibiyotiklerle veya sistemik/inhaler steroidlerle tedavi edilen immün sistemi sağlıklı kişilerde fırsatçı enfeksiyöz ajan olabilir. Candida en-



ŞEKİL 407-1. “Kırmızı bacağı” yaklaşım. *WBC = beyaz kan hücresi. (Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2012.)

TABLO 407-1 GÖZLEMSEL KONTROL LİSTESİ

KİM?	NEREDE?	NE?	NE ZAMAN?
Hasta - Genel görünüm - Yaş, güneş hasarı derecesi - Cinsiyet - Deri tipi, saç/göz rengi - Mesleki izler	Genel ve lokal dağılım Etkilenen derinlik (palpasyon kullanılabilir) - Epidermal - Dermal - Subkutan	Primer lezyonun morfolojisi - Makül (Düz, < 1 cm) - Yama (Düz, > 1 cm) - Papül (Kabarıklık, < 1 cm) - Plak (Kabarıklık, > 1 cm) - Nodül (Papülden derin, < 1 cm) - Tümör (Papülden derin, > 1 cm) - Vezikül (Sıvı dolu, < 1 cm) - Bül (Sıvı dolu, > 1 cm) - Püstül (Püri dolu, < 1 cm) Konfigürasyon/patern Renk Sekonder değişiklikler	Süre - Akut - Kronik - Fiks vs. geçici

Gözlemsel kontrol listesi deri muayenesine yardımcı olabilir (metne bakınız).

TABLO 407-2 TANISAL BİR İPUCU OLARAK DERİ LEZYONUNUN YERLEŞİMİ

YERLEŞİM	MUHTEMEL TANILAR
Unilateral	Herpes zoster Herpes simpleks Derin ven trombozu Kontakt dermatit temas bölgesinde Selülit Nekrotizan fasiit Soliter deri maligniteleri
Bilateral, yaygın	Hematojen yayılan süreçler Şiddetli ilaç erupsiyonu Yaygın viral, bakteriyel veya fungal infeksiyon Vaskülit Otoimmün hastalık Psoriasis Kutanoz T-hücreli lenfoma Skabies Ürtiker Atopik dermatit (ekzema) Diğer ilaç erupsiyonları
Bilateral, sınırlı alan	Staz dermatiti İritan kontakt dermatit Vaskülit Eritema multiforme Lipodermatoskleroz

Tanıyla güven, öykü ve deri muayenesi tutarlı olarak bir tanıyı işaret ettiğinde artar. Örneğin; alerjik kontakt dermatit (Bölüm 409) skalp sınırlarında yeni başlayan ve hafifçe alına doğru yayılan ekzematöz, ekskoriye bir döküntü varlığında özellikle de kaşıntı ve yeni bir kuaför değişikliği, saç boyası değişikliği ile ilişki olması durumunda ön planda düşünülür. Ayrıca tanıda genellikle skalpi daha az sıklıkla alını tutan ve sıklıkla kaşıntılı olan seboreik dermatit (Bölüm 409) bulunur. Bu örnek için patch (yama) test (hastanın sırtına spesifik alerjenleri içeren yamalar 24-48 boyunca yerleştirilir) ve saç boyasının kullanılmaması iki hastalığı ayırt etmede yardımcı olur.

YAŞAMI TEHDİT EDEN ACİLLER

Akut başlayan ateş ve döküntü varlığında yaşamı tehdit eden hastalıkların dışlanması hızlanmalıdır (Tablo 407-8; Şekiller 407-3 ile 407-8 arası). Nekrotizan fasiit (Bölüm 280) yanıtıcı bir biçimde tek bir ekstremiteye sınırlı yaşamı tehdit eden bir acil olabilir. Hasta görünümüne bir hastada belin üstündeki kısımları içeren yaygın retiform purpura meningokosemi (Bölüm 282) gibi ciddi sistemik infeksiyonlarda görülen diseminasyon intravasküler koagülasyonu (Şekil 407-9; Bölüm 166) hızla düşünülmelidir. Buna karşı daha az endişe verici olan ve varfarin veya heparine bağlı reaksiyonlar veya küçük



ŞEKİL 409-26. Mikozis fungoides. Plak-evre hastalık.



ŞEKİL 409-27. Nekrotik akral eritem. Ayak bileğinin ön-lateralinde skuamli like-nifiye plaklar.



ŞEKİL 409-28. Tinea cruris. Periferde eritemli papül ve skuamların olduğu eritemli yama.

TABLO 409-7 MİKOZİS FUNGOİDES TEDAVİSİ

KLİNİK TİP	TEDAVİ
Yama ve lokalize plak	Topikal kortikosteroidler (örn. Triamsinolon merhem %0.1, q12h) Topikal retinoidler (örn. Beksaroten jel %1, günde bir ile dört kez) Dar band UVB (2-3/hafta)
Yaygın plak ve tümörler	Psoralen ve UVA (PUVA; 2-3 kez/hafta) Oral beksaroten (300 mg/m ² /gün) Metotreksat (15-25 mg/hafta) Pegile interferon- α 2A 180 µg SK haftalık Tüm vücut deri elektron beam tedavisi Histon deasetilaz inhibitörleri: vorinostat (400 mg/gün PO); romidepsin (14 mg/m ² IV, 28 günlük sıklıste 1., 8. ve 15. günler) Düşük-doz pralatreksat (15 mg/m ² IV, 7-hafta sıklıste 6 hafta haftalık) Brentuksimab vedotin (1.2-1.8 mg/kg, maksimum doz: 150 mg IV her 3 hafta) Gemsitabin (750-1000 mg/m ² , IV, 3 haftalık sıklıslarla haftada bir) Pegile lipozomal doksorubisin (20 mg/m ² , IV, her 2-4 haftada) Lokalize tümörler için radyasyon tedavisi
Eritrodermik	Ekstrakorpreal fotoferez (her 2-4 haftada 2 ardışık gün)
IV = intravenöz; PO = oral; qd = günlük; SK = subkutan; UVA = ultraviyole A; UVB = ultraviyole B.	

Bazex Sendromu ve Nekrotik Akral Eritem

Bazex sendromlu (akrokeratozis neoplastika) hastalar parmaklar, avuç içi, ayak tabanı, burun ve kulaklar gibi akral bölgelerde simetrik, skuamli, eritemli-viyolase hiperkeratotik plaklarla izlenirler. Neredeyse tamamında kulaklarda tutulum ve tırnaklarda sırtlanma vardır. Bazex sendromu özellikle dudak, dil, larinks, farinks ve özofagus olmak üzere malignitelerle ilişkilidir, normal keratinositik antijenlerle tümör antijenleri arasında çapraz bir reaksiyonun bu ilişkiden sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

Nekrotik akral eritem kronik hepatit C enfeksiyonunun (Bölüm 140) bir belirticidir. El ve ayak sırtlarında iyi sınırlı hiperkeratotik likenifiye plaklar şeklinde bulgu verir (Bölüm 140). Bazı hastalarda düşük serum çinko düzeyleri ve oral çinko tedavisi sonrası hastalıkta iyileşme bildirilmiştir.

Dermatofitozlar

Fungal enfeksiyonlar, papüllü skuamli erüpsiyonlar olarak oluşan tinea korporis, tinea manum, tinea cruris ve tinea pedis kapsamaktadır. Tinea

korporis, papül ve bazen püstüller içeren, kenarları eleve, polisiklik eritemli, skuamli yamalardan oluşur. Lezyon ilerledikçe kenarları da sentrifugal olarak ilerler. Gövde en sık yerleşim yeridir. Tinea cruris, inguinal kıvrımlara yerleşmesi dışında benzer morfolojiye sahiptir (Şekil 409-28). Tinea manum, genellikle ellerin dorsumuna yerleşen eritemli, skuamli, aktif sınırlı yamalarla ortaya çıkarken; parmakların palmar ve avuç içini kısmi veya tamamen tutan diffüz skuamli hafif hiperkeratotik yamalarla da kendini gösterebilir. Tinea pedisin ayak parmak aralarında skuamli masere lezyonlar ve eritem ile veya ayak tabanından ayağın medial ve lateral kısmına yayılan yamasal veya yaygın skuam (makosen tip) şeklinde de oluşabilir. Kuru skuamli tip tinea pedis tek bir avuç içinde diffüz skuamlanma ile birlikte olduğunda, bu duruma 'bir el iki ayak sendromu' adı verilir. Tanı deri kazıntı örneklerinin %10 potasyum hidroksit ile incelenmesi ve/veya fungal kültür ile konulabilir. Tedavide tutulan alana göre topikal veya oral antifungaller (örn., 2-4 hafta günde 2 kez klotrimazol krem ya da 2-12 hafta 250 mg terbinafin) kullanılır. Tırnak tutulumu (Bölüm 143) topikal tedaviler de faydalı olabilse de en iyi sistemik tedavi ile tedavi edilir.

TİNEA VERSİKOLOR

Tinea versikolor, derinin *Malassezia furfur* tarafından oluşturulan mantar enfeksiyonudur. Genç, sağlıklı bireylerde özellikle sıcak ve nemli ortamda, yaz aylarında görülür. Prevalansı Amerika Birleşik Devletleri'nde %2-8 olarak hesaplanırken tropikal bölgelere %50'lere kadar çıkar. Klinik olarak rengi hipopigmente, deri renginde, hafif eritemli veya açık kahverengi olabilen, çok ince skuamli asemptomatik makül ve yamalarla kendini gösterir (Şekil 409-29). Yamalar sıklıkla perifoliküler maküller olarak başlar, göğüs orta hat ve sırt orta hat en sık tutulan yerlerdir. Tanı karakteristik fungal elemanların; üzüm benzeri maya kümelerinin ve kısa, septalı dallanan hiflerin (köfte spagetti görünümü); %10 potasyum hidroksit ile muamelesi sonrası görülmesi ile konulabilir. Tedavisinde %2.5 selenyum sülfütlü şampuan (4-6 hafta,



A



B

ŞEKİL 411-16. Atipik melanositik nevüs. A, Kutanöz melanomun klinik özelliklerini taklit eden kahverenginin pek çok tonu ve asimetri. **B,** Mutipl atipik nevüse ek olarak hastalar çok sayıda tipik nevüse de sahip olabilir. (Bolognia. *Dermatology*, 4. baskı)



ŞEKİL 411-18. Benign kapiller hemanjiyom.



ŞEKİL 411-19. AIDS hastasında Kaposi sarkomu. Viyole-kırmızı papül veya nodüller, sıklıkla oval ve klasik kaposi sarkomundan daha yaygın dağılım. (Bolognia. *Dermatology*, 4. baskı)



ŞEKİL 411-17. Intertrijnoz alanlarda histiositoz X.



ŞEKİL 411-20. Kutanöz mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoma.



ŞEKİL 413-14. Sarı tırnak sendromu. Tırnaklar sarı ve aşırı eğimli olup büyümmez.



ŞEKİL 413-15. Onikomikozis. Ayrılan tırnak plağı beyaz renklidir.

TABLO 413-5 SPLİNER HEMORAJİ İLE BAĞLANTILI DURUMLAR

DERMATOZ

Psoriasis
Liken planus
Ekzema

VASKÜLİT

Antifosfolipid sendromu
Tromboanjitis obliterans
Polianjitisli granülomatozis
Diğer küçük ve orta damar vaskülitleri

İLAÇLAR

Antianjiyotik kinaz inhibitörleri (örn., sunitinib, sorafenib)

İNFEKSİYON

Enfeksiyöz endokardit
Psittakoz
Histoplazmoz
Meningokoksesemi

DİĞERLERİ

Renal yetmezlik
Yaşlılık
Amiloidoz
Marantik endokardit
Hipereozinofilik sendrom
Langerhans hücreli histiositoz
Onikomatrikoma

Uyarlandığı kaynak: Haber R, Khoury R, Kechichian E ve ark. Splinter hemorrhages of the nails: a systematic review of clinical features and associated conditions. *Int J Dermatol*. 2016;55:1304-1310.

hava varlığı nedeniyle beyaz olup, *Pseudomonas aeruginosa* gibi bakterilerin kolonize olması ile yeşil kahverengi bir renk alır.

El tırnaklarında onikolizis tırnak psoriasisinin bir bulgusudur (Bölüm 409). Aynı zamanda uzun süre su, deterjan veya iritanlarla uğraşan kişilerde de görülebilir (idiyopatik onikolizis). Ayak parmak onikolizisi hemen hemen daima travma veya onikomikoz sonrası görülür. Onikolizis sadece tek parmakta görülüyorsa tırnak tümörü ihtimali akla getirilmelidir.

Paronişi

Paronişi, herhangi bir yaşta görülebilen, el parmak tırnaklarının proksimal ve lateral tırnak kıvrımının akut veya kronik enflamasyonu sonucu oluşur. Akut paronişide etkilenen parmak ağrılı, eritemli ve şiştir. Proksimal tırnak

kıvrımının bir kenarında püy görülebilir. Akut paronişi genellikle tırnak kıvrımına zarar veren travma, örneğin çocuklarda bir şey batması, kutikulanın kopartılması veya kadınlarda manikür sonrası oluşur.

Kronik paronişide, uzun süreli mekanik veya çevresel travma (örneğin su ve iritanlarla temas) kutikula zarar vererek proksimal tırnak kıvrımı altına kir, bakteri ve başka partiküllerin girişine sebep olur. Sonuçta, proksimal tırnak kıvrımının ve tırnak matriksinin inflamatuvar reaksiyonu beraberinde kıvrımda ödem ve kızarıklık, kutikula yokluğu, Beau çizgileri ve tırnak plağı yüzeyinde anomaliler görülür. Tedavi koruyucu önlemlerden oluşmakta olup örneğin iritanlarla temastan kaçınmak için pamuk ve lastik eldiven kullanımı ve ayrıca topikal steroidleri ve topikal antimikrobiyalleri kapsar. Akut paronişi genellikle periungual piyoenik granülom benzeri lezyonlarla ilişkili olup epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) inhibitörleri ile yapılan tedavinin yaygın bir yan etkisidir.¹³

Onikomikozis

Tırnağın fungal infeksiyonları sıklıkla yetişkinlerde ayak parmaklarını tutar. Birçok infeksiyondan dermatofitler sorumludur (özellikle *Trichophyton rubrum*).¹⁴ Klinik görünüm tırnağın invazyonunun türüne göre değişir. En sık görülen tür olan distal subungual onikomikozda, plantar deriden yayılarak tırnak yatağını enfekte eder. Etkilenen tırnak subungual hiperkeratoz, onikoliz ve sarı çizgilere yol açar (Şekil 413-16). Sadece ayak parmaklarını tutan beyaz, yüzeysel onikomikozda mantar tırnak plağının yüzeyinde kolonize olarak onun üzerinde multipl beyaz lekecikler yapar (Şekil 413-17). Proksimal subungual onikomikoz, tırnak plağının alt tabakalarında fungal hiflerin oluşturduğu gerçek lökonisi yapar. Proksimal subungual onikomikozda immün suprese hastalarda *T. rubrum* yol açar. Onikomikozun tanısı daima mikolojik muayene ile teyit edilmelidir. Tedavisi klinik tipine, etkilenen tırnak sayısına ve şiddetine göre değişir. Özellikle proksimal subungual onikomikoz ve proksimal tırnağı tutan distal subungual onikomikoz sistemik tedavi gerektirir. 250 mg/gün dozunda Terbinafin el tırnakları için 2, ayak tırnakları için 3 ay süre ile kullanıldığında dermatofit infeksiyonları için en etkin tedavidir.¹⁵ Topikal efinaconazol¹⁶ ve tavaborol¹⁵ genellikle günlük olarak 6 ay boyunca kullanılır ve ayak tırnaklarının hafif/orta şiddetli onikomikozu için FDA onaylıdır, ancak bu antifungal ilaçlar oral terbinafin kadar etkili değildir.

Tırnak Batması

Özellikle genç hastalarda yaygın bir durumdur. Sıklıkla bir veya iki ayak başparmağını tutar. Yanlış ayakkabı, hiperhidroz veya genetik ilişkilidir. Tırnak

26.
BASKI

GOLDMAN-CECIL MEDICINE

Lee Goldman, MD ve Andrew I. Schafer, MD

“Yetişkin” hastalarla ilgilenen her doktora yönelik bir kitap.

Olabileceğiniz en iyi doktor olmak için en iyi bilgiye ihtiyaç duyarsınız. 90 yıldan fazla bir süredir, şimdi **Goldman-Cecil Medicine** olarak adlandırılan bu kitap, tıp, dahiliye ve yetişkin hastaların bakımı için yetkin bir kaynak olmuştur. Her bölüm, editörlerimizin gözetiminde, binlerce yaygın ve nadir durumun teşhisi ve tedavisi hakkında kesin, tarafsız tavsiyeler veren ünlü uzmanlar tarafından, her zaman epidemiyoloji ve patobiyolojinin temelleri esas alınarak, güncel tıp literatürü ışığında yazılmıştır.

Ancak **Goldman-Cecil Medicine** sadece bir ders kitabı değildir. Her baskının kullanım ömrü boyunca, periyodik güncellemeler yayınlanmakta ve bu güncellemeler sürekli olarak çeşitli dergilerden en yeni bilgileri içermektedir. Ayrıca **Goldman-Cecil Medicine**, Elsevier'in daha da derinlemesine bilgi isteyen okuyucularına yönelik, tüm tam alt uzmanlık ders kitaplarını içeren kütüphanesi olan ClinicalKey'e giriş anahtarınızdır.

Goldman-Cecil Medicine'in özellikleri olarak şunlar sıralanabilir:

- Modern tıbbın gerçek “Kim Kimdir” özelliklerini taşıyan yazarların kaleminden çıkmış 400'den fazla bölüm
- Kanıta dayalı referanslara vurgu yapan pratik, şablonlu bir organizasyon
- Bilgileri kolayca erişilebilir hale getiren binlerce algoritma, şekil ve tablo
- Basılı olarak ve çeşitli elektronik cihazlarda erişilebilecek formatları mevcuttur
- Sertifika ve yeniden sertifikalandırma sınavlarına hazırlanmanıza yardımcı olmak için 1500'den fazla kurul tarzı soru ve yanıtla desteklenmektedir
- Dr. Lee Goldman tarafından sürekli güncellenmektedir

Orijinali “**Goldman-Cecil Medicine**
26th Edition” olarak yayınlanan
bu kitabın Türkçe çevirisi
Elsevier sözleşmesi altında
yayınlanmaktadır



ELSEVIER