

2007-2008

Genel Tıpta Yenilikler



**AMERICAN ACADEMY
OF OPHTHALMOLOGY**

The Eye M.D. Association

CİLT

1

Temel ve Klinik Bilimler Kursu



GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

Genel Tıpta Yenilikler

Cilt 1

2007-2008

(Son güncelleme 2006-2007)

Çeviri Editörü

Prof. Dr. Pınar Aydın O'Dwyer



GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

GENEL TIPTA YENİLİKLER

Copyright © 2009

ISBN: 978-975-277-230-4

Orjinal Adı: Update on General Medicine

Yayınevi: American Academy of Ophthalmology

Orjinal ISBN: 978-1-56055-789-0

Çeviri Editörü: Prof. Dr. Pınar Aydın O'Dwyer

Kitabın 5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Yasası Hükümleri gereğince (kitabın bir bölümünden alıntı yapılamaz, fotokopi yöntemiyle çoğaltılamaz, resim, şekil, şema, grafik v.b.'ler kopya edilemez) tüm hakları Güneş Tıp Kitabevleri Ltd Şti.'ne aittir.

Yayıncı ve Genel Yayın Yönetmeni: Murat Yılmaz

Genel Yayın Yönetmeni Yardımcısı: Polat Sani Yılmaz

Yayın Danışmanı: Ali Aktaş

Yabancı Dil Editörü ve Uluslararası İlişkiler: Dr. Ali Sedat Törel

Yayın Koordinatörü: Nuran Karacan

Kurumsal İletişim Sorumlusu: Ayşegül Şahin

Dizgi-Düzenleme: İhsan Ağın

Kapak Uyarlama: İhsan Ağın

Baskı: Öncü Basımevi - Ali Kabakçı İşhanı No: 85/10-2

İskitler/Ankara Tel: (0312) 384 31 20

UYARI

Medikal bilgiler sürekli değişmekte ve yenilenmektedir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınmalı, yeni araştırmalar ve klinik tecrübeler ışığında tedavilerde ve ilaç uygulamalarındaki değişikliklerin gerekli olabileceği bilinmelidir. Okuyuculara ilaçlar hakkında üretici firma tarafından sağlanan ilaca ait en son ürün bilgilerini, dozaj ve uygulama şekillerini ve kontrendikasyonları kontrol etmeleri tavsiye edilir. Her hasta için en iyi tedavi şeklini ve en doğru ilaçları ve dozlarını belirlemek uygulamayı yapan hekimin sorumluluğundadır. Yayıncı ve editörler bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya ve ekipmanlara ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değildir.

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA

M. Rauf İnönü Sokak No:3
06410 Sıhhiye/Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7/2 Esentepe/İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43
Faks: (0212) 356 87 44

KOŞUYOLU ŞUBE

Koşuyolu Caddesi No: 51/1
Koşuyolu-Kadıköy/İstanbul
Tel&Faks: (0216) 546 03 47

www.guneskitabevi.com

American Academy of Ophthalmology Ekibi

Richard A. Zorab, *Başkan Yardımcısı, Oftalmik Bilgi*

Hal Straus, *Director, Yayın Bölümü Başkanı*

Carol L. Dondrea, *Yayın Bölümü Yöneticisi*

Christine Arturo, *Satın Alma Yöneticisi*

Nicole DuCharme, *Ürün Yöneticisi*

Stephanie Tanaka, *Tıbbi Editör*

Steven Huebner, *Yönetimsel Koordinatör*



Temel ve Klinik Bilim Kursu, oftalmoloğun yaşam boyu eğitim planının (LEO) bir komponentidir ve üyelerinin devam eden tıbbi eğitimlerini planlamasını sağlar. LEO üyelerin klinik bilgilerini yenilemek için kullanacağı kişiye özel, kendilerinin yönlendireceği öğrenme planları oluşturmak üzere bir dizi klinik eğitim ürünü içerir. LEO hakkında daha fazla bilgi için Akademi'nin Klinik Eğitim Bölümüyle iletişime geçiniz.

Akademi bu materyali yalnızca eğitim amaçlı olarak sağlamaktadır. Bu materyal her durumda en iyi ve tek metod veya prosedür değildir, ya da hekimin kendi muhakemesinin yerini tutamaz, vaka yönetimiyle ilgili özel önerilerde bulunmaz. Tüm endikasyonları, kontraendikasyonları, yan etkileri, her tedavi ve ilaç için alternatifleri hesaba katmak bu materyalin kapsamı dışındadır. Tüm bilgi ve öneriler kullanılmadan önce doğrulanmalı ve hastanın durumunun ve hikayesinin ışığında değerlendirilmelidir. Belli ilaçlara, aletlere veya kurstaki diğer ürünlere yapılan referanslar sadece ilustratif amaçla kullanılmış olup kar amacı gütmemektedir. Bazı materyaller cemiyet standartlarından sayılmamakta olan bilgiler veya uygulamalar içermekte olup, FDA tarafından onay almamış endikasyonları yansıtmakta veya sadece sınırlı laboratuvar ortamlarında yapılması onaylanmaktadır. FDA her ilacın veya aletin FDA tarafından onaylanmış olup olmadığını bilmesinin hekimin sorumluluğunda olduğunu ve bu alet ve ilaçların uygun aydınlatılmış onam karşılığı, kanuni olarak kullanılması gerektiğini belirtmektedir. Akademi burada belirtilen öneri veya bilgilerden herhangi birinin kullanımının ihmal veya başka her hangi bir sebeple ortaya çıkmış yaralanma ya da zarardan sorumlu tutulacak olmasını reddeder.

American Academy of Ophthalmology'ye üye olmak ve Akademi'nin Yıllık Toplantısına katılmak için (415) 561-8500 numaralı telefonu arayabilir, (415) 561-8533'e faks çekebilir veya Akademi'nin web sayfasını www.aao.org ziyaret edebilir ya da AAO, 655 Beach St., San Fransisco, CA 94109, USA adresine yazabilirsiniz.

Bu yayın the American Academy of Ophthalmology'nin (Amerikan Oftalmoloji Akademisi) Temel ve Klinik Bilimler Kursu'nun 2007'de yayınlanmış olan Cilt 1: Genel Tıpta Yenilikler'in çevirisidir.

Bu çeviri orijinal yayınlanma tarihinde Amerika Birleşik Devletleri'ndeki güncel uygulamaları yansıtmaktadır.

Bu yayında kullanılan dile çeviri The American Academy of Ophthalmology (Amerikan Oftalmoloji Akademisi) tarafından yapılmamıştır ve çeviriden kaynaklanabilecek tüm yanlışlık ve ihmallerle çeviride olabilecek herhangi bir hatadan dolayı hiçbir sorumluluk kabul etmez.

UYARI: Bu yayının izinsiz kopyası Türk ve Uluslararası telif kanunlarının ihlalidir.



The Basic and Clinical Science Course is one component of the Lifelong Education for the Ophthalmologist (LEO) framework, which assists members in planning their continuing medical education. LEO includes an array of clinical education products that members may select to form individualized, self-directed learning plans for updating their clinical knowledge. Contact the Academy's Clinical Education Division for further information on LEO.

The Academy provides this material for educational purposes only. It is not intended to represent the only or best method or procedure in every case, nor to replace a physician's own judgment or give specific advice for case management. Including all indications, contraindications, side effects, and alternative agents for each drug or treatment is beyond the scope of this material. All information and recommendations should be verified, prior to use, with current information included in the manufacturers' package inserts or other independent sources, and considered in light of the patient's condition and history. Reference to certain drugs, instruments, and other products in this course is made for illustrative purposes only and is not intended to constitute an endorsement of such. Some material may include information on applications that are not considered community standard, that reflect indications not included in approved FDA labeling, or that are approved for use only in restricted research settings. The FDA has stated that it is the responsibility of the physician to determine the FDA status of each drug or device he or she wishes to use, and to use them with appropriate, informed patient consent in compliance with applicable law. The Academy specifically disclaims any and all liability for injury or other damages of any kind, from negligence or otherwise, for any and all claims that may arise from the use of any recommendations or other information contained herein.

For information on becoming a member of the American Academy of Ophthalmology, attending the Academy's Annual Meeting, please call (415) 561-8500, FAX (415) 561-8533, visit the Academy's website at www.aaa.org or write to AAO, 655 Beach St., San Francisco, CA 94109, USA.

This publication is a translation of a publication of the American Academy of Ophthalmology entitled Basic and Clinical Science Course. Section 1: Update on General Medicine published in 2007.

This translation reflects current practice in the United States of America as of the date of its original publication by the Academy.

The American Academy of Ophthalmology did not translate this publication into the language used in this publication and disclaims any responsibility for any errors, omissions or other possible fault in the translation.

WARNING: Unauthorized copying of this publication is a violation of Turkish and international copyright law.

Temel ve Klinik Bilimler Kursu

Dr. Thomas J. Liesegang, Jacksonville, Florida, *Klinik Eğitim, Genel Sekreter*
Dr. Gregory L. Skuta, Oklahoma City, Oklahoma, *Sekreter, Oftalmik Bilgi*
Dr. Louis B. Cantor, Indianapolis, Indiana, *TKBK Kursu Başkanı*

Cilt 1

Bu Baskıdan Sorumlu Öğretim Üyeleri

Dr. Eric P. Purdy, Chair, Fort Wayne, Indiana
Dr. James P. Bolling, Jacksonville, Florida
Dr. Roger Kaldawy, Franklin, Massachusetts
Dr. Rohit Varma, Los Angeles, California
Dr. Jonathan Walker, Fort Wayne, Indiana
Dr. Harold E. Shaw, Greenville, South Carolina
Eğitim için Danışma Komitesinde Serbest Hekim

Dr. Anne Louise Coleman, Danışman, Los Angeles, California
Dr. Gwen Sterns, Danışman, Rochester, New York

Dr. Coleman, Allergan, Inc. ile bağı olduğunu açıklamıştır.

Diğer yazarlar bu kurslar çerçevesinde katkıda bulundukları bölümlerde sözettikleri ticari ürünleri üreten firmalardan her hangi birinden ya da onlarla rekabet eden ticari ürünün üreticisinden birinden önemli maddi bir katkı almadıklarını ya da başka bir ilişkilerinin olmadığını beyan ederler.

Önceki Öğretim Üyeleri

Dr. Emily Y. Chew	Dr. Glenn L. Stoller
Dr. Bernard F. Godley, PhD	Dr. William G. Tsiaras
Dr. Patrick S. O'Connor	Dr. Daniel T. Weaver
Dr. Michael J. Spedick	

Ek olarak Akademi, Temel ve Klinik Bilimler Kursu'nun daha önceki baskılarında emeği geçmiş olan sayısız öğretim üyesi ve danışma kurulu üyelerine katkılarından dolayı minnetarlığını ifade eder.

Çeviri Editörünün Önsözü

Değerli Meslekdaşlarım,

Şu anda elinizde tuttuğunuz kitap **Amerikan Göz Akademisi'nin** (American Academy of Ophthalmology) 13 Ciltlik Temel ve Klinik Bilimler Kursu dizisinin ilkidir. Konularının uzmanlarınca son derece titiz bir çalışmayla hazırlanmış olan bu dizi oftalmoloji alanında “olmazsa olmaz” bilgileri içermektedir. Hem daima güncelleniyor olması hem de içinde başvuru kaynakları içermesi açısından eşsiz bir kaynak ve güvenilir bir dosttur.

Göz hastalıkları uzmanı da olsak önce hekimiz. Üstelik de sistemik hastalıkların pek çoğu gözde belirti verebildiği veya gözü de etkileyebiliyor. Bu nedenle Güncel Genel Tıp konulu bu ciltteki konular son derece önemlidir. Bir göz hekimi olarak hastamamızın yaşamını kurtarabilmek bu bilgiler sayesinde olabilir. Bu açıdan bu cildi mutlaka okumanızı, okumadan diğer ciltlere geçmemenizi içtenlikle öneririm.

Onyediyi meslekdaşımız bu cildi sizler için üç ay gibi son derece kısa bir sürede temiz bir Türkçe ile çevirdiler. Üç ay bilgilerin eskimemesi açısından kısa bir süre ama bir genç kişinin yaşamı için bir çok değişiklik olabilecek kadar uzun bir süre. Bu süre içinde evlenen, çocuğu olan, asistanken uzman olan, zorunlu hizmetini bitirenler de oldu. Yaşamlarında birçok değişiklik olurken çevirileri zamanında ve en güzel şekliyle yapmaları için kendilerine emekleri için, yakınlarına da sabırları için sizler adına çok teşekkür ediyorum.

Amerikan Göz Akademisi'nin başkanı Prof. Dr. H. Dunbar Hoskins, Jr. ile genel müdürü David J. Noonan'a ve çeviri bölümü sorumlusu Warren Drabek'e destek ve güvenleri için teşekkür ediyorum.

Güneş Tıp Kitabevleri Sahipleri Murat Yılmaz ve Polat Yılmaz'a, Yayın Koordinatörü Nuran Karacan'a, Kurumsal İletişim Sorumlusu Ayşegül Şahin'e ve dizgi ve düzenlemesini yapan İhsan Ağın'a beraber çıktığımız bu uzun yoldaki güven, emek ve titiz çalışmaları için içtenlikle teşekkür ediyorum.

Bu cilt ilk adım, devamı geliyor. Hep yanınızda olabilmek dileği ve sevgilerimle,

Prof. Dr. Pınar Aydın O'Dwyer

Çeviri Editörü

İçindekiler

Çeviri Editörü Önsözü	vi
Çeviriye Katkıda Bulunanlar	vii
Genel Giriş	xvii
Çeviri: Dr. Nihal Demir	

Amaçlar 1

1 Enfeksiyon Hastalıkları 3

Çeviri: Dr. Esra Karabulut, Dr. Erol Coşkun

Yeni Gelişmeler	3
Genel Mikrobiyoloji	3
<i>Stafilokok</i>	5
<i>Streptokok</i>	6
<i>Klostridyum Diffisile</i>	8
<i>Hemofilus influenza</i>	10
<i>Nayseria</i>	12
<i>Psödomonas aeruginoza</i>	14
<i>Treponema pallidum</i>	15
Evreleri	16
Tanı	16
Tedavi	17
<i>Borrelia burgdorferi</i>	18
Evreleri	19
Tanı	19
Tedavi	20
<i>Klamidya trakomatis</i>	21
<i>Mikoplazma pnömoni</i>	22
Mikobakteri	23
Tüberküloz	23
Mantar Enfeksiyonları	25
Toksoplazma	26
Herpesvirüs	27
Herpes Simpleks	27
Varisella-Zoster	28
Sitomegalovirüs	29
Epstein Barr Virüs	30
İnfluenza	30
Hepatitler	31
Hepatit A	31
Hepatit B	31
Hepatit C ve Hepatitin Diğer Türleri	31
İnsan Papillomavirüsü	33
Akut Ağır Respiruar Sendrom	33
Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu	36
Etyoloji ve Patogenez	36
Klinik Sendromlar	37
Seroepidemioloji	39

Bulaşma Yolları	39
Prognoz ve Tedavi	40
Fırsatçı Enfeksiyonlar	45
Oftalmolojik Açıdan	51
Antibiyotiklerde Güncel Gelişmeler	53
Antibakteriyel Ajanlar	54
Tetrasiklinler	72
Diğer Antibakteriyel Ajanlar	73
Yeni Antibiyotik Sınıfları	74
Antifungal Ajanlar	75
Antiviral Ajanlar	76
Hastane Kaynaklı Enfeksiyonların Tedavisi	77

2 Hipertansiyon 81

Çeviri: Dr. Nihal Demir

Yeni Gelişmeler	81
Giriş	81
Kan Basıncı Sınıflaması ve Hipertansiyon Tanısı	82
Hipertansiyonun Etyoloji ve Patogenezi	82
Hipertansiyonun Değerlendirilmesi	84
Hipertansiyon Tedavisi	84
Yaşam Tarzı Değişiklikleri	85
Farmakolojik Tedavi	86
Antihipertansif İlaçlar	87
Diüretikler	87
Beta- Blokörler	92
Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri	92
Anjiyotensin II Reseptör Blokörleri	93
Kalsiyum Kanal Blokörleri	93
α_1 -Blokörler	93
Kombine α -Adrenerjik ve β -Adrenerjik Antagonistler	93
Santral Etkili Adrenerjik Ajanlar	93
Direkt Vazodilatörler	94
Parenteral Antihipertansif İlaçlar	94
Göz Önünde Bulundurulması Gereken Özel Durumlar	94
İskemik Kalp Hastalığı	94
Kalp Yetmezliği	95
Diabet ve Hipertansiyon	95
Kronik Böbrek Hastalığı	95
Serebrovasküler Hastalık	95
Obezite ve Metabolik Sendrom	95
Uyku Bozuklukları	95
Sol Ventrikül Hipertrofisi	95
Periferik Arteriyel Hastalık	96
Ortostatik Hipotansiyon	96
Yaşlı Hastalarda Hipertansiyon	96
Kadınlar ve Gebelik	96
Çocuklar ve Adolesanlar	97
Azınlık Topluluklar	97

Yoksunluk Sendromları	97
Hipertansif Kriz	98
Oftalmolojik Açıdan	98

3 Serebrovasküler Hastalıklar 101

Çeviri: Dr. Nihal Demir

Yeni Gelişmeler	101
Giriş	101
Serebral İskemi	101
Tanı ve Yönetim	103
Tanısal Çalışmalar	103
Tedavi	104
İntrakranial Hemoraji	105
Karotid Arter Hastalığı	107

4 Edinsel Kalp Hastalıkları 111

Çeviri: Dr. Tuba Atalay, Dr. Sabite Emine Gökçe

Yeni Gelişmeler	111
İskemik Kalp Hastalığı	111
Patofizyoloji	112
Koroner Arter Hastalığında Risk Faktörleri	112
Klinik Sendromlar	113
Girişimsel Olmayan Kardiyak Tanı Yöntemleri	116
Girişimsel Kardiyak Tanı Yöntemleri	119
İskemik Kalp Hastalığının Tedavisi	120
Konjestif Kalp Yetmezliği	125
Semptomlar	126
Klinik Belirtiler	126
Tanısal Değerlendirme	127
Epidemiyoloji	127
Etyoloji	128
Patofizyoloji ve Klinik Seyir	128
Tıbbi ve Cerrahi Olmayan Tedavi	129
Girişimsel veya Cerrahi Tedavi	132
Kardiyak Ritm Bozuklukları	132
Bradiaritmiler ve İletim Bozuklukları	133
Prematür Kontraksiyonlar	135
Taşiaritmiler	136
Oftalmolojik Açıdan	141
Amiodaron	141
Beta-Blokörler	141
Digoksin	142
Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ACE)	142

5 Hiperkolesterolemi 143

Çeviri: Dr. Nesrin Büyüktortop

Yeni Gelişmeler	143
Giriş	143
Risk Değerlendirmesi	144
Tedavi	145

Özel Durumlar	148
Akut Miyokard Sendromunda Statın Kullanımı	148
Metabolik Sendrom	148
Dislipidemiler	150
Oftalmolojik Açıdan	150
6 Pulmoner Hastalıklar	153
Çeviri: Dr. Nesrin Büyüktortop	
Yeni Gelişmeler	153
Giriş	153
Tıkalıcı Akciğer Hastalıkları	153
Restriktif Akciğer Hastalıkları	154
Değerlendirme	155
Tedavi	155
Farmakoloji Dışı Yaklaşımlar	155
Farmakolojik Tedavi	156
Cerrahi Öncesi ve Sonrası Hususlar	158
7 Hematolojik Bozukluklar	159
Çeviri: Dr. Fehmi Cem Küçükerdönmez	
Yeni Gelişmeler	159
Oftalmolojik Açıdan	159
Kan Bileşimi	159
Eritropoez	160
Anemi	160
Demir Eksikliği Anemisi	161
Kronik Hastalık Anemisi	161
Talasemiler	161
Sideroblastik Anemi	162
B ₁₂ Vitamini Eksikliği	162
Folik Asit Eksikliği	162
Hemolitik Anemiler	162
Hemostaz Bozuklukları	163
Hemostaz ve Kan Koagülasyonunun Laboratuvar Değerlendirmesi	165
Hemostatik Anormalliklerin Klinik Göstergeleri	166
Vasküler Bozukluklar	166
Trombosit Bozuklukları	166
Kan Pıhtılaşma Bozuklukları	168
Hiperkoagülabilité Durumları	170
Sekonder Hiperkoagülabilité Durumları	171
8 Romatizmal Hastalıklar	173
Çeviri: Dr. Seçil Özdemir	
Yeni Gelişmeler	173
Giriş	173
Romatoid Artrit	173
Tedavi	174
Spondiloartropatiler	175
Ankilozan Spondilit	175
Reaktif Artrit	176
Diğer Spondiloartropatiler	177

Juvenil İdiyopatik Artrit	178
Sistemik Lupus Eritematozus	179
Tanı	180
Oftalmolojik Açıdan	182
Antifosfolipid Antikor Sendromu	182
Tanı	183
Oftalmolojik Açıdan	184
Tedavi	184
Skleroderma	185
Oftalmolojik Açıdan	186
Sjögren Sendromu	186
Polimiyozit ve Dermatomyozit	186
Tekrarlayıcı Polikondrit	187
Vaskülit	188
Büyük Damar Vaskülitleri	188
Orta Boy Arterlerin Vaskülitleri	191
Küçük Damar Vaskülitleri	192
Behçet Hastalığı	193
Tedavi	193
Oftalmolojik Açıdan	194
Romatizmal Bozukluklarda Medikal Tedavi	194
Kortikosteroidler	194
Steroid Olmayan Anti-enflamatuvar İlaçlar	196
Metotreksat	198
Hidroksiklorokin	198
Sülfasalazin	199
Altın Tuzları	199
Antisitokin Tedavi ve Diğer İmmünosüpresan Ajanlar	199

9 Endokrin Hastalıkları 201

Çeviri: Dr. Cem Öztürkmen

Yeni Gelişmeler	201
Diabetes Mellitus	201
Temel Glükoz Metabolizması	202
Tanım	202
Sınıflama	203
Diabetin Klinik Belirtileri	206
Tanı ve Takip	207
Diabetin Önlenmesi	207
Tedavi	207
Glükoz Kontrolünün Önemi	214
Glükozun Takibi	215
Diabetin Akut Komplikasyonları	216
Diabetin Uzun Dönem Komplikasyonları	216
Oftalmolojik Açıdan	218
Diabette Cerrahi Yaklaşımlar	220
Tiroid Hastalıkları	221
Fizyoloji	221
Tiroid Hastalığı için Testler	222
Hipertiroidizm	223

Hipotiroidizm	225
Tiroidit	226
Tiroid Tümörler	227
Hipotalamik Pitiuter Aks	227
Pitüiter Adenomlar	228
Pitüiter Apopleksi	229
Mütipl Endokrin Neoplazma Sendromları	230
10 Geriatri	233
<i>Çeviri: Dr. Sabite Emine Gökçe</i>	
Fizyolojik Yaşlanma ve Yaşlanan Gözde Meydana	
Gelen Patolojik Değişiklikler	235
Farmakoloji	235
Poliklinik Muayenesi	236
Yaşlıların İstismarı	236
Cerrahi Açidan Önemli Konular	237
Yaşlanma Psikolojisi	238
Normal Yaşlanma Değişiklikleri	238
Psikopatoloji	239
Tedavi	240
Oftalmolojik Açidan	240
Osteoporoz	240
Kemik Fizyolojisi	241
Risk Faktörleri	241
Klinik Özellikler	242
Tanıya Yönelik Değerlendirme	242
Kimler Test Edilmeli?	243
Klinik Değerlendirme	244
Tedavi	244
Erkeklerde Osteoporoz	246
Düşme	247
Sistemik Hastalıklar	247
11 Kanser	251
<i>Çeviri: Dr. Şansal Gedik</i>	
Yeni Gelişmeler	251
Sıklık	251
Etyoloji	252
Karsinojenik Faktörler	252
Tedavi	255
Radyasyon	255
Kemoterapi	256
Oftalmolojik Açidan	262
12 Davranışsal ve Nörolojik Bozukluklar	263
<i>Çeviri: Dr. Melike Sevinç</i>	
Yeni Gelişmeler	263
Giriş	263
Davranış Bozuklukları	264
Genel Tıbbi Durumlara Bağlı Mental Bozukluklar	264
Şizofreni	264

Duygudurum Bozuklukları	265
Somatoform Bozukluklar	266
Madde Suistimali Bozuklukları	267
Psikiyatrik Bozuklukların Farmakolojik Tedavisi	271
Antipsikotik İlaçlar	271
Antianksiyete ve Hipnotik İlaçlar	273
Oftalmolojik Açıdan	277
Nörolojik Hastalıklar	278
Parkinson Hastalığı	278
Müльтиpl Skleroz	280
Epilepsi	280
İnme	284
Ağrı Sendromları	284
Alzheimer Hastalığı ve Demans	284

13 Koruyucu Hekimlik 291

Çeviri: Dr. Ekrem Kurnaz

Yeni Gelişmeler	291
Tarama Yöntemleri	291
Kalp Damar Hastalıkları	292
Kanser	294
Metabolik Hastalıklar	300
Bulaşıcı Hastalıklar	301
Bağışıklama	302
Hepatit B	303
İnfluenza (Grip)	305
Varisella-Zoster (suçiçeği)	306
Kızamık	306
Kabakulak	306
Rubella (Kızamıkçık)	306
Polio (Çocuk felci)	307
Tetanoz ve Difteri	307
Pnömonokok Pnömonisi	308
Haemofilus İnfluenza	308
Meningokok	309
Seyahat Bağışıklaması	309
Yeni Aşılar ve Geleceğin Aşıları	310

14 Tıbbi Aciller 313

Çeviri: Dr. Sinan Emre

Yeni Gelişmeler	313
Giriş	313
Kardiyopulmoner Arrest	313
Şok	317
Sınıflandırması	317
Değerlendirme	318
Tedavi	318
Anafilaksi	319
Nöbet ve Epilepsi Krizleri	320
Lokal Anestetikler ve Diğer Ajanlara Karşı Toksik Reaksiyonlar	321
Sistemik İlaçların Oküler Yan Etkileri	323

15 Oküler Cerrahide Perioperatif Değerlendirme 327*Çeviri: Dr. Sinan Emre*

Perioperatif Değerlendirme	327
Yetişkin Hastalar	327
Pediyatrik Hastalar	328
Özel Perioperatif Durumlar	329
Perioperatif Açlık	331
Medikasyonların Değerlendirilmesi	331
Perioperatif Sedasyon	335
İntraoperatif Komplikasyonlar	335
Lokal Anesteziklere Karşı Reaksiyonlar	335
Malign Hipertermi (MH)	336
Postoperatif Bakım	337

16 Pratikte ve İşte İstatistiğin Kullanılması 339*Çeviri: Dr. Alp Alaluf, Dr. Memed Acar*

Yayınlanmış Çalışmalardan Yararlı Bilgiler Edinmek	339
Katılımcılar ve Planlama	341
Model Büyüklüğü Saptanması	342
Girişim ile İlgili Hususlar	342
Sonuç ile İlgili Hususlar	342
Değerlilik	343
Klinik ile İlgili Hususlar	344
Klinik Çalışma Modelleri	345
Olgu Sunumları	345
Olgu Serileri	346
Olgu-Kontrol Çalışmaları	347
Kesit Çalışmaları	349
Kohort Çalışmaları	350
Klinik Araştırmalar	351
Klinik Araştırmalara Yönelik Sistematiik Derlemeler ve Meta-analizler	352
Tanısal ya da Tarama Amaçlı Testlerin Yorumlanması	353
Basit Olgu	353
Karıştırıcı Etkiler	355
Özet	360
Yararlar, Riskler, Olasılıklar ve Hastaların Beklenen Sonuçlarının Tartışılması	360
Klinik Pratiğin Değerlendirilmesi ve Geliştirilmesi için İstatistiğin Uygulanması	362
Değerlendirme Sisteminin Tasarlanmasının Bölümleri	363
Bir Takip Sisteminin Uygulamaya Konulması	364
Sonuçların Analiz Edilmesi	366
Uygulamaların Sürekli Geliştirilmesi Amacıyla Tatbik Edilen Veri Sunumu Yöntemleri	368
Sürekli Kalite İyileştiriminin Diğer Özellikleri	370
Özet	370
Temel Metinler	373
Çalışma Soruları	375
Çeviri: Dr. Özlem Yıldırım	
Cevaplar	385
Çeviri: Dr. Özlem Yıldırım	
Dizin	391
Çeviri: Dr. Atılım Armağan Demirtaş	

Amaçlar

TKBK Cilt 1'in bitiminde okuyucu

- Bu bölümde aktarılan önemli sistemik hastalıkların gözdeki bulgularını tanımlayabilmelidir
- En sık görülen insan patojenlerini ve bu patojenlerin belirtilerini özetleyebilmelidir
- HIV enfeksiyonunun epidemiyolojisini, klinik bulgularını ve tedavisini tartışabilmelidir
- Yeni antiviral, antifungal ve antibakteriyel ajanları ve faydalarını gözden geçirebilmelidir
- Kan basıncı ölçümü ile hipertansiyonun evresini sınıflandırabilmelidir
- Antihipertansif ilaçların önemli gruplarını ve bunların bazılarının karakteristik yan etkilerini listeleyebilmelidir
- Atriyal fibrilasyon, atriyal flutter ve ventriküler taşikardinin güncel tedavi seçeneklerini özetleyebilmelidir
- Hiperkolesteroleminin diyet ve ilaç tedavisi için endikasyonları tartışabilmelidir
- Tıkalı ve sınırlayıcı, geri dönüşümlü ve dönüşümsüz akciğer hastalıklarını ayırt edebilmeli ve her bir tipin örneklerini verebilmelidir
- Şeker hastalığının tanı kriterlerini, ortaya çıkış şeklini, patofizyolojisini sınıflandırmasını tanımlayabilmelidir
- Şeker hastalığı için yeni insülinleri ve ağız yoluyla alınan ilaçları içeren farklı tedavi yaklaşımlarını özetleyebilmelidir
- Erkekler ve kadınlarda en sık görülen kanser tiplerini ve bunları saptamak için uygun tarama yöntemlerini listeleyebilmelidir
- En sık görülen kötü huylu tümörlerin etyolojileri hakkında kavramları özetleyebilmelidir
- Kanserlerin tedavisi için geleneksel yaklaşımları daha yeni yaklaşımlar kadar tanımlayabilmelidir

2 • Amaçlar

- Ana davranışsal bozuklukları ve muhtemel tedavi yöntemlerini özetleyebilmelidir (psikoaktif tedavilerinin oküler yan etkilerini de içeren)
- Tıbbi rejimlere hastanın uyum ya da uyumsuzluğu ile ilişkili faktörlerin bir kısmını listeleyebilmelidir
- Çeşitli sistemik hastalıklar için tarama programının değerini ve mantığını açıklayabilmelidir
- Erişkin toplumun çoğunu etkileyen önemli hastalık süreçlerini özetleyebilmeli ve koruyucu tedbirlerin bu hastalıkların sebep olduğu morbidite ve ölümleri nasıl azaltabileceğini net olarak açıklayabilmelidir
- Tıbbi literatürü eleştirel bir bakış açısıyla uygun çalışma tasarımı ve sonuçların geçerliliği yönünden değerlendirebilmelidir
- Yeni tedavilerin etkisini değerlendirmede randomize kontrollü klinik çalışmaların önemini açıklayabilmelidir.

Enfeksiyon Hastalıkları

Çeviri: Dr. Esra Karabulut, Dr. Erol Coşkun

Yeni Gelişmeler

- Vankomisine dirençli enterokok ve stafilokok suşları son yıllarda, hastanede yatan hastalarda yaşamı tehdit eden enfeksiyonların bir nedeni olarak ortaya çıkmıştır.
- DNA proplarının kullanıldığı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) gonore, sifiliz, Lyme hastalığı ile *Klamidya*, mikobakteri, mantarlar ve birçok virüsün neden olduğu enfeksiyonların ortaya çıkarılmasında yeni ve daha duyarlı tanı yöntemleri sağlamaktadır.
- Yeni nükleozid analogları ve proteaz inhibitörleri HIV-enfeksiyonlu hastaların beklenen yaşam süresini uzatmaya yönelik güçlü ilaç birleşimleri sağlamaktadır.
- HIV-bulaşmış hastalardaki sitomegalovirüs (CMV) retinitisi sıklığı, yüksek derecede aktif antiretroviral tedavi (HAART) döneminde önemli derecede azalmıştır.
- Meropenem, sefepim, linezolid, kinopristin/dalfopristin, evernimisin, telitromisin, daptomisin, grepafloksasin ve teikoplanin gibi yeni antibiyotikler geniş antimikrobiyal etki alanı sağlamakta ve çoklu ilaç direnci bulunan enfeksiyonlar için tedavi seçeneği sunmaktadır.
- Antibiyotik direnci ile ilgili özel mutasyonları saptamak için eş-zamanlı PZR tahlilleri daha doğru antibiyotik tedavisinin seçiminde yol göstermektedir.

Genel Mikrobiyoloji

Çok güçlü mekanik savunma ve bağışıklık sistemlerine rağmen insan vücudu, deri üzerinde, gastrointestinal sistem, vajinal bölge ve üst solunum yollarında yaygın, iyi uyum sağlamış mikroorganizma topluluklarını barındırır. Organizmalar bu epitel yüzeylerindeki tutunmalarını başlıca yapışma yoluyla sürdürürler ve konağa dolaylı yoldan patojenik bakteriyel kolonizasyona engel olarak ve bağışıklık sistemini hazırlayarak yarar sağlarlar. Eğer antimikrobiyal ajanlar bu konak-mikrop etkileşimini normal florayı ortadan kaldırmak suretiyle değişikliğe uğratırlarsa, normalde dışlanan patojenik mikorganizmalara konağın duyarlılığı artar. Epitel tabakaların mekanik bariyerleri kırıldığında, normalde steril bulunan alanlar ortaya çıkar, böylece bağışıklık sistemin genellikle mikropların istilasını engelleyen önemli bir parçası başarısızlığa uğrar, normal mikrobiyal florayla ciddi enfeksiyonlar meydana gelebilir.

Bununla birlikte, mekanik ve bağışıklık savunma sistemlerinin her ikisi de tam olduğunda dahi, patojenik mikroplar kendilerine istila etme ve çoğalma imkanı tanıyan ayırt edici, virülen özellikleri sayesinde enfeksiyonlara neden olabilirler.

Virulansın yaygın mekanizmaları aşağıdadır:

- *Bağlanma.* *Nayseria gonorea* ve *Nayseria meningitidis* bakterinin pilisindeki bir ligand vasıtasıyla konak epitel hücresi yüzey reseptörlerine yapışarak epitel bariyerini aşar. Hücre yüzey reseptörlerinin ortaya çıkışı genetik olarak belirlenmiştir.
- *Polisakkarit kapsül varlığı.* *Streptokok pnömoni*, *N Meningitidis*, *Hemofilus* ve *Bakterioid* polisakkarit kaplamaları sayesinde antikor ve kompleman oluşumunu önleyerek fagositozdan kaçınır.
- *Lizozomal birleşmenin engellenmesi.* Hücre içi yaşam, sıvısal bağışıklık mekanizmalarından korunma yoluyla, *Klamidya*, *Toksoplazma*, *Lejyonella* ve *Mikobakteri*'nin önemli bir özelliğidir.
- *Antijenik yüzey değişimi.* *Borrelya rekurrentis*'in hücre duvarındaki antijenik değişimler antikor üretiminde yavaşlama sürecine neden olarak sıvısal bağışıklık sistemi etkisizleştirir. Benzer antijenik değişimler *Klamidya*'da ve influenza virüslerinde de bulunur.
- *Ig A proteaz.* *Hemofilus influenza*, *N. gonorea* ve *N. meningitidis* normalde mukozal yüzeylerde bulunan ve mikropların yapışmasını engelleyecek olan Ig A antikorunu saf dışı bırakırlar.
- *Endotoksin.* Gram negatif bakteri hücre duvarının normal bir bileşeni olan endotoksin ateş ve lökosit göçünden yaygın damar içi pıhtılaşma ve septik şoka kadar değişen çarpıcı sistemik fizyolojik yanıtlara neden olur.
- *Ekzotoksin.* Ekzotoksinler hedef dokularda özel etkinlik gösteren proteinlerin bir çeşit türü olup, kolera ve tetanoz benzeri hastalıklardaki gibi ciddi sistemik etkilere sebep olabilirler.
- *Biyofilm yapı.* Stafilokoklar katererler ve prostetik kalp kapakları benzeri biyomateriyaller üzerinde biyofilm geliştirme yeteneğine sahiptirler.
- *Çoklu mekanizmalar.* Koagülaz-pozitif *Stafilokok aureus* gibi bazı organizmalar virülansın çoklu mekanizmalarına sahip olabilirler. Ayrıca, bu göstermektedir ki insanlarca taşınan bazı *S aureus* genotipleri hayatı tehdit edici patojenlere dönüşebilirler, ancak kimi klonlar diğerlerinden daha hastalık yapıcıdır.

Bağışıklık sistemi, kolonizasyon ve enfeksiyona konağın ayarlanabilir cevabını mümkün kılan sistemdir, klasik olarak sıvısal ve hücrel bağışıklık sistemleri olarak ikiye ayrılır. *Sıvısal bağışıklık sistemi* B lenfosit serilerinden türeyen hücrelerden oluşur, antikor aracılı opsonizasyondan, kompleman aracılı bakteri öldürülmesinden, antitoksin ve hücre içi enfeksiyonların aracılığından sorumludur. Hücrel bağışıklık sistem T lenfositlerince belirlenir, sıvısal bağışıklık sisteminin uyarılmasından ve birbiri ile etkileşiminden, doğrudan hücrel öldürmeden, kimyasal mesajcılarının serbest bırakılmasından ve kronik enfeksiyonların kontrolünden sorumludur. Sıvısal ve hücrel bağışıklık sistemleri arasındaki başarılı etkileşim enfeksiyonu yatıştırır, genellikle de ortadan kaldırır, tamir ve iyileşmeye imkan sağlar. (Ayrıca bkz. Kısım 1, İmmünoloji, TKBK Cilt 9, *Göziçi Enflamasyonu ve Üveitler*)

Ando E, Monden K, Mitsuata R, et al. Biofilm formation among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from patients with urinary tract infection. *Acta Med Okayama*. 2004;58:207-214.

Melles DC, Gorkink RF, Boelens HA, et al. Natural population dynamics and expansion of pathogenic clones of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest*. 2004;114:1732-1740.

Stafilokok

İzole edilen tüm *Stafilokok aureus*'ların %15'i burun deliklerinin ön kısmında ve diğer deri bölgelerine kolonizedir. Üçüncü basamak hastanelerden izole edilenlerin %25'i bütün B-laktam antibiyotiklere dirençlidirler. Organizmaların geçişi genellikle dolaysız temasla olur. Organizmaların antimikrobiallere direnci genellikle plazmidle belirlenir ve yapısal değişiklik gösterir. Üçüncü basamak referans hastanelerindeki metisilin-dirençli *S. aureus* (MRSA) sıklığının artışı, bu tıp merkezlerdeki yüksek riskli hasta toplumuna bağlı görünmektedir. Stafilokok enfeksiyonların doğal seyri bağışıklığın kısa süreli olduğunu ve tam olmadığını göstermektedir. Stafilokok ürünlere karşı gecikmiş aşırı-duyarlılık reaksiyonları kronik stafilokok hastalıklarından sorumlu olabilir.

Stafilokok enfeksiyonlara bağlı durumlar; arpacık, fronkül, akne, büllöz impetigo, paronişi, osteomiyelit, septik artrit, derin doku apseleri, bakteriyemi, endokardit, enterokolit, pnömoni, yara enfeksiyonları, haşlanmış deri sendromu, toksik şok sendromu ve besin zehirlenmesidir.

Akut, ciddi stafilokok enfeksiyonları hızlı, intravenöz antibiyotik tedavisini gerektirir. Duyarlılık testlerinin sonuçları henüz elde olunmadan, normalde, penisilinaz dirençli penisilin veya 1. kuşak sefalosporin kullanılır. Metisiline dirençli stafilokokların ortaya çıkmasıyla, Vankomisin, duyarlılık çalışmaları sonuçlanmadan, hayatı tehdit eden enfeksiyonların tedavisinde seçilen ilaç haline gelmiş durumdadır. Vankomisine dirençli enterokokların (VRE) ortaya çıkışının artması, plazmid transferiyle bağlantılı olarak, vankomisine dirençli *S. aureus* (VRSA) vakalarıyla ilişkilendirilmesine neden olmuştur.

Aslında, 1997'den buyana Amerika Birleşik Devletleri, Japonya ve Avrupa'da artan sıklığıyla vankomisine duyarlılığı azalmış (glikopeptid-aracılı *S. aureus*) *S. aureus* suşlarına bağlı enfeksiyonlar saptanmıştır. Olguların pek çoğu yatan hastalarda intravenöz vankomisin tedavisinden sonra ortaya çıkmıştır. Bildirilmiş bazı vakalar, rifampin ve trimetoprim-sulfometaksazol; vankomisin, gentamisin ve rifampin; vankomisin ve nafsilini içeren çeşitli birleşim tedavileriyle başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. Vankomisine azalmış duyarlılıkta *S. aureus* (VISA)'a karşı etkili diğer ajanlar ampisilin-sulbaktam (Unasyn) ve bazı yeni antibiyotiklerdir: trovafloksasin (Trovan), daptomisin (Cubicin), evernimisin (Ziracin), linezolid (Zyvox) ve kinopristin/dalfopristin (Synercid). Temmuz 2002'de, ilk gerçek VRSA vakası bildirilmiş ve o tarihten bu yana birçok ek vaka tanımlanmıştır. Vankomisine duyarlılığı azalmış ve vankomisin-dirençli *S. aureus* suşlarının açığa çıkması vankomisine ve teikoplanin gibi diğer yeni ajanlara organizmaların direncinin arttığını göstermiştir. Çoğu VISA ve neredeyse tüm VRSA'lar VRE'den genleri kazanmış VRSA olguları ve endemik MRSA'ların ortaya çıkış tarihlerinde bildirilmiştir. Bundan dolayı, VISA ve VRSA'nın ortaya çıkışı MRSA ve VRE geçişinin kontrol altına alınması için güçlü bir motivasyon sağlar.

Stafilokok epidermidis derinin neredeyse her yerde görülen bir sakindir, deri kültürlerinin %90'a yakınında bulunur. Lokal savunma sistemleri bozulunca enfeksiyona neden olabilir. Prostetik aletlere karakteristik yapışma özelliği onu prostetik kalp kapağı enfeksiyonlarının en yaygın sebebi yapar; intravenöz kateterlerin ve beyin-omurilik sıvısı şantlarının yaygın bir enfeksiyöz organizmasıdır.

İzole edilenlerin çoğu metisilin ve sefalosporine dirençlidir; bundan dolayı tercih edilen ilaç vankomisindir, bazen rifampin veya gentamisin ile kombine edilir. Maalesef son zamanlarda koagülaz negatif stafilokokların neden olduğu vankomisine dirençli enfeksiyonlar bildirilmiştir. Son raporlardan birinde, standart disk difüzyon antibiyotik duyarlılık metodunun vankomisine duyarlılığı azalmış bu mikropları saptayamadığı bildirilmiştir. Antibiyotik tedavisine ek olarak uygulamalar genellikle, enfekte prostetik materyal veya vasküler kateterin bulunduğu yerden uzaklaştırılmasını içerir.

Bozdoğan B, Ednie L, Credito K, et al. Derivatives of a vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* strain isolated at Hershey Medical Center. *Antiticrob Agents Chemother.* 2004;48(12):4762-4765.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*—Pennsylvania, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002;51:902.

Foster TJ. The *Staphylococcus aureus* "superbug." *J Clin Invest.* 2004;114:1693-1696.

Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, et al. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. Glycopeptide-Intermediate *Staphylococcus aureus* Working Group. *N Engl J Med.* 1999;340:493-501.

Srinivasan A, Dick JD, Perl TM. Vancomycin resistance in staphylococci. *Clin Microbic(Rev).* 2002;15:430-438.

Tiemersma EW, Bronzwaer SL, Lyytikainen O, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999-2002. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:1627-1634.

Streptokok

Grup A β -hemolitik streptokoklar (*Streptokok piyogenes*) damlacık tarzı geçişle akut iltihap yapan enfeksiyonların bir çeşidine neden olurlar. Enfeksiyon opsonizasyon yapıcı antikorlarla hafifletirilir, bu antikorlar hücre duvar pilisindeki proteine karşı gelişir ve yıllarca süren bir tip-özgü bağışıklık sağlar. İnsanlardaki iltihabi streptokok enfeksiyonları farenjit, impetigo, pnömoni, erizipel, yara ve yanık enfeksiyonları, doğum sonrası enfeksiyonlar ve kızıldır. Kimi grup A streptokok suşlarına karşı genetik aracılı sıvısal ve hücre-sel cevaplar glomerulonefrit ve romatizmal ateş enfeksiyon sonrası sendromlarının gelişiminde bir rol oynar, her ikisi de grup A streptokok enfeksiyonlarının gecikmiş, iltihap yapmayan, enfeksiyöz olmayan komplikasyonlarıdır. Antijen belirleme testleri ile hızlı tanı grup A β -hemolitik streptokoklara bağlı farenjit hastalarının vakit kaybetmeden tedavisine olanak sunar ve enfeksiyonun yayılma riskini zayıflatır, hastaların işe veya okula en yakın zamanda dönebilmesini sağlar ve olası akut morbidite riskini azaltır.

Streptokok piyogenes penisilin G'ye yüksek derecede duyarlıdır; bununla birlikte, alerji meydana gelmesi durumunda, eritromisin veya (eğer çapraz alerji reaksiyonu yoksa) sefalosporin bunun yerine kullanılır. Son yıllarda, makrolid dirençli ve klindamisin dirençli grup A β -hemolitik streptokok suşları bildirilmiştir. Tekrarlayıcı romatizmal ateşe karşı antibiyotik profilaksisi geçici bakteriyemiyle sonuçlanabilen durumlar için uygulanmıştır. Bununla birlikte, bu profilaksiler akut glomerulonefriti önleyememektedirler.

Streptokok pnömoni organizmaları kanlı agarda alfa-hemolize neden olan neşter şekilli diplokoklardır. Her ne kadar normal toplumun %10-%30'u pnömokokların 1 ya da daha fazla serolojik tipini boğazında taşısa da, pnömokokal pnömoninin sıklık ve ölümcüllüğü

50 yaşından sonra keskin bir şekilde artar, ölüm hızı %25'e ulaşır. Pnömonokoksik virülans 80'den fazla farklı serotipi bulunan kompleks polisakkarit kapsülü ile belirlenir. Polisakkarit kapsül, makrofajın organizmayı yutmasını engeller. Enfeksiyon 5-7 gün sonra kapsüle karşı antikorların gelişimiyle hafifler, bu antikorlar organizmanın polimorfonükleer lökositlerce fagositozuna olanak sağlar.

S. pnömoni'nin neden olduğu durumlar pnömoni, sinüzit, menenjit, otit media ve peritoniti içerir. Pnömonokoklar genellikle penisilin, diğer B-laktamlar, eritromisin ve yeni florokinolonlara yüksek derecede duyarlıdır. Rutin duyarlılık testleri menenjit ve bakteriyemi hastalarında ve diğer hayatı tehdit edici enfeksiyonlarda uygulanmalıdır. Penisilin dirençli *S. pnömoni* suşları son yıllarda artan sıklıkta bildirilmiştir. Dünyanın birkaç bölgesinde, izole edilenler suşların %25'inden fazlası penisiline dirençlidir, bunların çoğu sefalosporinlere ve makrolidlere de dirençlidir. Yeni çalışmalardan birinde çoklu ilaç direnci izole edilen suşların %19'unda mevcuttur. Yüksek derecede dirençli suşların tedavisi vankomisin veya meropenem gerektirebilir. Profilaksi 23- birleşimli aşı kullanımı aracılığıyla sağlanabilir (Bkz. Bölüm 13, Koruyucu Hekimlik).

Alfa-hemolitik streptokoklar ve stafilokoklar subakut bakteriyel endokardit olgularının çoğunluğunun nedenidir (vakaların sırasıyla %55'i ve %30'u). Subakut bakteriyel endokardite (SBE) neden olan diğer patojenler *Enterokok*, *Hemofilus* ve mantarlardır. Prostetik kalp kapağı bulunan hastalara ve doğumsal ya da kazanılmış yapısal kardiyak veya valvüler defekti olanlara oral, nasofarengeal, respiratuvar, gastrointestinal ya da genitoüriner bölgeleri içeren girişimsel uygulamalar yapılacağı zaman SBE için profilaksi gerekecektir. SBE için profilaksi gerekliliği genelde enfekte olmayan hastada rutin oküler cerrahi için göz önünde bulundurulmaz, fakat nazolakrimal drenaj sistemini veya sinüsleri ya da orbital travma sonrası cerrahi tamiri içeren cerrahi uygulamalarda profilaksi sağlanmalıdır (Tablo 1-1-1-4).

- Blanco-Carrion A. Bacterial endocarditis prophylaxis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2004;9 suppl:44-51; 37-43.
- Cabell CH, Abrutyn E, Karchmer AW. Cardiology patient page. Bacterial endocarditis: the disease, treatment, and prevention. *Circulation*. 2003;107:185-187.
- Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *JAMA*. 1997;277:1794-1801.
- Gerber MA, Shulman ST. Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17:571-580.
- Hasenbein ME, Warner JE, Lambert KG, et al. Detection of multiple macrolide- and lincosamide-resistant strains of *Streptococcus pyogenes* from patients in the Boston area. *J Clin Microbiol*. 2004;42(4):1559-1563.
- Jacobs MR. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology and patterns of resistance. *Am J Med*. 2004;117 suppl 3A:3S-15S.
- Shulman ST. Acute streptococcal pharyngitis in pediatric medicine: current issues in diagnosis and management. *Paediatr Drugs*. 2003;5 suppl 1:13-23.
- Tan TQ. Antibiotic resistant infections due to *Streptococcus pneumoniae*: impact on therapeutic options and clinical outcome. *Curr Opin Infect Dis*. 2003;16:271-277.
- Taubert KA, Dajani AS. Optimisation of the prevention and treatment of bacterial endocarditis. *Drugs Aging*. 2001;18(6):415-424.

Tablo 1-1 Endokardit ile ilişkili Kardiyak Durumlar**Endokardit Profilaksisi Önerilenler****Yüksek risk kategorisi**

- Biyoprotetik ve homografit kapakları içeren protetik kalp kapakları
- Geçirilmiş bakteriyel endokardit
- Kompleks siyanotik doğumsal kalp hastalıkları (örneğin; tek ventrikül yapısı, büyük damar transpozisyonu, Fallot tetralojisi)
- Cerrahi ile yapılmış sistemik pulmoner şantlar veya kanallar

Orta risk kategorisi

- Diğer çoğu doğumsal kardiyak malformasyonlar (yukarıdakiler ve aşağıdakiler harici) Kazanılmış kapak disfonksiyonu (romatizmal kalp hastalığı vb.)
- Hipertrofik kardiyomiyopati
- Valvüler yetmezlikli ve/veya kalınlaşmış kapakçıklı atriyal kapak prolapsusu

Endokardit Profilaksisi Önerilmeyenler**İhmal edilebilir risk kategorisi (genel toplumdan daha büyük risk bulunmayan)**

- İzole sekundum atriyal defekt
- Atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt ya da patent duktus arteriozusun cerrahi tamiri (6 aydan sonra rezidü olmaksızın)
- Geçirilmiş koroner arter bypass greft cerrahisi
- Kapakta kaçak olmadan mitral kapak prolapsusu
- Fizyolojik, fonksiyonel ya da masum kalp üfürümü
- Kapak fonksiyon bozukluğu olmadan geçirilmiş Kawasaki hastalığı
- Kapak fonksiyon bozukluğu olmadan geçirilmiş romatizmal ateş
- Kalp pili (damar içi ve epikardiyal) ve vücuda yerleştirilmiş defibrilatörler

Reprinted from Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. JAMA. 1997;277:1795. ©American Medical Association.

Klostridyum diffisile

Klostridyum diffisile normal gastrointestinal floranın parçası olan endemik, anaerobik, gram pozitif bir basildir. Antibiyotiklerin kullanımını takiben psödomembranoz enterokolit gelişimindeki rolü nedeniyle önem kazanmıştır. Tipik olarak, antibiyotik tedavisinin başlangıcından 1-14 gün içinde hastalarda ateş ve ishal ortaya çıkar. İshal ara sıra kanlı olur ve tipik olarak *K diffisile* tarafından özel olarak üretilmiş bir sitopatik toksin içerir.

Günümüzde doku kültürü tahlili toksin için en iyi tanı testidir. Yeni enzim immüno-essay testleri hızlı taramaya olanak sağlar ama bunlar toksijenik doku kültüründen daha az duyarlılığa sahiptir. Ayrıca PZR dışkı örneklerinde *K diffisile* A ve B toksinlerini saptamada kullanılmıştır. En sık ilişkili antibiyotikler klindamisin, ampisilin, kloramfenikol, tetrasiklin, eritromisin ve sefalosporinlerdir.

Öncelikli tedavi neden olan antibiyotiğin kesilmesini ve metronidazol veya ağız yoluyla metronidazolün 10 gün uygulanmasını kapsar. Vankomisin de etkindir, fakat kullanımını enterokoklar ve stafilokoklar gibi vankomisine dirençli organizmaları azaltmak için kısıtlanmalıdır. Ayrıca metronidazole kıyasla oldukça pahalıdır. Metronidazole cevap vermeyen, metronidazolu tolere edemeyen hastalarda veya metronidazol kullanımının kontraendike olduğu, örneğin gebeliğin ilk trimesteri süresince benzeri durumlarda vankomisin kullanılabilir. Fusidik asidin *K diffisile* enfeksiyonunun tedavisinde metronidazol

Tablo 1-2 Cerrahi Uygulamalar ve Endokardit Profilaksisi**Endokardit Profilaksisi Önerilenler****Respiratuar bölge**

- Tonsillektomi ve/veya adenoidektomi
- Solunum yolları mukozasını ilgilendiren cerrahi operasyonlar
- Sert bronkoskopi

Gastrointestinal bölge*

- Özofagus varisleri için skleroterapi
- Özofagus darlığının genişletilmesi
- Safra yolları tıkanıklığında endoskopik retrograd kolanjiyografi
- Safra yolları cerrahisi
- Barsak mukozasını ilgilendiren cerrahi operasyonlar

Genitoüriner bölge

- Prostatik cerrahi
- Sistoskopi
- Üretral genişletme

Endokardit Profilaksisi Önerilmeyenler**Respiratuar bölge**

- Endotrakeal entübasyon
- Esnek bronkoskop ile bronkoskopi, biyopsili veya biyopsisiz†
- Timpanostomi tüpü yerleştirilmesi

Gastrointestinal bölge

- Transözofageal ekokardiyografi†
- Gastrointestinal biyopsili ya da biyopsisiz endoskopi†

Genitoüriner bölge

- Vajinal histerektomi†
- Vajinal doğum†
- Sezaryen operasyonu
- Enfekte olmayan dokuda:
 - Üretral kateterizasyon
 - Uterus dilatasyonu ve kürtaj
 - Terapötik abortus
 - Sterilizasyon uygulamaları
 - Rahimiçi araçları yerleştirilmesi veya çıkarılması

Diğer

- Balon anjiyoplastiyi içeren kardiyak kateterizasyon
- Vücuda yerleştirilmiş kalp pilleri, defibrilatörler ve koroner stentler
- Cerrahi yıkama yapılan derinin kesisi veya biyopsisi
- Sünnet

* Profilaksi yüksek riskli hastalarda önerilir; orta riskli hastalarda isteğe bağlıdır

† Profilaksi yüksek riskli hastalarda isteğe bağlıdır.

Reprinted from Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *JAMA*. 1997;277:1795. ©American Medical Association.

kadar etkin olduğu 1 çalışmada gösterilmiştir. Rifampin, intravenöz immünglobulin ve yeni bir toksin bağlayıcı polimer potansiyel alternatif tedaviler olarak değerlendirilmektedir ve yeni bir toksoid aşı ile ilgili denemeler geliştirme aşamasındadır. Kortikosteroidlerin *K. diffisile* enfeksiyonuna bağlı ishalleri azalttığı kanıtlanmıştır.

Belanger SD, Boissinot M, Clairoux N, et al. Rapid detection of *Clostridium difficile* in feces by real-time PCR. *J Clin Microbiol*. 2003;41:730-734.

Tablo 1-3 Diş, Ağız İçi, Solunum Yolları veya Yemek Borusuna Ait Uygulamaların Profilaksi Rejimleri

Durum	Ajan	Rejim*
Standart genel doz	Amoksisilin	Erişkin: 2.0 gr çocuk:50 mg/kg işlemden 1 saat önce ağız yoluyla
Ağız yoluyla ilaç alınamıyorsa Penisiline karşı alerjik Penisiline karşı alerjik ve ağızdan ilaç alamıyor	Ampisilin	Erişkin: 2.0 gr kas içine (IM) ya da damar içine (IV); çocuk: 50 mg/kg IM ya da IV işlemden önceki 30 dk içinde
	Klindamdamsin	Erişkin: 600 mg; çocuk: 20 işlemden 1 saat önce ağız yoluyla
	Sefaleksins† veya sefadroksil† veya	Erişkin: 2.0 gr çocuk: 50 mg/kg işlemden 1 saat önce ağız yoluyla
	Azitromisin veya klaritromisin	Erişkin: 500 mg; çocuk: 15 mg/kg işlemden 1 saat önce ağız yoluyla
	Klindamisin veya	Erişkin: 600 mg; çocuk: 20 mg/kg işlemden 1 saat önce ağız yoluyla
	Sefazolin†	Erişkin: 1.0 gr; çocuk: 25 mg/kg IM da IV işlemden 30 dk önce yarım saat içinde

* Çocuklarda uygulanacak total doz erişkin dozunu aşmamalıdır.

†Sefalosporinler penisiline kısa süreli aşırı duyarlılık reaksiyonu (ürtiker, anjiödem veya anafaksi) olanlarda kullanılmamalıdır.

Reprinted from Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. JAMA. 1997;277:1795. ©American Medical Association.

Cavagnaro C, Berezin S, Medow MS. Corticosteroid treatment of severe, non-responsive *Clostridium difficile*-induced colitis. *Arch Dis Child*. 2003;88:342-344.

Nomura K, Matsumoto Y, Yoshida N, et al. Successful treatment with rifampin for fulminant antibiotics-associated colitis in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *World J Gastroenterol*. 2004;10:765-766.

Oldfield EC 3rd. *Clostridium difficile*-associated diarrhea: risk factors, diagnostic methods, and treatment. *Rev Gastroenterol Disord*. 2004;4:186-195.

Stoddart B, Wilcox MH. *Clostridium difficile*. *Curr Opin Infect Dis*. 2002;15:513-518.

Wilcox MH. Descriptive study of intravenous immunoglobulin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53:882-884.

Wullt M, Odenholt I. A double-blind randomized controlled trial of fusidic acid and metronidazole for treatment of an initial episode of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *J Antimicrob Chemother*. 2004;54:211-216.

Hemofilus influenza

H. influenza üst solunum yollarının sağlıklı yetişkinlerin %20-%50'sinde ve çocukların %80'inde yaygın bulunan bir sakindir. *H influenza* kapsüller polisakkarit antijenlerin farklılığına göre 6 serotipe ayrılır. Kapsüllü ve kapsülsüz türlerin her ikisi de hastalığa sebep olur, fakat sistemik yayılım kapsüllü suşlar için tipiktir, kapsül mikroorganizmayı fagositozdan korur. İnvazyonun kesin mekanizması bilinmemektedir, fakat bir kompleman var-

Tablo 1-4 Genitoüriner ve Gastrointestinal Prosedürler için Profilaksi Rejimi

Durum	Ajan*	Rejim†
Yüksek riskli hastalar	Ampisilin + gentamisin	Erişkin: İşlemden önceki yarım saat içinde; Ampisilin 2gr. IM veya IV + gentamisin 1.5 mg/kg (en fazla 120 mg); 6 saat sonra 1gr ampisilin IM/IV veya amoksisilin 1gr ağız yoluyla uygulanır. Çocuklar: İşlemden önceki yarım saat içinde; Ampisilin 50 mg/kg IM veya IV (en fazla 2.0 gr) + gentamisin 1.5 mg/kg, Altı saat sonra ampisilin 25 mg/kg IM/IV veya amoksisilin 25 mg/kg ağız yoluyla
Ampisilin/Amoksiline alerjisi olan yüksek riskli hastalar	Vankomisin + gentamisin	Erişkin: Vankomisin 1gr IV yoldan 1-2 saatte + gentamisin 1.5 mg/kg IV/IM (en fazla 120 mg); infüzyon / enjeksiyonlar işlemin 30 dakikasında Çocuklar: Vankomisin 20 mg/kg iv yoldan 1- 2 saatte + gentamisin 1.5 mg/kg IV/IM; infüzyon işlemin ilk 30 dakikasında
Orta riskli hastalar	Amoksisilin veya ampisilin	Erişkin: amoksisilin işlemden 1 saat önce ağız yoluyla 2 gr ya da ampisilin 2.0 gr IV/IM işlemin ilk 30 dakikasında Çocuklar: İşlemden 1 saat önce ağız yoluyla 50mg/kg amoksisilin veya 50 mg/kg ampisilin IM/IV olarak işlemin ilk 30 dakikasında
Ampisilin/Amoksiline alerjisi olan orta riskli hastalar	Vankomisin	Erişkin: Vankomisin 1 gr IV en az 1-2 alerjisi olan orta riskli saatte işlemin ilk 30 dakikasında infüzyon hastalar bitecek şekilde Çocuklar: Vankomisin 20mg/kg en az 1-2 saatte işlemin ilk 30 dakikasında infüzyon bitecek şekilde

* Çocuklarda uygulanacak total doz erişkin dozunu aşmamalıdır.

† Vankomisin veya gentamisinin ikinci dozu önerilmemektedir.

Reprinted from Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. JAMA. 1997;277:1795. ©American Medical Association.

lığında tip B kapsüle karşı bakterisidal antikor oluşturulmasının ardından uzun dönem bağışıklık sağlanır; süt çocuklar genellikle ilk birkaç ay anneden geçen antikorlar pasif olarak korunduktan sonra; enfeksiyon riskiyle ters orantılı olarak yaşla beraber aktif anti-kor düzeyleri yükselir. Menenjitli hastaların yaklaşık %14'ünde nörolojik hasar gelişir. Diğer enfeksiyonlar arasında epiglottit, orbital sellülit, artrit, otit media, bronşit, perikardit, sinüzit ve pnömoni sayılabilir. *H. influenza* tip B enfeksiyonlarının hızlı tanısı için PZR yöntemiyle DNA kitleri mevcuttur. Tıbbi literatürde PZR için bazen NAAT (nükleik asit amplifikasyon testi) terimi de kullanılmaktadır.

Bazı coğrafik bölgelerde %50'ye yaklaşan oranlarda ampisiline dirençli türlerin ortaya çıkmasıyla akut enfeksiyonların tedavisi daha zorlaştı. Güncel öneriler, organizmanın duyarlılık testi sonuçlanana kadar amoksisilin-klavulonat (augmentin), trimetoprim-sülfametoksazol (bactrim), siprofilaksasin gibi bir kinolon veya 3. kuşak sefalosporin ile ampirik tedavi başlamasını içeriyor. Günümüzde izole edilen hemen hemen tüm *H. Influenza*'lar makrolidlere dirençlidir. Ciddi veya hayatı tehdit eden enfeksiyonlar, duyarlılık sonuçları beklenirken, *H. influenza*ya karşı aktivitesi bulunan seftiakson veya sefotaksim gibi intravenöz bir 3. kuşak sefalosporin ile tedavi edilmelidir. Son yayınlar özellikle kronik akciğer hastalığı olan hastalardan izole edilen sefalosporinlere duyarlılığı azalmış suşların sayısındaki artışı bildirmektedir. Güncel bir yayında ofloksasin direnci vakası bize, uzamış tedavi sırasında kinolon direncinin ortaya çıkabileceğini göstermiştir.

Süt çocuklarında kullanılabilecek iki tane *H. İnfluenza* tip B birleşik aşısı mevcuttur. Her ikisi de süt çocuğunu ve daha büyük çocukları *H. influenza* tip B nin neden olduğu menenjit ve diğer invaziv hastalıklardan korumada etkinliği gösterilmiş ajanlardır. *H influenza* tip B aşılarının kullanılmaya başlamasıyla tamamen aşılınmış toplumlarda yapılan çalışmalar *H. influenza* enfeksiyonunun neredeyse tamamen ortadan kaldırıldığını göstermiştir. Ayrıca *H. influenza* tip B aşıları kullanıma sunulduğundan beri menenjit, orbital selülit ve *H. influenza*nın neden olduğu diğer enfeksiyonların insidansında belirgin azalma kaydedilmiştir. Unutulmamalıdır ki aşılınmış bireyler, tip B dışındaki *H. influenza* suşlarının neden olduğu enfeksiyonlara hala duyarlıdırlar.

Ambati BK, Ambati J, Azar N, et al. Periorbital and orbital cellulitis before and after the advent of *Haemophilus influenzae* type B vaccination. *Ophthalmology*. 2000;107:1450-1453.

Biedenbach DJ, Jones RN. Five-year analysis of *Haemophilus influenzae* isolates with reduced susceptibility to fluoroquinolones: prevalence results from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2003;46:55-61.

Bozdogan B, Appelbaum PC. Macrolide resistance in *Streptococci* and *Haemophilus influenzae*. *Clin Lab Med*. 2004;24:455-475.

Marty A, Greiner O, Day PJ, et al. Detection of *Haemophilus influenzae* type b by real-time PCR. *J Clin Microbiol*. 2004;42:3813-3815.

Nayseria

Nayseria organizmalarının çoğu üst solunum ve sindirim yolunun normal florası iken; sık rastlanan patolojik türleri meningokoklar ve gonokoklardır.

Meningokoklar, epidemi dönemleri haricinde sağlıklı insanların %15 inde izole edilebilir. Virülansı; kardiyovasküler kollaps, şok ve yaygın damariçi kanamaya neden olabilen hücre duvarında patent endotoksik aktivitesi ve polisakkarit kapsül belirler. Hastalık kontrol merkezleri (CDC) 2004 yılında *Nayseria menenjitidis*in hala ölümcül sepsisin önde gelen sebebi olduğunu rapor etti. Enfeksiyonun düzelmesi, dolaşımdaki opsonize olan gruba özel antikorlar ve kompleman sistemiyle ilişkilidir. Kompleman eksikliği olan veya dağlağı olmayan insanlar klinik enfeksiyon için risk altındadırlar. Uzamış bağışıklık genellikle subklinik bir enfeksiyon için risk altındadırlar. Uzamış bağışıklık genellikle subklinik bir enfeksiyon veya taşıyıcılık durumu ile kazanılır ve bu durum yaş arttıkça daha belir-

gin hale gelir. Tanısal testler arasında gram boyama, kan ve beyin omurilik sıvısı kültürleri, karşı immünelektroforez, ELİSA ve PZR sayılabilir. Eş zamanlı olarak *N meningitidis*, *H. influenza ve S pnömonie* yi saptayabilen yeni bir otomatik floresan çoklu PZR testi cihazı mevcut olup menenjit şüphesi olan hastaların değerlendirilmesinde kullanılabilir. Sözü edilen test her bir mikroorganizma için %100 duyarlılık ve özgüllük sağlamaktadır.

Meningokokkal enfeksiyonlar içinde menenjit; hafiften ciddiye üst solunum yolu enfeksiyonları ve daha nadir rastlanan endokardit, artrit, perikardit, pnömoni, endoftalmi ve purpura fulminans yer almaktadır. Çocuklarda ve genç erişkinlerde görülen bakteriyel menenjitin en sık nedeni *N. meningitidis* serogrup B dir. Daha az görülen bir enfeksiyon şekli de günler ile haftalar sürebilen ateş, baş ağrısı, döküntü ve artralji ile karakterize kronik meningokoksemdir. Salgın yapmadan ortaya çıkan bu enfeksiyon sonrası nadiren lokalize enfeksiyonlar gelişebilir. Kronik meningokoksemi henüz tam anlaşılmamış değişik bir konak-organizma ilişkisi göstermektedir. Peteşi veya purpura şeklindeki döküntülü menenjit klasik bir klinik tablo iken bunların her biri tek başına başka hastalıklarla da görülebilen klinik bulgulardır.

Eskiden beri meningokokkal menenjit tedavisinde tercih edilen ilaç yüksek doz penisilin veya alerji durumunda kloramfenikol veya 3. kuşak bir sefalosporin olagelmıştır. Halbuki Avrupa kökenli bir çalışmada, asemptomatik taşıyıcıların %39'unda ve enfekte hastaların %55.3 içinde penisiline duyarlılığı azalmış mikrop örnekleri saptanmıştır. Enfekte bireyle temas halindeki personele ve aile üyelerine kemoprofilaksi olarak rifampin veya minosiklin kullanılmaktadır. Grup A, C, Y ve W-B5 için üretilen polisakkarit aşılar büyük çocuklar ve erişkinlerde en etkili aşılardır. Meningokokal aşılardan rutin uygulanması önerilmemekle birlikte splenektomi yapılmış hastalar, kompleman eksikliği olanlar, askeri personel, endemik bölgelere seyahat edecekler ve enfekte hastalarla yakın temasta olanlara önerilmektedir.

Gonokoklar solunum yolları veya genital floranın normal elemanı değildirler ve en önemli kaynak asemptomatik hastalardır. Mikrop bulaşmış kadınların %50'si asemptomatik kalırken, mikrop bulaşmış erkeklerin %95'i asemptomattır. Asemptomatik hastalar %20-50'ler civarı bulaştırıcılık oranıyla aylarca hastalığı bulaştırabilmektedirler. Cinsel temasla geçiş dışında bulaştırması nadirdir. 13 yıllık düşüşün ardından 1998'de rapor edilen gonore vakaları sayısı %9 artmıştır. Önlemedeki püf nokta, asemptomatik taşıyıcıların saptanarak bunların ve cinsel temasta bulundukları kişilerin tedavi edilmesidir.

Semptomatik enfeksiyon, iltihabi bir cevap ve hastalığın sadece bakteriyemik fazında görülen endotoksemi şeklinde sistemik bulgularla karakterizedir. Gonokok enfeksiyonuna karşı bağışıklık henüz tam anlaşılamamış ve tekrarlayan enfeksiyonlarla sıkça karşılaşmaktadır. Endoservikal gonoreli kadınların %25-50'sinde ve gonokoka bağlı üretritli erkeklerin %20-33'ünde gonore ile birlikte *Klamidya trakomatis* eş zamanlı bulunabilmektedir. Birçok başka bakterinin, mikobakterilerin virüslerin ve mikoplazmanın neden olduğu enfeksiyonlar gibi gonokokal enfeksiyonların teşhisinde de yüksek duyarlılıklı DNA problemlerinin kullanıldığı DNA ampifikasyonuna dayanan PZR tekniklerinin geliştirmesiyle büyük ilerleme kaydedilmiştir.

Gonokokal enfeksiyonlar içinde servisit, üretrit, pelvik enflamatuvar hastalık, farenjit, konjonktivit, oftalmia neonatorum ve ateş, poliartaralji ve döküntüyle seyreden yaygın gonokokal hastalık sayılabilir. Amerikanın birçok bölgesinde penisiline ve tetrasikline di-

rençli gonokok suşlarına sıklıkla rastlanmaya başlandığı için tedavi bölgedeki yerel prevelansa göre planlanmalıdır. Çoğu orijinal dirençli mikrop örnekleri penisilinaz üreten suşların yüksek sıklıkla bulunduğu bölgelerden gelmektedirler. Tetrasikline duyarlı suşlarda, penisilin alerjisi olan kişilerde veya eş zamanlı klamidyal enfeksiyon bulunan hastalarda etkindir. Penisilinaza dirençli suşlarda seftriaksona karşı azalmış duyarlılık çok nadir olduğundan tercih edilecek ilaç seftriakson (kas içi enjeksiyonla) olmalıdır. Diğer alternatifler arasında ağız yoluyla sefiksim, sefuroksim, azitromisin (bir makrolid) ve florokinolon sayılabilir. Bu ilaçlar gonokoklara karşı başlangıçta çok etkindirler öyle ki ağız yoluyla tek doz ilaç verilmesi tedavi protokolü olarak önerilmektedir. Makrolidler ve florokinolonlar eş zamanlı bulunabilen K trakomatis enfeksiyonuna karşı mükemmel aktiviteleri ile ek fayda sağlamaktadır. Makrolid ve florokinolonlara duyarlılığı azalmış mikrop örnekleri tahmin edileceği üzere her geçen gün artan bir insidansla bildirilmektedir. Aslında CDC klinisyenlere, yüksek bir risk grubunda; eşcinsel erkeklerde florokinolonların artık ilk tercih olarak kullanılmasını önermektedir.

Arreaza L, de LaFuente L, Vazquez JA. Antibiotic susceptibility patterns of *Neisseria meningitidis* isolates from patients and asymptomatic carriers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:1705-1707.

Burstein GR, Workowski KA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Curr Opin Pediatr.* 2003;15(4):391-397.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Increases in fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* among men who have sex with men—United States, 2003, and revised recommendations for gonorrhea treatment, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004;53:335-338.

Guarner J, Greer PW, Whitney A, et al. Pathogenesis and diagnosis of human meningococcal disease using immunohistochemical and PCR assays. *Am J Clin Pathol.* 2004;122:754-764.

Lyss SB, Kamb ML, Peterman TA, et al. *Chlamydia trachomatis* among patients infected with and treated for *Neisseria gonorrhoeae* in sexually transmitted disease clinics in the United States. *Ann Intern Med.* 2003;139(3):178-185.

Smith K, Diggle MA, Clarke SC. Automation of a fluorescence-based multiplex PCR for the laboratory confirmation of common bacterial pathogens. *J Med Microbiol.* 2004;53:115-117.

Psödomonas aeruginoza

Psödomonas aeruginoza nemli ortamlarda serbestçe yaşayan gram negatif bir basildir. *Serratia marcescens* ile birlikte *P aeruginoza* antimikrobiyallere en dirençli iki patojen bakteriden biridir. Lokal piyojenik cevapla sonuçlanan bu enfeksiyonun oluşabilmesi için ilk savunma hattında bir kırılma veya değişmiş bağışıklık gereklidir. Organizmanın virülansı, hücre dışı toksinler, endotoksin ve fagositozdan koruyan polisakkaritin varlığıyla ilişkilidir. Sistemik yayılımı yaygın damar içi pıhtılaşma, şok ve ölümle neticelenebilir. Bakteriyemik hastaların hayatta kalması büyük ölçüde sıvısal bağışıklık yanıtı ile antitoksin üretimine bağlı iken, enfeksiyonun ortadan kaldırılması muhtemelen çok etkenli bir bağışıklık olayıdır.

Sık rastlanan enfeksiyon bölgeleri solunum yolu, deri, göz, üriner sistem, kemik ve yaralardır. Dirençli organizmaların neden olduğu sistemik enfeksiyonların ölüm oranı yüksektir ve sıklıkla hastane ortamında ve baskılanmış bağışıklık ile ilişkili ortaya çıkar.

P. aeruginosa mikrop örneklerinin neredeyse yarısı günümüzde aminoglikozitlere dirençlidir. Bu yüzden ciddi enfeksiyonların tedavisinde yarı sentetik bir penisilin veya 3. kuşak bir sefalosporinle birlikte bir aminoglikoziti içeren kombine antimikrobiyal tedavi verilmelidir. Sefalosporinler içinde psödomonas enfeksiyonlarda en etkin ilaç seftazidimidir. Piperasilin/tazobaktam, imipenem ve meronem çoğu mikrop örneklerinde en etkin ilaçlardır. Fakat karbapenemlere direnç gittikçe artmaktadır. Başlangıç antimikrobiyal seçimi bölgedeki duyarlılık prevelansına göre seçilmeli ve duyarlılık test sonuçlarının rehberliğinde devam edilmelidir. Bir çalışmada, antipsödomanal antibiyotiklere uzamış maruziyet sonrası gelişen ve kötü sonuçları olan, yüksek ölüm oranına sahip birçok ilaca dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonu bulunan hastalar için intravenöz kolistin etkin bir tedavi seçeneğidir.

Ciddi yanıklarda, kistik fibroziste ve bağışıklık sisteminin baskılandığı durumlarında kullanılmak üzere birçok *P. aeruginosa* serotiplerine karşı etkili bir aşı geliştirme çabaları sürmektedir. Azitromisin gibi yeni makrolidler gibi ağız yoluyla siprofloksasin ve diğer flurokinolonlarda kistik fibrozisli hastalarda profilaktik ajan olarak kullanılmaktadır. Ayrıca *P. aeruginosa* enfeksiyonu veya kolonizasyonu bulunan kistik fibrozisli hastalarda solunum yoluyla akciğerlere ulaşan tobramisin etkin bir tedavi veya profilaksi seçeneği olduğu gösterilmiştir.

Bonfiglio G, Marchetti F. In vitro activity of ceftazidime, cefepime and imipenem on 1,005 *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates either susceptible or resistant to beta-lactams. *Chemotherapy*. 2000;46:229-234.

Cheer SM, Waugh J, Noble S. Inhaled tobramycin (TOBI): a review of its use in the management of *Pseudomonas aeruginosa* infections in patients with cystic fibrosis. *Drugs*. 2003;63:2501-2520.

Jones ME, Karlowsky JA, Draghi DC, et al. Rates of antimicrobial resistance among common bacterial pathogens causing respiratory, blood, urine, and skin and soft tissue infections in pediatric patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:445-455.

Klepser ME. Role of nebulized antibiotics for the treatment of respiratory infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2004;17(2):109-112.

Linden PK, Kusne S, Coley K, et al. Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*. 2003;37:154-160.

Saimaa L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:1749-1756.

Treponema pallidum

Bir spiroket olan *T. pallidum* (sifiliz), insan için sıra dışı bir patojendir. Kuru ortamda hızla ölür ve birçok dezenfektan ve sabun tarafından yok edilir. Amerikada 1956 da 6000 vaka bildirilmişken, bu sayı yıldın yıla artarak yılda 25000 vakaya ulaşmıştır. Enfeksiyon genellikle doğrudan cinsel temas sonrası ortaya çıkar. Daha nadir olarak enfekte lezyonla nongenital temas sonrası veya kazara enfekte materyalin inokülasyonu sonucu enfeksiyon meydana gelir. Gebe kadından fetüse 16. haftadan önce transplasental geçiş olursa *konjenital sifiliz* ile sonuçlanır.

Evreleri

Hastalığın seyri 4 evreye ayrılabilir: birincil, ikincil, sessiz dönem ve üçüncül (geç) sifiliz. Başlangıç inokülasyonu sağlam müköz membranlardan veya bütünlüğü bozulmuş deri yoluyla olur ve 6 hafta içerisinde *şankr* adı verilen geniş, ülser, ağrısız bir papül ile sonuçlanır. Lenfositler plazma hücreleri, histiyositler ve spiroketler şankra infiltre olur. Spiroketler aynı zamanda lenfotik sisteme ve kan dolaşımına geçer. Ülser kendiliğinden iyileşir ve birkaç hafta ile aylar sürebilen değişken bir sessiz dönem sonrası yayılıma bağlı belirtiler ortaya çıkar.

İkincil sifiliz dönemi ateş, kırıklık, adenopati ve yama şeklinde yerel tüy dökülmeleri ile kendini gösterir. Menenjit, üveit, optik nörit ve hepatit ise daha nadir görülür. Makülopapüler lezyonlar nemli vücut bölgelerinde siğil benzeri kondilomlara dönüşebilir ve bazen ağız içi mukozal yamalar belirebilir ki bunların tümü son derece bulaştırıcıdır. İkincil lezyonlar genellikle 2-6 haftada kaybolurken, hastaların %25'inde 2-4 yılda nüks gözlenir. Tedavi edilmeyen kişiler hastalığın sessiz evresine girerler.

Sessiz dönem sifiliz klinik belirti olmaksızın serolojik testlerin pozitif sonuç vermesiyle karakterizedir ve 2 döneme ayrılır. *Erken sessiz dönem* enfeksiyondan sonraki ilk bir yıldır. Bu süre zarfında spiroketemiye bağlı nüksler olabilir ve bu nedenle hastalık bulaşma potansiyeline sahiptir. *Geç sessiz dönemde* ise nükslere karşı bağışıklık gelişir ve kişi hastalığı bulaştırıcı lezyonlara dirençlidir.

Üçüncül belirtiler enfeksiyondan 2 ila 20 yıl sonra ortaya çıkabilir ve sessiz dönem hastalık geçiren tedavi edilmemiş vakaların üçte biri bu evreye ilerler. Vakaların geri kalan üçte ikisi ya subklinik seyrederek veya kendiliğinden iyileşir. *Üçüncül hastalık* deriyi, kemiği, eklemleri, ağız ve burun boşluğunu, parankimal organları, kalp-damar sistemini, gözü, beyin zarlarını ve merkezi sinir sistemini etkileyebilen tipik endarteritle birlikte olan yıkıcı granülatöz lezyonlarla karakterizedir.

Sifilitik enfeksiyonlara karşı oluşan bağışık mekanizmalar hastalığın geç dönem belirtilerine katkıda bulunur. Tekrar enfeksiyona karşı bağışıklık sağlayan treponemal ve non-treponemal antikorlar ikincil sifiliz evresi boyunca yüksek titrelerde bulunur. Üçüncül evredeki belirtiler hücrel bir cevap olmakla birlikte, mikroorganizmanın sayıca çok az bulunması, spiroket ürünlerine karşı gecikmiş bir aşırı duyarlılık veya otoimmün bir tepkime olduğunu destekliyor. Lenfosit, monosit ve plazma hücrelerinin damar çevresine infiltrasyonunun eşlik ettiği tıkayıcı endarterit sifilizin tüm aktif dönemlerinin ortak patolojik özelliğidir. Üçüncül sifilizin gomlarının patolojik görüntüsü, çevresinde granülatöz bir cevabın gözleendiği merkezi kazeifikasyon nekrozudur.

Tanı

Çoğu sifiliz vakalarında tanı serolojik olarak konur. VDRL (venereal disease research laboratory) ve RPR (rapid plazma reajin) gibi *nontreponemal testler* hastanın nontreponemal serum antikorlarına bağlıdır ki bu antikorlar lesitin ve kolesterol varlığında kardiyolipinin immün flokülasyonuna neden olurlar. Nontreponemal test sonuçları genellikle birincil lezyonun erken dönemlerinde ve ikincil dönem boyunca pozitif olup geç dönemlerde gitgide negatifleşir. Nörosifilizde serum VDRL testi negatif iken beyin omurilik sıvısında pozitif saptanabilir. Böyle hastalar dikkatle değerlendirilmeli ve yakın takip altında sıkı bir tedavi almalıdırlar. Nontreponemal testler başarılı tedavi sonrasında negatifleşir bu ne-

denle tedavinin etkinliğini değerlendirmek için kullanılabilirler. Nontreponomal testler özellikle sistemik lupus eritematozus ve antifosfolipid antikor sendromu gibi bazı otoimmün hastalıklarda da yanlış pozitif sonuç verebilirler. Bu hastalıklardaki otoantikorlar, antikardiyolipin ve lupus antikoagülanı, atardamar ve toplardamarda pıhtı (retina damar tıkanıklığı dahil), preeklampsi ve spontan düşükler ile seyredebilen damar hastalığı ve pıhtılaşmaya yatkınlık durumuna neden olurlar. Antifosfolipid antikor sendromlu hastaların %50 sinden azında lupus vardır. Yanlış pozitif ve VDRL test sonuçları ayrıca karaciğer hastalığında doku yıkımıyla seyreden hastalıklarda, gebelikte ve diğer treponomaların neden olduğu enfeksiyonlarda da saptanabilirler.

Flöresan Treponemal Antikor Absorpsiyon testi (FTA-ABS) ile öngörülemeyen reaksiyonların önüne geçmek için hastanın serumu nonpatojenik treponemal antijenlerine maruz bırakıldıktan sonra *T. pallidum* antikoruna özel olarak saptanır. Treponemal antikorlara özgü hemagglütinasyon testleri de sifilizin tespitinde yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Bu testler arasında sifiliz için Hemagglütinasyon Treponemal Test (HATTS), *T. pallidum* Hemagglütinasyon Testi (TPHA) ve *T. pallidum* için mikrohemanüritasyon Testi (MHA-TP) sayılabilir. Treponema antikor saptama testleri nontreponemal testlerden daha duyarlıdır. Fakat titreleri başarılı tedavi ile düşmediği için bu testler özellikle hastalığın geç evrelerinde doğrulama testleri olarak düşünülmelidir (Tablo 1-5).

Treponema testleri, sistemik lupus eritematozlu hastaların %15 inde, diğer treponema enfeksiyonları veya Lyme hastalığının olan hastalarda ve flöresan boyanması tipik olarak zayıf olsa da nadiren gebelerde ve lenfosarkomalı hastalarda da yanlış pozitif sonuç verir.

Doğrudan antijen saptama, ELİSA, Western Blot ve DNA PZR teknikleri gibi sifiliz için daha duyarlı yani tanısal testler araştırılmaktadır. Bu gibi yöntemler bizim doğumsal sifiliz ve nörosifilizde tanı koyabilme becerimizi artırabilirler. Treponema enfeksiyonunun laboratuvar testleri arasında, birincil ve ikincil lezyonlardan alınan kazıntı örneklerinin karanlık saha mikroskopisinde incelenmesi de sayılabilir. Ağız içi lezyonlardan alınan kazıntı örnekleri yanlış değerlendirmeye neden olabilir; çünkü spiroketler normal ağız florasında da bulunabilirler.

Tedavi

Sifiliz tedavisine, hastalığın evresine ve merkezi sinir sistemi tutulumuna göre karar verilir. *Treponema pallidum* penisiline son derece duyarlıdır ve bu nedenle hala ilk tercih edilen antimikrobiyal ajan penisilindir (Tablo 1-6). Penisilinin kabul edilebilir alternatifleri arasında eritromisin, azitromisin, kloramfenikol, tetrasiklin, doksisisiklin ve sefalosporinler sayılabilir. Seçilmiş vakalarda, beyin omurilik sıvısının tutulumunu saptamak için lomber ponksiyon yapmak gerekebilir. Lomber ponksiyonu 1 yıldan uzun süreli sessiz dönem si-

Tablo 1-5 Tedavi Edilmemiş Sifilizde Pozitif Test Düzeyleri

	VDRL	FTA-ABS
Birincil	%70	%80
İkincil	%100	%100
Üçüncül	%70	%98

Tablo 1-6 Sifiliz Tedavisi

Sifiliz	Tercih Edilen İlaç ve Dozu
Erken Sifiliz (<1yıl)	PenisilinG 2.4 milyon Ü. im x 1
Geç Sifiliz (>1yıl, SSS tutulumu yok)	PenisilinG 2.4 milyon Ü. im/hafta x 3 hafta
Nörosifiliz	PenisilinG 2.4 milyon Ü. iv/4saat x 10 gün

filizde, nörosifiliz şüphesi olduğunda, tedavi başarısız olduğunda, HIV ile eşzamanlı enfeksiyonda, yüksek RPR titrelerinde (>1.32), diğer geç belirtileri saptandığı zaman (kardiyak tutulum, gom varlığı), lomber ponksiyon yapılmalıdır. Yakın zamanda bulaşıcı sifilizli biriyle cinsel teması olan kişilere tedavi olarak tek doz penisilin G veya ağız yoluyla azitromisin önerilmektedir. Son zamanlarda azitromisin kullanılan bazı sifiliz tedavisi başarısızlıkları bildirilmiştir.

HIV bulaşmış hastalarda sifilizin hızlı bir klinik seyir gösterdiğini tarif eden birçok yayın bildirilmiş olup bundan öte bu hastalar sifilizin standart tedavisine tam olmayan yanıt vermişlerdir. HIV bulaşmış sifilizli hasta genelde daha uzun ve daha yoğun bir tedavi rejimine gereksinim duyar ve bu hastalar hastalığın tekrarı açısından düzenli takip edilmeli, nörosifiliz araştırılması için beyin omurilik sıvısı incelenmesi dahil tüm testlerin yapılması gerekir. Yakında yapılmış bir çalışmada HIV bulaşmış olan nörosifilizli hastaların tedavisinde IV penisilin ile karşılaştırılan seftriaksonun sonuçları olumlu bulunmuştur. Klinik sifilizin hangi evresinde olursa olsun hastalara mutlaka HIV testi yapılmalıdır.

Behbehani R, Sergott RC, Savino PJ. The antiphospholipid antibody syndrome: diagnostic aspects. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004;15:483-485.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Azithromycin treatment failures in syphilis infections—San Francisco, California, 2002-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004;53:197-198.

Grossman JM. Primary versus secondary antiphospholipid syndrome: is this lupus or not? *Curr Rheumatol Rep*. 2004;6:445-450.

Hook EW III, Stephens J, Ennis DM. Azithromycin compared with penicillin G benzathine for treatment of incubating syphilis. *Ann Intern Med*. 1999;131:434-437.

Marra CM, Boutin P, McArthur IC, et al. A pilot study evaluating ceftriaxone and penicillin G as treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis*. 2000;30:540-541.

Palmer HM, Higgins SP, Herring AJ, et al. Use of PCR in the diagnosis of early syphilis in the United Kingdom. *Sex Transm Infect*. 2003;79:479-483.

Borrelia burgdorferi

Borrelia burgdorferi büyük, mikroaerofilik ve plazmid içeren bir spirokettir. İkzodes (*Ixodes*) cinsi kenelerin ısırmasıyla insanlara ve evcil hayvanlara geçtiği zaman bu mikroorganizma Lyme Hastalığı adı verilen hem akut hem kronik bir hastalığa neden olmaktadır. İlk kez 1975 yılında tanımlanan Lyme hastalığı Amerikada en sık rastlanan böcekler yoluyla bulaşan enfeksiyondur. Amerikanın 43 eyaletinden vakalar bildirilmiş olsa da *İkzodes* cinsi kenelerin dağılım coğrafyasına uygun olarak Kuzeydoğu Atlantik, üst orta-batı ve pasifiğin güney batı bölgelerinde yoğunlaşmıştır. Hastalığın dağılım bölgelerinde tüm Asya

ve Avrupa'da dahil edilmiştir. Amerika'da 1982'den beri bildirilen vaka sayısı 5 kat artmıştır. Bunda kısmen kırsal ve yarı kentsel alanlardaki geyik nüfusunun hızlı artışının, kısmen de hastalığın farkında olunmasının payı vardır.

Spiroketin yaşam döngüsü bir fare üzerinden yatay geçişine bağlıdır. Yaz mevsiminin başlarında enfekte genç bir *Ixodes* kenesi bir fareyi ısırarak enfekte eder; sonra yaz mevsiminin sonlarına doğru enfekte olmayan gelişimini tamamlamamış bir kene larvası bu enfekte fareyi ısırarak mikrobiyotik kapar. Bu gelişimini tamamlamamış larva büyüyerek genç bir kene haline gelir ve bu döngü bu şekilde tekrarlar. Genç kene gelişimini tamamlamış bir yetişkin olduğunda en sevdiği konağı beyaz kuyruklu geyik olmakla birlikte diğer konaklarda da yaşayabilir. Son zamanlarda Lyme hastalığıyla birlikte geçebilen iki tane kene kaynaklı insanlara bulaşabilen hayvan hastalığı (babeziyozis ve insan granülozik ehrlişyozis) tanımlanmıştır. *Anaplasma phagocytophilum* da diğer sık görülen kene kaynaklı enfeksiyondur.

Evreleri

Lyme hastalığı kene ısırmasını takiben genellikle 3 evreden gerçekleşir: Sınırlı (evre 1), yaygın (evre 2) ve kalıcı (evre 3) hastalık.

Sınırlı hastalık dönemi hastalık bulaşan kişilerin %86 sında görülür ve deri tutulumu ile karakterizedir. Başlangıçta kırmızı bir makül veya papül olarak belirir ve zamanla dairesel olarak genişleyerek genellikle *eritema kronikum migrans* olarak bilinen kenarları parlak kırmızı ortası açık renkli bir kabarıklık ile sonuçlanır.

Kan yoluyla yayılım (evre 2) günler ile haftalar sonra gerçekleşir ve baş ağrısı, yorgunluk, kırgınlık ve iskelet kas ağrıları ile birlikte grip benzeri bir klinik ile kendini belli eder.

Enfeksiyon sinir sistemine, kalp damar sistemine veya iskelet kas sistemine yerleştiğinde daha ciddi bulgular gelişir. Menenjit, ensefalit, kraniyal nörit (Bell paralizi dahil), radikülopati ve nöropati gibi nörolojik komplikasyonlar hastaların %15 inde gelişir. Hastaların %5'inde miyoperikardit ve geçitli kalp bloklarını içeren kardiyak tutulum gözlenir. Tedavi edilmemiş hastaların %80'inde tek taraflı asimetrik artritis gelişir.

Geç kalıcı belirtiler genellikle sinir sistemi, deri ve eklemlerle sınırlıdır. Geç nörolojik bulgular ensefalomiyelitle beraber demiyelinizan ve psikiyatrik sendromları içerir. Eklem tutulumunda tek taraflı asimetrik tek veya az sayıda eklemde artritis gelişirken deri tutulumu sinirli skleroderma tipi lezyonlar veya Akrodermatitis Kronika Atrofikans ile karakterizedir.

Yayılım döneminde veya geç kalıcı hastalık durumundaki diğer sistemik bulgular arasında lenfadenopati, konjonktivit, keratit, nörit, üveit, orbital miyozit, hematüri ve orşit sayılabilir. Bazı çalışmalarda kronik yorgunluk sendromu olan hastaların serolojik testlerinde *B burgdorferi* antikorları normal toplumdakinden fazla oranda pozitiflik saptandığını göstermiştir.

Tanı

Enfeksiyonun erken dönemlerinde bağışık yanıt minimal olup *B burgdorferi* antijenlerine karşı küçük bir hücresel yanıt ve IgM düzeyinde belirsiz bir artıştan ibarettir. Bu erken dönemde spiroket genellikle kolayca görülür ve deri lezyonlarından kültürü yapılabilir. Yayılım döneminde hücresel antijenik cevap belirgin şekilde artar ve özgül IgM üretimini ta-

kiben poliklonal B hücre aktivasyonu gözlenir ve enfeksiyon başlangıcından sonraki haftalar içerisinde özgül IGM üretimi gerçekleşir. Enfeksiyona karşı immünolojik mücadele hem serum aracılı kompleman lizisi, hem de hücrel fagositozla sağlanır. Histopatolojik olarak genellikle damar çevresinde yoğunlaşan lenfositik doku infiltrasyonu görülür. Geç belirtiler HLA aracılı otoimmün hasar veya kalıcı enfeksiyonun uzun süre gizli kalmasından kaynaklanıyor olabilir.

B. burgdorferi enfeksiyonunun laboratuvar tanısı serolojik tanıya dayanır. Enfeksiyonun erken dönemlerinde kandan, beyin omurilik sıvısından ve eklem sıvısından belirteçlerin temizlenme hızı düşüktür. Enfeksiyonun kültürle kanıtlanmış tanısı için pahalı laboratuvar gereçleri ve haftalarca süren kuluçka süresi gerektiğinden pratikte kullanımı uygun değildir. Deri biyopsi örneğinin monoklonal antikor boyaları kullanılarak incelenmesiyle organizma yüksek duyarlılık oranlarında saptanabilmektedir. Serolojik tanı yöntemleri hala pratik bir çözüm iken laboratuvar yöntemleri henüz standardize edilememiştir. Antijen preparatlarındaki farklılıklar, çapraz tepkime veren antikorların ortamdaki uzaklaştırılması, kullanılan test türü ve laboratuvar çift kalite kontrollerindeki farklılıklar için farklı neticeler alınabilmektedir.

En çok kullanılan serolojik testler *immünoflöresan antikor* testi ve bundan daha duyarlı olan ELİSA dır. Mevcut diğer immünolojik testler *indirekt hemagglütinasyon antikor* testi ve *immün nokta* testidir. Hastalığın erken dönemlerinde ELİSA %50 duyarlıdır ve hemen tüm semptomatik hastalar enfeksiyonun sonraki yayılım ve kalıcı dönemlerinde seropozitifdir. Bu testler sadece Lyme hastalığının klinik tanısını desteklemek için kullanılmalıdır. Yoksa birincil tanı koymak veya tedaviye karar vermek için değildir. Serolojik testler hastalığın erken dönemlerinde düşük duyarlılığa sahip oldukları için kullanışlı değildirler. Serolojik testler daha yüksek bir duyarlılık ve özgüllüğe sahip oldukları hastalığın geç dönemlerinde daha kullanışlıdır. Antibiyotiklerin erkenden başlanması antikor titrelerinin eşik değerin altında kalmasına neden olabilir fakat *Borrelia* antijenlerine karşı hücrel tepkiselilik hala yüksektir. Yanlış pozitif sonuçlar sifilizli kayalık dağlar benekli ateşi olan, yaws, pinta, *B rekurrentis* ve çeşitli romatolojik hastalığı olanlarda saptanabilir. Western blot analizi yanlış pozitif sonuçları saptamak için kullanılabilirken hastalığı kapmış kişilerin yaklaşık %10'u asemptomatik kalabilmektedir. Beyin omurilik sıvısında ve kanda *B burgdorferi* DNA sını saptamak için PZR kullanılabilir fakat nöroborelyoziste duyarlılığı ELİSA yöntemlerinden daha iyi değildir. Lyme hastalığı olan hastalarda sifilizin FTA-ABS testi pozitif olabilirken, VDRL testi sonuçları negatif olmalıdır.

Tedavi

B burgdorferi enfeksiyonunun tedavisi enfeksiyonun evresine ve ciddiyetine bağlıdır. Organizma tetrasikline, ampisiline, eritromisine, seftriaksona ve imipeneme canlı organizma dışında çok duyarlı iken; penisiline daha az duyarlıdır. Erken dönem Lyme hastalığı tipik olarak ağız yoluyla doksisisiklin, amoksisilin, sefuroksim veya eritromisin ile tedavi edilir. Hafif şiddetteki yaygın hastalık ağız yoluyla doksisisiklin veya amoksisilin ile tedavi edilir. Ciddi hastalık (kardiyak veya nörolojik manifestasyon varsa) tipik olarak intravenöz seftriakson veya yüksek doz penisilin G ile 6 hafta boyunca tedavi edilir. Başlangıç protokolüne cevap vermeyen hastalar alternatif ve kombine antibiyotik tedavisine gereksinim du-

yabilirler. Hastaların yaklaşık %15 inde tedavisinin ilk günlerinde belirtilerin kötüleşmesiyle seyreden “Jarish-Herxheimer reaksiyonu” gelişir.

B burgdorferi için rekombinant bir yüzey protein A aşısı geliştirilerek çalışmaları yapılmıştır. İyi tolere edilen ve kabul edilebilir yan etki profiline sahip bu aşı Lyme hastalığından etkili bir korunma sağlamıştır. Bu aşı sadece endemik bölgelere seyahat eden, burarlarda yaşamaya veya çalışmaya giden 15 ile 70 yaş arası kişilere önerilmekteydi. Maalesef aşı satışlarının düşük olması nedeniyle bu aşı piyasadan kaldırılmıştır. Böcek öldürücü spreylerle hastalığın insidansını azaltma çabaları sınırlı bir başarıya ulaşılmıştır. Endemik bölgelerde yetişkinler Dietiltksomid (DEET) içeren böcek kovucu spreyler kullanarak hastalık riskini azaltabilirler.

Carvounis PE, Mehta AP, Geist CE. Orbital myositis associated with *Borrelia burgdorferi* (Lyme disease) infection. *Ophthalmology*. 2004;111:1023-1028.

Chmielewski T, Fielt J, Gniadkowski M, et al. Improvement in the laboratory recognition of Lyme borreliosis with the combination of culture and 1'CR methods. *Mol Diagn*. 2003;7:155-162.

Courtney JW, Kostelnik LM, Zeidner NS, et al. Multiplex real-time PCR for detection of *Anaplasma phagocytophilum* and *Borrelia burgdorferi*. *J Clin Microbiol*. 2004;42:3164-3168.

Hayney MS, Grunske MM, Boh LE. Lyme disease prevention and vaccine prophylaxis. *Ann Pharmacother*. 1999;33:723-729.

Hengge UR, Tannapfel A, Tying SK, et al. Lyme borreliosis. *Lancet Infect Dis*. 2003;3:489-500.

Hunfeld KY, Brade V. Zoonotic Babesia: possibly emerging pathogens to be considered for tick-infested humans in Central Europe. *Int J Med Microbiol*. 2004;293 suppl 37:93-103.

Ravishankar J, Lutwick LI. Current and future treatment of Lyme disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2001;2:241-251.

Terkeltaub RA. Lyme disease 2000. Emerging zoonoses complicate patient work-up and treatment. *Geriatrics*. 2000;55:34-35, 39-40, 43-44.

Klamidya trakomatis

Klamidya hem DNA hem RNA içeren ve kendine özgü bir hayat döngüsü olan küçük zorunlu bir hücre içi parazittir. Bu prokaryot konak hücrenin enerji üretme kapasitesini kendi çoğalması için kullanır. *K trakomatis* vücut dışında basit bir form halinde canlı kalır. Yakın temas ile bulaşan *K trakomatis*, yılda 4 milyon yeni vaka sayısı ile en sık görülen cinsel yolla bulaşan enfeksiyondur. Enfekte gebelerin %15'inden fazlası ve enfekte erkeklerin %10'u asemptomatiktir.

Enfeksiyon, yerel ekilme ve organizmanın fagositlerce yutulması ile başlar, bunu hücre içi çoğalma ve diğer hücrelere yayılım takip eder. *Klamidyanın* bağışıklık sisteminde tamamen yok edilmesinin mekanizması kesin bilinmemekle beraber hücre aracılı immünitenin rol aldığını görüyoruz. İnsanlarda yaptığı enfeksiyonlar arasında trahom, inklüzyon konjonktiviti, nongonokokal üretrit, epididimit, müköpürülen servisit, proktiti, salpinjit, süt çocuğu pnömoni sendromu ve lenfogradüloza venerum sayılabilir. Genital *K trakomatis* enfeksiyonu pelvik enflamatuvar hastalık, tubal infertilite ve ektopik gebelikle sonuçlanabilir. Güncel bir çalışmada oküler adneksial lenfoma örneklerinin %80'inde ilişkili bir

organizmanın, *Klamidya psittaki*'nin DNA'sını taşıdığı ve bazı lenfoma vakalarında etiyolojik bir rol oynayabileceğini göstermiştir.

Tanı yöntemlerinin içinde kültür, eksüdaların direkt immünoflöresan antikor testi, enzim immünoessey ve amplikor PCR, the Abblast LCx, ve BD Probe Tec ET gibi yeni DNA problemleri kullanan PZR teknikleri yer alır. Gen – probe APTIMA Combo-2, *C. trachomatis* ve *N gonorea*'nın idrar ve ürogenital sürüntü örneklerinden aynı anda saptanabilmesini sağlayan bir PZR testidir.

Klamidya enfeksiyonları tetrasiklin, eritromisin veya kinolonlardan biriyle veya yeni makrolidlerle tedavi edilmektedir. Tek doz azitromisin veya siprofloksasin tedavisinin üretrit ve servisit için bazı çalışmalarla etkinliği ispatlanmış olsa da genellikle hastalığın tamamen iyileştiğinden emin olmak için hastalara tedaviye en az 7 gün devam etmeleri önerilmektedir.

Boyadzhyan B, Yashina T, Yatabe JH, et al. Comparison of the APTIMA CT and GC assays with the APTIMA combo 2 assay, the Abbott LCx assay, and direct fluorescent-antibody and culture assays for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *J Clin Microbiol.* 2004;42:3089-3003.

Ferreri AJ, Guidoboni M, Ponzoni M, et al. Evidence for an association between *Chlamydia psittaci* and ocular adnexal lymphomas. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(8):586-594.

Gaydos CA, Theodore M, Dalesio N, et al. Comparison of three nucleic acid amplification tests for detection of *Chlamydia trachomatis* in urine specimens. *J Clin Microbiol.* 2004;42(7):3041-3045.

Stokes T, Schober P, Baker J, et al. Evidence-based guidelines for the management of genital chlamydial infection in general practice. (Leicestershire Chlamydia Guidelines Group.) *Fam Pract.* 1999;16:269-277.

Mikoplazma pnömoni

Mikoplazma pnömoni, birçok hastalığa sebep olabilen ki bu hastalıklar içinde farenjit, otit media, trakeobronşit, pnömoni, endokardit, nefrit, ensefalopati, optik nörit ve fasiyal sinir paralizisi sayılabilir ve bazı vakalarda kronik yorgunluk ve fibromiyalji sendromlarında da suçlanan kendine özgü bir bakteridir. Son zamanlarda yapılan serolojik çalışmalara göre Bell paralizili vakaların çoğunda *M pnömoni*, varisella zoster ve *B burgdorferi* neden olmaktadır.

Hastaneye yatmayı gerektiren ciddi *M pnömoni* enfeksiyonları hem erişkinlerde hem çocuklarda görülebilmektedir. Önemli organ sistemlerinin tümünü tutan akciğer dışı komplikasyonlar *M pnömoni* enfeksiyonunda direkt invazyon ile veya otoimmün bir yanıtın bir sonucu olarak görülebilmektedir. Yeni bulunan kanıtlar *M pnömoni*'nin astım gibi kronik akciğer hastalıkları gelişimine katkıda bulunabileceğini desteklemektedir.

Son zamanlarda *M pnömoni* mikroorganizmalarını dolaysız olarak saptayabilen yeni PZR teknikleri geliştirilse de, klinik pratikte antikorların tespiti için duyarlı serolojik testler genellikle kullanılmaktadır. *M Pnömoni* enfeksiyonlarının tedavisinde genellikle bir makrolid, tetrasiklin veya flurokinolon yer alır.

Candler PM, Dale RC. Three cases of central nervous system complications associated with *Mycoplasma pneumoniae*. *Pediatr Neurol.* 2004;31(2):133-138.

- Daxboeck F, Krause R, Wenisch C. Laboratory diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Microbiol Infect.* 2003;9:263-273.
- Endresen GK. *Mycoplasma* blood infection in chronic fatigue and fibromyalgia syndromes. *Rheumatol Int.* 2003;23(5):211-215.
- Volter C, Helms J, Weissbrich B, et al. Frequent detection of *Mycoplasma pneumoniae* in Bell's palsy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2004;261:400-404.
- Waites KB, Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17:697-728.

Mikobakteri

Mikobakteriler, çevrede yaygın dağılım gösteren patojenik ve nonpatojenik türlerden oluşan geniş bir yelpazeyi içermektedir. *Mikobakteri tüberküloz* insan için en önemli patojenik türdür. *M Tüberküloz*'un dünya genelinde 1.86 milyar insanı enfekte ettiği tahmin edilmekte (dünya çapında prevalansı %32) ve her yıl yaklaşık 2 milyon kişinin ölümüne neden olmaktadır. Sadece 1997 de 8 milyon yeni tüberküloz vakası bildirilmiş olup bunların çoğu Afrika ve Güneydoğu Asya da görülmüştür. Tüm klinik mikobakteriyel enfeksiyonların yaklaşık %5'inden *nontüberküloz mikobakteri*'ler sorumludur. Atipik mikobakteriyel enfeksiyonlar daha çok bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda ve AIDS lilerde sıktır. Nontüberküloz mikobakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar içinde lenfadenit, akciğer enfeksiyonları, deri granülomları, prostetik kapak enfeksiyonları ve bakteriyemi yer alır. Düşük virülanslarına karşın atipik mikobakteriyel enfeksiyonların tedavisi, standart anti-tüberküloz usüllerine dirençlerinden dolayı güçtür.

Tüberküloz

Enfeksiyon genellikle mikrop taşıyan damlacıkların solunum yoluyla alınmasıyla ve nadiren de deri veya gastrointestinal sistem yoluyla gerçekleşir. Az bir enflamatuar yanıtla birlikte organizma makrofajların içinde çoğalabilme yeteneğindedir. Tüberküloproteine karşı hücre aracılı aşırı duyarlılık enfeksiyondan 3 ila 9 hafta sonra gelişir ve beraberinde bakteriyel çoğalmayı yavaşlatan ve bakteriyi barındıran tipik bir granülatöz yanıt oluşur. Organizmaların çoğu bu yanıtın fibrotik fazında ölür. Reaktivasyon genellikle baskılanmış bağışıklık ile ve yaşlanmayla ilişkilidir. Sistemik dağılım reaktivasyonla birlikte gerçekleşir ve enfekte odaklarda granülatöz bir yanıtla neticelenir. Kazanılmış bağışıklık hücre aracılıdır fakat tam değildir ve gecikmiş hipersensitivitenin bunda karmaşık bir rolü vardır. Tüberküloproteine karşı yüksek derecede hassasiyet kazeöz nekrozuna neden olabilir ki bu da hastalığın yayılmasına yol açar. Enfeksiyonlar akciğer tutumunu içerir ve bu da herhangi bir organ sisteminin tutulumuyla seyredabilen sistemik yayılıma yol açabilir.

Laboratuar tanısı enfekte materyalin Löwenstein-Jensen ortamında 6-8 hafta süreyle kültürüne ve asid-fast tip Ziehl-Nielsen boyası ile incelenmesine veya enfekte materyalin floresan antikor ile boyanmasına dayanır. Ayrıca *M tüberküloz* ve diğer mikobakteriler için ELİSA ve DNA problemleri kullanan PZR teknikleri mevcuttur. Yeni geliştirilen PZR testleri, sürüntü pozitif örneklerden veya kültürdeki organizmalardan izoniazide ve rifampine direnç mutasyonlarını saptayarak tüberkülozun dirençli suşlarını ayırt edebilmektedirler.

Tüberkülin deri testi, tüberküloproteine karşı oluşan gecikmiş hipersensitiviteyi ölçer. Saflaştırılmış protein türevi (PPD), *M tüberküloz*un bir kültür filtratından üretilmiş olup standardize edilmiştir ve aktivitesi "tüberkülin ünitesi" (TU) olarak ifade edilir. Genellik-

le orta uzunluktaki (5 TU) kullanılmakla beraber eğer tüberkuloproteine karşı aşırı bir hassasiyetten şüpheleniliyorsa enfeksiyon odağına veya yerel olarak aşırı reaksiyon gelişme riskinden kaçınmak için düşük uzunluktaki (1 TU) PPD testi kullanılır. Pozitif yüksek uzunluktaki (250 TU) tepkime ile şüpheli orta uzunluktaki tepkime atipik mikobakteri enfeksiyonu ve buna bağlı çapraz duyarlılık geliştiğini düşündürür.

Pozitif bir PPD reaksiyonu, 0,1 ml PPD nin deri içine enjeksiyonunu takiben 48-72 saat sonra enjeksiyon yerinde 10 mm veya daha geniş bir doku sertleşmesi alanı olarak tanımlanır. 5 TU PPD ye karşı 10 mm doku sertleşmesi yanıtı gösteren kişilerin %90'ı *M. tuberculosis* ile enfektedir. Pozitif cevap bir enfeksiyonu gösterse de enfeksiyon hali hazırda aktif olmayabilir. HIV bulaşmış kişiler için 5 mm doku sertleşmesi olması kemoprofilaksi başlamak için yeterlidir. Çocuklar için "tine testi" PPD nin kolay uygulanabilir bir alternatifidir.

Deri testinin pozitif sonuç verdiği hastalarda hastalığın reaktivasyon riski %3-5 tir. Pozitif bir PPD testi sonucu hastanın radyolojik ve klinik verileri ışığında değerlendirilmeli ve hastanın yaşı da göz önünde bulundurularak profilaktik tedavi ihtiyacı olup olmadığına karar verilmelidir. Bir yıl boyunca günde bir kez izoniazid alınması reaktivasyon riskini %80 azaltır; bununla birlikte izoniazidin hepatoksisite riski yaşla ve alkol kullanımıyla artar. Uzun dönem yüksek doz steroid veya diğer bağışıklık sistemini baskılayan ajanlardan kullanması gereken, tüberkülin deri testi pozitif hastalar, tüberkülozun reaktivasyonunu önlemek için bağışıklık sistemini baskılayan tedavileri boyunca profilaktik izoniazid ile tedavi edilmelidirler.

Aktif enfeksiyon tedavisi, kolay direnç gelişmesi ve kültür duyarlılık testi sonuçlarının gecikmesi nedeniyle 2 veya 3 ilacın birlikte başlanmasını içerir. Standart usüllerde çoklu ilaç kullanımı 18-24 ay sürerken, yeni ajanların eklenmesiyle 6-9 aylık bir tedavinin aynı düzeyde etkin olduğu bulunmuştur. Hali hazırda kullanılan ilaçlar; izoniazid, rifampin, rifabutin, etambutol, streptomisin, proniazid, aminosalisilik asit, etionamid ve sikloserindir. Kullanılmakta olan bu ilaçların hepsinin toksik yan etkileri özellikle hepatik ve nörolojik yan etkileri bulunmaktadır ve bu etkiler tedavi süresince dikkatle takip edilmelidir. İzoniazid ve etambutol hastaların küçük bir bölümünde optik nörite neden olurken, rifampin pembe gözyaşı ve blefarokonjonktivite yol açabilmektedir. BCG (bacille Calmette Guérin) aşısı PPD deri testine karşı yanlış pozitif sonuçlara sebep olur, bu yüzden PPD deri testinin tanısal ve epidemiyolojik bir araç olarak kullanılmasını kısıtlar.

Son zamanlarda özellikle eş zamanlı HIV enfeksiyonu varlığında ortaya çıkan hastane kökenli veya toplumdan kazanılmış birçok ilaca dirençli tüberküloz (MDRTB) salgınları bildirilmiştir. HIV bulaşmış hastalardaki MDRTB yaygın hastalık, tedaviye kötü yanıt ve ciddi oranda ölüm ile seyreder. Enfeksiyon ayrıca böyle hastalara maruz kalan sağlık çalışanlarında da gösterilmiştir. MDRTB toplum sağlığını tehdit eden ciddi bir sorundur ve yayılımını sınırlamak için tıbben ve hükümet tarafından sıkı önlemler alınmasını gerektirmektedir. Yeni florokinolonlar ve linezolid gibi bazı yeni sınıf geniş spektrumlu antibiyotikler izolen edilen birçok MDRTB nin yanında atipik mikobakterilere karşı etkindirler ve potansiyel bir tedavi alternatifi olarak önerilmektedirler.

Lin SY, Probert W, Lo M, et al. Rapid detection of isoniazid and rifampin resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex from cultures or smear-positive sputa by use of molecular beacons. *J Clin Microbiol.* 2004;12:4204-4208.

Neralla S, Glassroth J. *Mycobacterium tuberculosis*: the treatment of active disease. *Semin Respir Infect.* 2003;18:292-306.

- Pottumarthy S, Wells VC, Morris AJ. A comparison of seven tests for serological diagnosis of tuberculosis. *J Clin Microbiol.* 2000;38:2227-2231.
- Sperhake RD, Mello FC, Zaha A, et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* by a polymerase chain reaction colorimetric dot-blot assay. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8:312-317.

Mantar Enfeksiyonları

Kandida albicans normalde ağız içi, alt gastrointestinal sistem ve kadın genital bölgesinde bulunan bir mayadır. Lokal savunma mekanizmalarının hasarında veya azalmış bağışıklık durumunda aşırı çoğalma ve parenkimal invazyon gerçekleşir ve bu sistemik yayılım tehlikesi ile birlikte olur. Kandidanın yüksek virülansı onun miçelya fazı ile ilişkilidir ki bu haldeki kandida konağın hücresel bağışıklık sistemine karşı daha dayanıklı olup enfeksiyonda birincil düzenleyici olarak görev yapar. DNA PZR teknikleri kandideminin tanısında kullanılmaktadır. Neden olduğu enfeksiyonlar, ağız içi lezyonlar ve vajinal, deri, özefageal ve üriner sistem tutulumunu içerir. Özgül T hücre defekti olan kişilerde kronik mükokutanöz lezyonlar görülebilir. Yaygın hastalık herhangi bir organ sistemini tutabilirken en çok tutulanlar böbrekler, beyin, kalp ve gözdür.

Diğer bazı önemli invazif mantar enfeksiyonları kriptokokkoz, histoplazmoz, blastomikoz, aspergilloz ve koksidiomikozdur. İnvazif fungal enfeksiyonlar bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda önemli bir sorun haline gelmiştir. Yeni fungal PZR testleri, mantar kültürlerine göre daha yüksek bir duyarlılıkta ciddi mantar enfeksiyonların daha hızlı teşhisine imkan sağlamıştır. Ciddi sistemik enfeksiyonların geleneksel tedavisinde kullanılan ve bazen flusitozin veya bir imidazol ile kombine edilmesi yer almaktadır. Son zamanlarda amfoterisin B nin lipid kompleksi ve lipozom kapsüllü şekilleri (ambisome, amphotec) ilacın böbreklerde yaptığı hasarı ve kemik iliğini baskılamasını azaltmak için geliştirilmiştir. Kontrollü bir çalışmada, lösemili bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda damar içine verilen amfoterisin B profilaksisinin sistemik fungal enfeksiyon insidansını azalttığı gösterilmiştir. Flukonazol, intrakonazol ve vorikonazol gibi yeni imidazoller daha az toksik olan ve daha iyi tolere edilen seçeneklerdir. Aslında itrakonazol meningeal olmayan hayatı tehdit etmeyen histoplazmoz, blastomikoz ve parakoksidiomikoz vakalarının tedavisinde ketakonazolün yerini almıştır. İtrakonazol ayrıca menenjit ile birlikte dahi olsa kriptokokkoz ve koksidiomikozlu hastaların tedavisinde etkindir. Ekinkondinler ve triazoller gibi yeni antifungaller bu konu içinde daha ilerde anlatılacaktır.

- Carrillo-Munoz AJ, Quindos G, Tur C, et al. Comparative in vitro antifungal activity of amphotericin B lipid complex, amphotericin B and fluconazole. *Chemotherapy.* 2000;46:235-244.
- de Aguirre L, Hurst SF, Choi JS, et al. Rapid differentiation of *Aspergillus* species from other medically important opportunistic molds and yeasts by PCR-enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol.* 2004;42:3495-3504.
- Evertsson U, Monstein HJ, Johansson AG. Detection and identification of fungi in blood using broad-range 28S rDNA PCR amplification and species-specific hybridisation. *AP-MIS.* 2000;108:385-392.

- Gallagher IC, MacDougall C, Ashley ES, et al. Recent advances in antifungal pharmacotherapy for invasive fungal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2004;2:253-268.
- Imhof A, Schaer C, Schoedon G, et al. Rapid detection of pathogenic fungi from clinical specimens using LightCycler real-time fluorescence PCR. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003;22:558-560.
- Maaroufi Y, Ahariz N, Husson M, et al. Comparison of different methods of isolation of DNA of commonly encountered *Candida* species and its quantitation by using a real-time PCR-based assay. *J Clin Microbiol.* 2004;42(7):3159-3163.
- Polak A. Antifungal therapy—state of the art at the beginning of the 21st century. *Prog Drug Res.* 2003; Spec no:59-190.
- Subira M, Martino R, Gomez L, et al. Low-dose amphotericin B lipid complex vs. conventional amphotericin B for empirical antifungal therapy of neutropenic fever in patients with hematologic malignancies—a randomized, controlled trial. *Eur J Haematol.* 2004;72(5):342-3s47.

Toksoplazma

Toksoplazmoz dünya nüfusunun üçte birine bulaşmış protozoan parazit olan *Toksoplazma gondii* enfeksiyonudur. Hamile kadınlarda akut enfeksiyon bulgu vermeyebilir fakat hastalık etkeni fetüse bulaşabilir ve akli iş görmezlik, körlük ve epilepsi gibi ciddi komplikasyonlara sebep olabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 4000 kadar yani doğumsal toksoplazmoz vakası olmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 750 ölüm vakası toksoplazmoza bağlanmaktadır ve bunların yarısı kontamine az pismiş ya da çiğ etten kaynaklandığına inanılmaktadır. Toksoplazma insana organizmanın çevre şartlarına dayanıklı formu olan ookistin ağız yoluyla alınmasıyla da bulaşabilir, bu bulaşma kedi dışkısı, parazit içeren su ve toprakla temas veya yıkanmamış kontamine meyve ya da sebzeler yoluyla olur.

Toksoplazma enfeksiyonu etlerin güvenli derecede pişirilmesi, meyve ve sebzelerin yenmeden önce iyice yıkanması ya da soyulması ve mutfak tezgahının ve kapların çiğ et temas ettikten sonra temizlenmesi ile büyük ölçüde önlenir. Hamile kadınlar kedi sepetinin içeriğini değiştirmekten ve çiğ ya da az pişmiş etlerle kedileri beslemekten kaçınmalıdırlar. Ayrıca kedilerin enfekte yem yiyip sonrasında toksoplazma kapabilecekleri yerlerde kedileri ev içinde tutmalıdır.

Birincil enfeksiyon genellikle subklinik fakat bazı hastalarda servikal lenfadenopati ya da oküler hastalık bulunabilir. Oküler bulgular üveit ve maküler skarlarla beraber koryoretinittir. Klinik tablo ve toksoplazmozun histopatolojisi bağışık cevabın yansımasıdır, bu yanıt mononükleer hücrelerin dokuda az miktarda bulunmasından tüm dokunun harap olmasına kadar değişiklik gösterebilir. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda sessiz enfeksiyonun reaktivasyonu hayatı tehdit eden ensefalite sebep olabilir.

Toksoplazmozun tanısı parazitin doğrudan yolla saptanması veya serolojik tekniklerle konulabilir. Eş zamanlı PZR *T gondii* enfeksiyonlarının tanısında ve organizmanın kesin genotipini belirlemek için çok hassas bir yöntemdir. En sık kullanılan ve muhtemelen en etkili usul primetamin ile sulfadiyazin ve folinik asit birleşiminden oluşmaktadır. Son zamanlarda sulfadiyazin daha uzun yarılanma ömrü olan ve artmış uyumla sonuçlanan

doz çizelgesi sağlayan sulfadoksin ile yer değiştirmektedir. T gondii'ye karşı potansiyel aktivitesi olan yeni ilaçlar azitromisin, atovakuan ve klindamisinini kapsamaktadır fakat bu ilaçlar hayvan modellerinde ve insan çalışmalarında daha ileri değerlendirmeler gerektirmektedir.

Kravetz JD, Federman DG. Toxoplasmosis in pregnancy. *Am J Med.* 2005;118:212-216.

Lopez A, Dietz VJ, Wilson M, et al. Preventing congenital toxoplasmosis. *MMWR Recomm Rep.* 2000;49(RR-2):59-68.

Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet.* 2004;363:1965-1976.

Rothova A. Ocular manifestations of toxoplasmosis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2003;14:384-388.

Herpesvirüs

Sınıf olarak virüsler mutlak hücre içi parazitlerdir çoğalmaları için konakçı hücreye ihtiyaçları vardır. Herpesvirüsler, büyük zarflı, çift sarmal DNA virüsleridirler, en sık insan enfeksiyon ajanlarından biridir, akut ve kronik hastalıkların geniş bir spektrumundan sorumludur. Bu grubun önemli üyeleri herpes simpleks virüsleri (HSV-1 ve HSV-2), varisella-zoster virüs, sitomegalovirüs (CMV) ve Epstein- Barr virüsüdür.

Herpes Simpleks

HSV iki antijenik tipe sahiptir, her tip farklı antijenik aileye sahiptir. Her tipin farklı epidemiyolojik enfeksiyon modelleri vardır. Seroepidemiolojik çalışmalar HSV-1 antikor prevalansının HSV-2 antikor prevalansından daha yüksek olduğunu göstermiştir. HSV antikor taşıyan birçok insan asemptomatiktir. Enfeksiyon ağırlıklı olarak hücresel cevap ile ayarlanmaktadır. HSV'ye karşı yüksek düzeyde etkisizleştirici antikor varlığı virüsün hücreden hücreye geçişini yavaşlatamamaktadır. Virüs sinirler boyunca yayılabilir ve dulusal otonomik gangliyonların latant enfeksiyonlarına sebep olmaktadır. Latant enfeksiyon konakçı hücrede ölüme sebep olmamaktadır, konakçı genomu ile viral genomunun etkileşimi kısmen anlaşılmıştır. HSV'nin trigeminal gangliyondan tekrar aktivasyonu bulgu vermeden elenme ya da mukozal herpetik ülserasyon ile sonuçlanır. Serolojik değerlendirmesi, DNA PZR değerlendirmesi ve viral kültür tanı konulma zorluğu yaşanan hastalarda özellikle SSS enfeksiyonlarında yardımcıdır. Eş zamanlı PZR değerlendirmesi HSV-1, HSV-2 ve varisella zosterin klinik örneklerde saptanmasında geleneksel eşleştirilmiş PZR analizinden daha hızlı sonuçlanmaktadır.

Herpes simplex tip 1 farinks, cilt, ağız içi, vajina, göz ve beyin mukokutanöz yüzeysel enfeksiyonları ile ilişkilidir. Göz enfeksiyonları en sık korneal dentritik ya da stromal hastalık olarak açığa çıkmakta fakat akut retinal nekroz şeklinde de açığa çıkabilmektedir. (HSV enfeksiyonunun göz bulguları daha detaylı olarak TKBK Cilt 8, *Yüzey Hastalıkları ve Kornea*; ve Cilt 12 *Retina ve Vitreus'ta* tartışılmıştır) herpes ensefaliti %30 ölüm oranına sahiptir. Herpes Simpleks tip 2 cinsel yolla bulaşan, genital enfeksiyonlar, aseptik menenjitler ve doğumsal enfeksiyonlara ilişkili önemli bir hastalıktır. *Yeni doğan herpes enfeksiyonu* birçok sistemi tutar ve eğer tedavi edilmezse %80 oranında ölümcüldür.

Akut sistemik enfeksiyonların tedavisi için seçilen ilaç asiklovirdir. Sınırlı enfeksiyonlar ağız yoluyla alınan asiklovir ile tedavi edilebilir. Cilt ve mukokutenöz lezyonların asiklovir ile topikal tedavisi iyileşme zamanını kısaltmaktadır. Ağız yoluyla alınan asiklovir ağır seyreden ve tekrarlayıcı genital herpes için profilaktik olarak kullanılabilir. Uzun dönem baskılayıcı ağız yoluyla alınan asiklovir ayrıca herpes simpleks epitel ketatiti ve stroma ketatitinin tekrarlamasını azaltmaktadır.

İki yeni antiviral ajan famsiklovir ve valasiklovir herpes simpleks ve herpes zosterin tedavisinde kabul edildi. Asiklovirle kıyaslandığında bu ajanlar daha iyi biyouyumluluğa sahiptir ve daha yüksek kan düzeylerine ulaşır. HSV ayrıca vidarabine hassastır. Sidofovir, CMV enfeksiyonlarının tedavisi için kullanılan antiviral ajan, aynı zamanda asiklovire dirençli herpes simplekse karşı çok etkilidir.

Varisella-Zoster

Varisella-zoster virüsü, aynı zamanda *herpes zoster* olarak adlandırılan, herpes simplekse benzer tarzda enfeksiyona sebep olur. Birincil enfeksiyon sonrası virüs dorsal kök ganglionlarında uzun dönem sessiz kalır konakçının hücresel bağışıklık sistemi etkileşmesi tekrar aktive olmasını engeller. Birincil enfeksiyon genellikle çocukluk döneminde hafif kırgınlık halinin ve yaygın veziküler döküntünün eşlik ettiği suçiçeği şeklindedir. Tekrar aktive olması duyuşal sinir dağılımında ağrı, sonrasında 1 den 3'e kadar dermatom alanında tek taraflı veziküler döküntü şeklinde görülür. Aynı alanda 7 gün içinde yeni lezyonlar gelişebilir. Lezyonların iyileşmesi sonrası mekanizması tam olarak anlaşılamamış olan herpes sonrası nevralji gelişebilir. Herpes zoster tutulumu sonrası diğer nörolojik sendrom segmenter miyelit, Guillain Barré sendromu, Ramsey Hunt sendromudur. Herpes zosterin insidansı 60 yaşından yaşlı hastalarda 2-3 kat fazladır. Herpes sonrası nevralji 50 yaşından yaşlı hastaların yaklaşık %50'sinde herpes zoster enfeksiyonu sonrası oluşmaktadır. Herpes sonrası nevralji ağrısı ciddi düzeyde olabilir ve zayıf düşürebilir ve aylarca veya yıllarca bile sürebilir. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar tekrarlayan lezyonlar geliştirebilirler; bu tür hastalarda yaygın hastalık sıklığı bağışıklık sistemi sağlıklı kişilerin 10 katı kadar olabilir.

Yeni yapılan bir çalışma deri VZV enfeksiyonu olan bağışıklık sistemi sağlıklı erişkinlerin famsiklovir 750 mg günde bir defa, 500 mg günde iki defa ya da 250 mg günde 3 defa veya asiklovir 800 mg günde 5 defa ile tedavi sonuçları arasında bir fark olmadığını göstermiştir.

Bağışıklık sistemi baskılanmış veya organ tutulumu olanlarda akut enfeksiyonun tedavisi asiklovir, famsiklovir veya valasikloviri içerebilir. Dirençli VZV türleri ya da eş zamanlı HIV enfeksiyonu için yeni ilaçlar sorivudin, brivudin, fialuridin, fiasitabin, netivudin, lobuzavir, foskarnet ve sidofovir geliştirilmiştir. Zayıflatılmış canlı varisella aşısı (Varivax) birincil enfeksiyonun önlenmesi için uygundur ve ayrıca tekrarlayan VZV enfeksiyonlarını ve nöraljinin görülme sıklığını azalttığı görülmüştür. Bu aşı çocuklara, kronik hastalık veya lösemili hastalara ve bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavi alan hastalara önerilmektedir. Bazı hastalarda trisiklik antidepresanlar, karbamezapin, gabapentin ve topikal kapsaisin krem, herpes sonrası nöraljinin ağrısını azaltmaktadır. Dirençli vakalar için transkutanöz elektronik sinir uyarıcı ya da sinir blokları bazen kullanılabilir.

Johnson RW, Dworkin RH. Treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *BMJ*. 2003;326:748-750.

Ormrod D, Scott LJ, Perry CM. Valacyclovir: a review of its long-term utility in the management of genital herpes simplex virus and cytomegalovirus infections. *Drugs*. 2000;59:839-863.

Shafraan SD, Tyring SK, Ashton R, et al. Once, twice, or three times daily famciclovir compared with acyclovir for the oral treatment of herpes zoster in immunocompetent adults: a randomized, multicenter, double-blind clinical trial. *J Clin Virol*. 2004;29:248-253.

Weidmann M, Meyer-König U, Hufert FT. Rapid detection of herpes simplex virus and varicella-zoster virus infections by real-time PCR. *J Clin Microbiol*. 2003;41(4):1565-1568.

Wu JJ, Brentjens MH, Torres G, et al. Valacyclovir in the treatment of herpes simplex, herpes zoster, and other viral infections. *J Cutan Med Surg*. 2003;7:372-381.

Sitomegalovirüs

Sitomegalovirüs yaygın bir insan virüsüdür. Gelişmiş ülkelerde erişkinlerin %50'si sitomegalovirüs antikoru taşımaktadırlar ve sitomegalovirüs antikor oluşumu genellikle hayatın ilk 5 yılında olmaktadır. Virüs enfeksiyondan yıllar sonra vücuda yayılmış etkisizleştirici antikorlar varlığında bile tüm vücut sıvılarından izole edilebilmektedir. Enfeksiyon sonrası hücre öldürücü etkisi HSV'lerin etkisine benzerdir. Serolojik ve PZR testleri CMV enfeksiyonu tanısına yardımcı olabilmektedir.

Doğumsal CMV hastalığı %20 oranında işitme kaybı, akli iş görmezlik ve %0.1 oranında sarılık, hepatosplenomegali, kansızlık, mikrosefali, koryoretinit içeren ciddi morbiditenin bulunduğu klinik sendromdur. Erişkinlerdeki enfeksiyon heterofil negatif mononükleoz, pnömoni, hepatit ve Guillain-Barré sendromudur. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda CMV pnömonisi %90 oranında ölümcül seyretmektedir. AIDS'li hastalarda hastalığın gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi ve göze yayılımı sık görülür.

Akyuvarlardaki latant enfeksiyon transfüzyona bağlı hastalıklardan sayılmaktadır. CMV'nin kendini çoğaltması hücre bağımlı bağışıklık sistemini baskılar, azalmış akyuvar cevabı ve ağır fırsatçı enfeksiyonların gelişmesi ile sonuçlanır.

CMV bağlı retinit ve kolit damar içi, ağız ve vitre içi yollarla verilebilen nüklozit türevi gansiklovir ile başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir. Şu akıldan çıkarılmamalıdır ki; vitreus ve göziçi ilaç uygulamaları sadece CMV retinit için etkilidir ve kolit ya da diğer sistemik bulguları tedavi etmez. Damar içi foskarnet ve sidofovir CMV'ye bağlı retinit tedavisinde de etkili bulunmuştur. Bir çalışma 6 hafta aralıklarla verilen vitre içi sidofovir CMV retinit tedavisinde oldukça etkili olduğunu göstermiştir. Valgansiklovir iyi tolere edilebilen ağız yoluyla kullanılmayan ilaçtır ki retinit de içeren CMV enfeksiyonlarının tedavisinde oldukça etkili bulunmuştur.

Boeckh M, Huang M, Ferrenberg J, et al. Optimization of quantitative detection of cytomegalovirus DNA in plasma by real-time PCR. *J Clin Microbiol*. 2004;42:1142-1148.

Razonable RR, Paya CV. Valganciclovir for the prevention and treatment of cytomegalovirus disease in immunocompromised hosts. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2004;2:27-41.

Schleiss MR, McVoy MA. Overview of congenitally and perinatally acquired cytomegalovirus infections: recent advances in antiviral therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2004;2:389-403.

Segarra-Newnham M, Salazar MI. Valganciclovir: a new oral alternative for cytomegalovirus retinitis in human immunodeficiency virus-seropositive individuals. *Pharmacotherapy*. 2002;22:1124-1128.

Epstein Barr Virüs

Epstein Barr virüs (EBV) antikorları tüm erişkinlerin %90-95'inde bulunur. Çocukluk dönemi enfeksiyonları genellikle bulgu vermez, bulgu veren hastalık genç erişkinlerde olur. Enfeksiyöz mononükleoz semptomatik erişkinlerin çoğunda görülen klasik klinik hastalıktır. Siklosporin kullanan organ nakli alıcıları ve AIDS hastaları lenfoproliferatif hastalık geliştirebilirler. EBV epidemiyolojik olarak Burkitt lenfoma ve nazofarinks karsinomu ile ilişkilidir ve son zamanlarda EBV'ye bağlı hemofagositik lenfositosis (ENV-HLH), *EBV'ye bağlı hemofagositik sendrom* olarak da bilinir, sıklıkla çocuklarda ve genç erişkinlerde gelişir ve öldürücü olabilir. Yakın zamanda EBV'nin çocuk yaş grubunda akut böbrek yetmezliğine de sebep olduğu rapor edilmiştir. EBV'nin konakçı yelpazesi B lenfositler, nazofarenks epitel ve uterus epitel hücreleriyle sınırlıdır fakat latant enfeksiyon B hücreleriyle sınırlı gibi gözükmemektedir. Virüs hücrelerde genellikle öldürücü etki oluşturmamaktadır ve viral DNA hücre içinde dairesel, serbest bir şekilde kalır. EBV ile enfekte lenfoblastoid hücre serileri sınırsız sayıda invitro üretilmektedir. Mononükleer lenfositosis enfekte B hücrelerine karşı T hücrelerinin tepkimesinin sonucudur. Yüksek duyarlılığa sahip eş zamanlı PZR değerlendirmesi birincil EBV enfeksiyonunu ve enfeksiyöz mononükleozu saptamak için uygundur.

Akut hastalığın tedavisi EBV DNA polimeraz doku kültürlerinde viral çoğalmayı azaltan asiklovir ve gansiklovire hassas olmasına rağmen genellikle destek tedavisidir. EBV'ye karşı uygun aşı şu an yoktur fakat araştırmalar sitotoksik T hücre tabanlı aşı geliştirmeye doğru gitmektedir.

Bharadwaj M, Moss DJ. Epstein-Barr virus vaccine: a cytotoxic T-cell-based approach. *Expert Rev Vaccines*. 2002;1:467-476.

Imashuku S, Kuriyama K, Sakai R, et al. Treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (I-BV-HLH) in young adults: a report from the HLH study center. *Med Pediatr Oncol*. 2003;41:103-109.

Pitetti RD, Laus S, Wadowsky RM. Clinical evaluation of a quantitative real time polymerase chain reaction assay for diagnosis of primary Epstein-Barr virus infection in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:736-739.

Tsai JD, Lee HC, Lin CC, et al. Epstein-Barr virus-associated acute renal failure: diagnosis, treatment, and follow-up. *Pediatr Nephrol*. 2003;18(7):667-674.

İnfluenza

İnfluenza ve aşılamanın tartışması için Bölüm 13'e bakın.

Hepatitler

Hepatit A

Hepatit A genellikle ağız yoluyla bulaşır ve etken kontamine su kaynakları ve yıkanmamış ya da az pişmiş yiyeceklerden edinilebilir. Yüksek riskli hastalar (endemik alanlara seyahat edenler, askeri personel, madde bağımlıları, hastalık bulaşmış kişiyle temas halinde olan aile üyelerine, virüse maruz kalan laboratuvar çalışanları) hepatit A aşısı (Havrix) ile aşılanmalıdır. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki birçok erişkin hastalığı geçirmiştir ve ilk olarak antikor taraması yapılmalı, sonrasında antikor yoksa aşılamaya yapılmalıdır.

Hepatit B

Hepatit B ve aşılamanın tartışması için Bölüm 13'e bakın.

Hepatit C ve Hepatitin Diğer Türleri

Amerika Birleşik Devletleri'nde rapor edilen akut viral hepatit vakalarının yaklaşık %20-40 non-A, non-B tipi hepatittir, bu gruptaki vakaların büyük çoğunluğu hepatit C virüsüne bağlıdır. Dünya üzerindeki prevalansı yaklaşık %1'dir. Mevcut tahminlere göre Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 170.000 yeni HCV vakası gelişmektedir; bu vakaların %50-80'i kronik hepatit bulguları geliştirmektedir ve %20 vakada siroz gelişmektedir. Bildirilmiş hepatit C vakalarının sadece %6'sı kan nakline bağlıdır. Hepatit C'nin bulaşması için diğer tanımlanmış risk faktörleri parenteral ilaç kullanımı, hemodiyaliz, mesleksi olarak kanla temastır. Hepatit C'nin bulaşmasında cinsel ilişkinin rolü tam olarak açıklanmayı bekliyor olmasına rağmen, bu yol açıkça bulaşmanın en önemli yolu değildir. Tüm hepatit virüsleri içinde HCV bağışıklık sistemi baskılanmış konakçılarda dolyasız hepatosit sitotoksitesine sebep olur ve siroz, fulminan hepatit ve hepatoselüler karsinoma sebep olabilmesinden dolayı en fazla zararı verir. Şu an Amerika Birleşik Devletleri'nde karaciğer nakli için en sık endikasyon HCV enfeksiyonuna bağlı sirozdur.

Anti-HCV pozitif ve anti-HCV negatif serumlarda toplam HCV kore antijeni tespit etmek ve miktarını tanımlamak için yeni hassas enzim immünoessey geliştirildi. Ayrıca tek basamak PZR değerlendirmesi HVC RNA saptanmasında ve HCV genotipinin belirlenmesinde uygundur. Akut hepatit C enfeksiyonunun interferon- ile tedavisi akut enfeksiyonun kronik hepatiti C enfeksiyonuna dönüşme oranını azaltır. Kronik aktif hepatit C için güncel tedavi seçeneği peginterferon alfa-2a'ya da peginterferon alfa-2b ile antiviral ajan ribavirin kombinasyonudur. Bu kombinasyon ile hepatit C genotip 2 ve 3 için %80, genotip 1, siroz ya da önceki tedavilere cevap vermeyen vakalarda yaklaşık %50 tedaviye yanıt alınabilir. Amantadin gibi diğer antiviral ajanlar birleşim tedavisinde kullanıldıkları zaman bazı başarıları gösterilmiştir. Kronik kalıcı hepatit C'nin tedavisi genellikle destek tedavisidir fakat bazı çalışmalar peginterferon ile uzun süreli tedaviyi savunmaktadırlar. Şu an HCV'ye karşı geçerli bir aşı yoktur fakat araştırmacılar yakın bir gelecekte aşı geliştirileceği ümidini taşımaktadırlar.

Kronik delta hepatit kronik B hepatit üzerine gelişen hepatit delta virüs (hepatit D virüs) enfeksiyona bağlı kronik karaciğer hastalığının ciddi bir formudur. Hem interferon

alfa-2a hem de lamuvidine kronik hepatit D enfeksiyonu tedavisinde faydalı bulunmuşlardır.

Hepatit E virüsü küçük zarfsız RNA virusüdür, barsak yoluyla bulaşır ve birçok gelişmekte olan ülkelerde sporadik olduğu kadar endemik akut viral hepatite sebep olur. Daha önce kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda mevcut hastalığın üzerine gelişen olarak hepatit E sıklıkla hepatik ensefalopati ve böbrek yetmezliği ile komplike olan ciddi karaciğer yetmezliğine sebep olabilir. Bu hastalarda hepatit E yüksek ölüm ve morbiditeli uzamış bir seyire sahiptir.

Bu virüs gayta örneklerinde eş zamanlı nicel PZR kullanılarak saptanabilir.

Hepatit G virüsü HBV ya da HCV ile eşzamanlı enfeksiyona sebep olabilir fakat genellikle onların patojenitesini arttırmaz. GB-virüs C ve hepatit C virüs (GBV-C/HGV) bazı RNA flavivirüslerin varyantıdır ki lenfotrofik olduğu yeni bulunmuştur, kemik iliği ve dalakta birincil olarak çoğalırlar.

Kan nakliyle geçen virüs (TTV) non-A, G kan transfüzyon sonrası hepatitli hastaların küçük bir yüzdesini tanımlayan virüstdür. Bazı hastalarda bu virüs hepatit C ile eşzamanlı enfeksiyon ile hepatite sebep olabilir. TTV DNA yüksek riskli toplumda sıkı örnekğin hemofilili hastalar, hemodiyalize devam edenler ve damar içi ilaç bağımlıları, gibi. TTV'nin yakın zamanda, Epstein-Barr virüsü ile eşzamanlı enfeksiyonda olduğu gibi, tek başına Hodgkin hastalığının ve lenfoma vakalarının %30-%50'sinin beklenen nedeni olduğu gösterilmiştir.

Delwaide J. Postexposure management of hepatitis A, B or C: treatment, postexposure prophylaxis and recommendations. *Acta Gastroenterol Belg.* 2003;66:250-254.

Farci P, Roskams T, Chessa L, et al. Long-term benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis. *Gastroenterology.* 2004;126:1740-1749.

Fried MW, Hadziyannis SJ. Treatment of chronic hepatitis C infection with peginterferons plus ribavirin. *Semin Liver Dis.* 2004;24 suppl 2:47-54.

Garbuglia AR, Iezzi T, Capobianchi MR, et al. Detection of TT virus in lymph node biopsies of B-cell lymphoma and Hodgkin's disease, and its association with EBV infection. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2003;16:109-118.

Mackiewicz V, Dussaix E, Le Petitcorps MF, et al. Detection of hepatitis A virus RNA in saliva. *J Clin Microbiol.* 2004;42:4329-4331.

Orru G, Masia G, Orru G, et al. Detection and quantitation of hepatitis E virus in human feces by real-time quantitative PCR. *J Virol Methods.* 2004;118:77-82.

Santantonio T. Treatment of acute hepatitis C. *Curr Pharm Des.* 2004;10:2077-2080.

Tang YW, Li H, Roberto A, et al. Detection of hepatitis C virus by a user-developed reverse transcriptase-PCR and use of amplification products for subsequent genotyping. *J Clin Virol.* 2004;31:148-152.

Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA.* 2000;284:450-456.

Valcavi P, Medici MC, Casula F, et al. Evaluation of a total hepatitis C virus (HCV) core antigen assay for the detection of antigenaemia in anti-HCV positive individuals. *J Med Virol.* 2004;73:397-403.

Vrolijk JM, de Knecht RJ, Veldt BJ, et al. The treatment of hepatitis C: history, presence and future. *Neth J Med.* 2004;62:76-82.

Wang L, Zhuang H. Hepatitis E: an overview and recent advances in vaccine research. *World J Gastroenterol.* 2004;10:2157-2162.

İnsan Papillomavirüsü

İnsan (Human) papillomavirüs (HPV) enfeksiyonu kondilomata (genital vartlar), servikal intraepitelyal neoplazi, servikal kanser (servikal kanserlerin %95'i HPV DNA içerir), konjonktiva intraepitelal neoplazisi ve bazı baş ve boyun skuamöz hücreli karsinom vakaları ile yüksek birliktelik ve yakın ilişki gösterir. Güncel çalışmalar HPV'nin bazı akciğer adenokarsinomlarında muhtemel etyolojik role sahip olduklarını varsaymaktadır. Tüm insanların %50'sinden fazlası yaşamları süresince ya rahimiçi ya da cinsel yolla bulaşan enfeksiyon yoluyla HPV ile enfekte olmuşlardır. HPV PZR analiz teknikleriyle saptanabilir ve HPV için yüksek riskli kadınlar Papanicolaou testi zamanında HPV testi yaptırmalıdır. HPV enfeksiyonundan ve onun sekellerinden korunmak için aşılar yakın zamanda kullanıma girmiştir. HPV'nin servikal kanser ile ilişkisi 13. Bölümde tartışılmıştır.

Chen YC, Chen JH, Richard K, et al. Lung adenocarcinoma and human papillomavirus infection. *Cancer*. 2004;101:1428-1436.

Gillison ML. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. *Semin Oncol*. 2004;31:744-754.

Jansen KU, Shaw AR. Human papillomavirus vaccines and prevention of cervical cancer. *Annu Rev Med*. 2004;55:319-331.

Akut Ağır Respiratuar Sendrom

Akut ağır respiratuar sendrom (SARS) son zamanlarda ortaya çıkan önemli derecede morbidite ve ölümün eşlik ettiği hızlı bir şekilde bulaşan enfeksiyöz hastalıktır. 114 günlük bir epidemi 2002'nin sonu ve 2003'ün başlangıcında 5 kıtada 29 ülkeyi kapladı ve bildirilmiş 8422 insanı etkiledi, 916 ölüme sebep oldu (vaka ölüm oranı %11). Tüm dünyada, özellikle Asya'da, seyahat ve ticaret üzerine yan etkileri çok büyük olmuştur.

SARS Kasım 2002'de Çin'in Guangdong Eyaletinde başladı. Salgının ilk zamanlarında enfeksiyon aile içi ve sağlık kuruluşlarında temasla bulaştı. Hong Kong'daki yerleşim alanlarındaki 300'den fazla yerlinin etkilendiği salgından kontamine atıklar sorumlu bulundu. Enfeksiyon hızlıca uçak seyahatleri ile diğer ülkelere sıçradı. Çin, Hong Kong ve Singapur tüm vakaların %87'si ve ölümlerin %84'üne sahipti. Ortalama kuluçka süresi 6.4 gün idi ve bulguların başlaması ile hastaneye yatış arasındaki süre 3 - 5 gün arasındaydı. Kuluçka süresi bulgu vermeyen hava yolu yolcularının tüm dünyaya hastalığı yaymasına fırsat verdi. Her vaka tarafından hastalık bulaştırılan kişi sayısı 2.7 hesaplandı. Kaynağını büyük olasılıkla insan ve vahşi hayvan temasından alan yeni bir koronavirüs (CoV) SARS'ın etkeni olarak belirlendi ve SARS'ın genomu Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlanan SARS hakkında dünya çapında rapor sonrası aylar içinde çözümlendi. Sıkı karantina uygulaması SARS'ın ilk salgınını başarılı bir şekilde sonlandırdı.

SARS'ın birincil klinik bulguları kesintisiz ateş, titreme, kas ağrısı, halsizlik, kuru öksürük, bas ağrısı ve solunum zorluğudur. Daha az görülen bulgular balgam çıkarma, boğaz ağrısı, burun tıkanıklığı, bas dönmesi, bulantı, kusma ve ishaldir. SARS'ın ilerleme hızında ve hastalığın şiddetinde geniş bir yelpaze vardır ve viral çoğalmanın evresi, enflamatuar pnömoni ve kalıcı akciğer fibrozu klinik olarak belirsizdir. İkincil enfeksiyon uzun

sure hastanede kalan ve mekanik solunum cihazı uygulanan hastalarda sık görülen bir komplikasyondur.

Yaşlı hastalar halsizlik, iştahsızlık, düşme ve deliryum ile sıklıkla tipik ateş yanıtı olmadan başvurabilirler. Klinik hastalık, hastaların büyük bir çoğunluğunda hastalığın ikinci haftasının sonuna doğru solunum zorluğunda hızlı gerileme yaşamasına rağmen birçok solunum yolu enfeksiyonuna benzer.

Dünya genelinde en fazla etkilenen bölgelerde vaka ölüm oranı %11'dir (%7- 27). İleri yaş ve eşlik eden başka hastalıkların varlığını içeren birçok kötü prognostik etken tanımlanmıştır. Çocuklardan bildirilen ölüm vakası yoktur ve çocuk hastalarda sonuçlar iyi gözükmemektedir.

Ortak laboratuvar özellikleri CD4 ve CD8 lenfositlerin azalmasıyla beraber lenfopeni, trombositopeni, aktive olmuş parsiyel tromboplastin zamanı uzaması ve alanin transaminaz, laktat dehidrogenaz ve kreatinin kinaz seviyesinde uzamadır. Özgül olmayan klinik ve laboratuvar bulguları, karakteristik radyolojik bulgularla beraber ve geniş spektrumlu antibiyotige yanıtın olmamasının uyumlu birlikteliği SARS ihtimalini düşündürmelidir.

Eş zamanlı PZR analizi ile serum viral RNA seviyesinin ölçülmesi hastalığın ilk haftasında SARS vakaların %80'ini belirler, fakat belirleme oranı 7. gün ve 14. günde %75 ve %42'ye düşer. Hastalığın 14. gününde idrar, nazofarinksten elde edilen sıvı, dışkı örneklerinin duyarlılığı sırasıyla %42, %68 ve %97 olarak bildirilmiştir. Fakat SARS'ın doğrulanması için pozitif serolojide %90 üzerinde bir orana ulaşmak 28 güne kadar uzayabilir.

SARS'ın ilaçla tedavisi tartışmalıdır ve sıklıkla vakalara dayanmaktadır. SARS şüpheli birçok hastaların çoğu SARS antiviral tedaviye geçmeden önce geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi edilmelidirler. Şu an etkisiz olduğu düşünülmektedir. Fakat SARS'ın tedavisi için Hong Kong'da ribavirin yaygın olarak kullanıldı. Retrospektif bilgiler proteaz inhibitörü kombinasyonu olan Kaletra (ritonavir ve lopinavir) kullanımının ölümü azaltabileceği ve klinik sonuçları iyileştirebileceğini düşündürmektedir.

Vakalara dayalı tecrübeler kortikosteroid kullanımını enazından devamlı klinik değişkenlik ya da kötüleşme ve yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinde ilerleyici radyolojik kötüleşme gösteren "kritik SARS" hastaları alt grubunda desteklemektedir. Muhtemel 72 SARS hastasının bir geriye dönük çalışması göstermiştir ki pulse metilprednizolon alan hastalar azalmış oksijen ihtiyacına, daha iyi radyolojik sonuca ve daha az olasılıkla kurtarıcı pulse steroid tedavi ihtiyacına sahiptirler.

Ağızdan alınan kortikosteroidlerin daha az dozları, SARS için başlangıç tedavisi olarak, daha iyi klinik sonuçlara sahiptir. Diğer ilaç tedavileri, örneğin destekleyici serum ve plazmaferes, kritik derecede olan SARS'lı hastalarda denenmektedir.

Chan KS, Zheng JP, Mok YW, et al. SARS: prognosis, outcome and sequelae. *Respirology*. 2003;8 suppl:S36-40.

Chan-Yeung M, Yu RH. SARS: epidemiology. *Respirology*. 2003;8 suppl:S9-14.

Cheng VC, Tang BS, Wu AK, et al. Medical treatment of viral pneumonia including SARS in immunocompetent adult. *J Infect*. 2004;49:262-273.

Hui DS, Chan MC, Wu AK, et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS): epidemiology and clinical features. *Postgrad MedJ*. 2004;80:373-381.

- Hui DS, Wong PC, Wang C. SARS: clinical features and diagnosis. *Respirology*. 2003;8 suppl:S20-24.
- Lam WK, Zhong NS, Tan WC. Overview on SARS in Asia and the world. *Respirology*. 2003;8 suppl:S2-5.
- Lau YL. SARS: future research and vaccine. *Paediatr Respir Rev*. 2004;5:300-303.
- Leung CW, Chiu WK. Clinical picture, diagnosis, treatment and outcome of severe acute respiratory syndrome (SARS) in children. *Paediatr Respir Rev*. 2004;5:275-288.
- Nicholls J, Dong XP, Jiang G, et al. SARS: clinical virology and pathogenesis. *Respirology*. 2003;8 suppl:S6-8.
- Stadler K, Massignani V, Eickmann M, et al. SARS—beginning to understand a new virus. *Nat Rev Microbial*. 2003;1:209-218.
- Tsang K, Zhong NS. SARS: pharmacotherapy. *Respirology* 2003;8 suppl:S25-30.
- Vijayanand P, Wilkins E, Woodhead M. Severe acute respiratory syndrome (SARS): a review. *Clin Med*. 2004;4:152-160.
- Zhong NS, Wong GW. Epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS): adults and children. *Paediatr Respir Rev*. 2004;5:270-274.

Hantavirüs, Ebola virüs ve Batı Nil virüsünü içeren diğer viral enfeksiyonlar hastalıkları son yıllarda ağırlıklı olarak medyada tıbbi literatürde olduğu gibi ön plana çıkarılmıştır. Hanta virüs yüksek düzeyde virülan, kemiriciler özellikle beyaz ayaklı kuzey Amerika fareleri tarafından taşınan bir solunum sistemi patojenidir. Sonuçta oluşan hantavirüs akciğer sendromu akciğer ödemi, solunum yetmezliği ve şok ile açığa çıkmaktadır. Şu ana kadar herhangi bir özgül tedavisi olmamakla beraber, bu durum %40-%50 ölüm oranıyla ilişkilidir. Amerika Birleşik Devletleri'nin güney batısında kızılderi kökenli Amerikalılar arasında bir salgın 1993 yılında rapor edildi ve bundan sonra virüs tüm batı eyaletlerinde ve çoğu doğu eyaletlerinde izole edildi.

Ebola virüsü bazı Afrika bölgelerinde endemiktir, sıklıkla solunum sistemini tutan ve çok yüksek düzeyde ölümcül olan Ebola kanamalı ateşine sebep olur. Sağlık çalışanları bu hastalık bulaşmış hastaları taşıırken yüksek hasta olma riskini taşımaktadırlar. Bir hafta kuluçka süresi sonrası hastalığı kapalı kişide halsizlik, kırgınlık, baş ağrısı, sırt ağrısı, kusma ve ishal gelişir. Sonraki 1 hafta içinde tüm vücudu kaplayan kanamalı papüller döküntü ortaya çıkar. Kanama genellikle gastrointestinal sisteminden olmaktadır ve hastada hem ağızdan hem de rektumdan kan gelmesiyle sonuçlanmaktadır. Ölüm %90'lara varan oranda yüksektir ve genellikle septik şoka bağlıdır.

Batı Nil virüsü, Japon ensefalit virüsüne benzer, bir flavivirüstür ve taşıyıcı sivrisinek tarafından bulaştırılır. Bu virüs ilk olarak 1937 yılında keşfedildi ve 1999'dan beri Amerika Birleşik Devletleri'nin birçok bölgesinde yaz aylarında enfeksiyonun görülme sıklığı artmaktadır. Temmuz 2004 itibarıyla enfeksiyon 46 eyalete sıçramıştı. Hastalık nezle benzeri bir sendromdan menenjit ya da ensefalite kadar değişiklik gösterebilir. Göz bulguları çokodaklı koroidit, vitrit, intraretinal kanamalar, iritis, optik nörit, retinal arter dal tıkanıklığı ve koryoretinal skardır.

- Bakri SJ, Kaiser PK. Ocular manifestations of West Nile virus. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004;15:537-540.
- Clement JP. Hantavirus. *Antiviral Res*. 2003;57:121-127.
- Feldmann H, Jones S, Klenk LID, et al. Ebola virus: from discovery to vaccine. *Nat Rev Immunol*. 2003;3:677-685.

Sampathkumar P. West Nile virus: epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and prevention. *Mayo Clin Proc.* 2003 78:1137-1143.

Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu

1980'lerde AIDS büyük bir halk sağlığı sorunu olarak ortaya çıkmıştır. AIDS ilk olarak 1981'de eşcinsel erkeklerde ve intravenöz ilaç bağımlılarında *Pnömosistis Karinii* Pnömonisi (PCP) ve Kaposi sarkomunun gözlenmesi ile tanımlanmıştır. O zamandan beri vaka sayısı katlanarak artmıştır. 1983'de AIDS'in bir retrovirüs olan HIV (human immunodeficiency virus-insan immün yetmezlik virüsü) nedeni ile oluştuğu bulunmuştur. Daha sonra HIV'in asemptomatik taşıyıcı durumundan AIDS ilişkili kompleks (ARC-AIDS related complex) ve AIDS hastalığını da içeren bir hastalık yelpazesine yol açtığı belli olmuştur.

2003 sonunda Amerika Birleşik Devletleri'nde CDC'ye 929.985 tahmini AIDS vakası bildirilmiştir. Toplam erişkin ve ergen AIDS vaka sayısı 920.566 olup, bu vakaların 749.887'si erkek 170.679'u kadındır, 9.419 vakanın ise 13 yaşın altındaki çocuk olduğu tahmin edilmektedir. AIDS olduğu bildirilip ölen kişilerin toplam sayısı 524.060'tır. Bugün 850.000-950.000 civarında Amerikalının HIV ile enfekte olduğu ve bu insanların %25'inden fazlasının enfekte olduğundan habersiz olduğu tahmin edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 40.000'den fazla yeni HIV enfeksiyonu vakası meydana gelmektedir. Bu yeni vakaların %70'e yakını erkek ve yarısı da 25 yaşından gençtir. Olumlu bir gelişme olarak, son yıllarda gelişen antiretroviral tedavi sayesinde 1995'ten beri Amerika Birleşik Devletleri'nde AIDS vakalarında azalma ve AIDS nedeni ile ölümlerde belirgin bir düşüş olmuştur. Dahası, AIDS artık ABD'deki genç erişkinlerin başta gelen ölüm nedeni değildir.

Dünya genelinde AIDS, kalabalık, fakir nüfusun olduğu Sahra Çölünün güneyindeki Afrika Ülkelerinde ve Asya topluluklarında yıkıcı bir etki göstermeye devam etmektedir. Birleşmiş Milletler'in ortak HIV/AIDS Programına göre 2003 yılının sonunda 37,8 milyon kişinin HIV/AIDS ile birlikte yaşayacağı tahmin edilmektedir. Enfekte olanların yaklaşık üçte ikisi Sahra Çölünün güneyindeki Afrika Ülkelerinde ve %20'si Asya ve Pasifik'te yaşamaktadır. Bunların 2,1 milyonu 15 yaş altındaki çocuklardır. Salgın başladığından beri 12 milyonu kadın ve 5,5 milyonu 15 yaşın altındaki çocuk olmak üzere, 28 milyon kişinin öldüğü tahmin edilmektedir. Sadece 2003 yılında AIDS tahminen 490.000'i 15 yaşından küçük olan 2,9 milyon kişinin ölümüne neden olmuştur. Kadınlar HIV'dan gitgide daha fazla etkilenmektedir: Dünya genelindeki tahmini 37,8 milyon HIV veya AIDS'li erişkinin 19,2 milyonu yani yaklaşık %50'si kadındır. HIV'lı insanların ezici bir çoğunluğu, dünya toplamının yaklaşık %95'i, gelişmekte olan ülkelerdedir. Dünya genelinde her gün 16.000 yeni enfeksiyonun gerçekleştiği tahmin edilmektedir. Enfeksiyonların %50'sinden fazlası 15-25 yaş arası genç erişkinlerde gözlenmektedir. Dünyada HIV'la enfekte olanların sadece %10'u bunun farkındadır. 13 milyondan fazla çocuk, ebeveynlerinden birinin ya da her ikisinin HIV ile enfekte olması nedeni ile öksüz/yetim kalmıştır.

Etyoloji ve Patogenez

AIDS, geçmişte insan T-hücre lenfotropik virüsü tip III(HTLV-III), lenfadenopati ile ilgili virüs, ve AIDS ilişkili virüs olarak bilinen, HIV (HIV-1) ile enfeksiyonu nedeniyle oluşur.

Bugüne kadar HIV-1 grup M'in bilinen 9 serotipi ve HIV-1 grup O ve N'nin birer serotipi mevcuttur. ABD'de, HIV grup M, serotip B HIV'in en sık rastlanan formudur. Diğer bir insan T-hücre lenfotropik virüsü, HIV-2, Batı Afrikalılardan izole edilmiştir ve bu virüs de AIDS ile ilişkilidir. HIV-2 Simian immün yetmezlik virüsü ile yakından ilişkilidir.

HIV *retrovirüsler* olarak bilinen bir ailenin üyesidir. Bir retrovirüs genetik bilgisini RNA içinde kodlar ve genomunu DNA'ya kopyalamak için *revers transkriptaz* adlı eşsiz bir viral enzimi kullanır. Bu retrovirus ailesinin diğer üyeleri, erişkin T-hücreli lösemi ve omurilik atrofi ile beraber kronik progresif miyelopatiye neden olabilen insan T-hücre lenfotropik retrovirüs tip I'dir. HTLV-II, tüylü hücreli lösemi ile ilişkilidir.

HIV daha çok T hücrelerini, özellikle de yardımcı T lenfositleri (CD4⁺), enfekte eder. İn vitro koşullarda virüs, başka hücreleri de hedefleyebilmesine rağmen, olgun T- hücrelerini enfekte eder. CD4 bu alt kümenin fenotipik belirleyicisidir ve OKT4 ve Leu 3'e karşı monoklonal antikorlar ile tanımlanabilir.

AIDS'te bağışıklık yetmezliğinin belirleyicisi, CD4⁺ yardımcı/indükleyici olan T-lenfositin tükenmesidir. HIV, seçici olarak bu lenfositleri, makrofajlarla beraber enfekte eder; HIV'in çoğalması ile yardımcı T hücresi öldürülür. Yardımcı T lenfositin bağışıklık yanıtındaki merkezi görevinden dolayı bu alt kümenin kaybı, AIDS kaynaklı hayatî fırsatçı enfeksiyonlara sebep olan, ciddi bir immün yetmezliğe neden olur. CD4⁺ yardımcı T hücrelerinin seçici kaybı karakteristik olarak ters dönmüş CD4⁺/CD8⁺ oranına (T4/T8 olarak da bilinir) neden olur. HIV enfeksiyonu başlangıcı ile bu bağışıklık anormalliklerin gelişmesi arasında yıllar geçebilir.

Hücrel bağışıklık yetmezliğine ek olarak, AIDS'li hastalarda B-hücre fonksiyonunda bozukluklar da olabilir. Bu hastalar, poliklonal B- hücre aktivasyonları, hipergamaglobülinemileri ve dolaşımda immün kompleksleri olmasına rağmen, yeni ortaya çıkan T-hücreye bağlı B-hücre problemlerine karşı antikor yanıtı veremezler. Bu B-hücre hiperfonksiyonu HIV enfeksiyonunun doğrudan bir sonucu olabilir: çalışmalar in vitro koşullarda B hücrelerine HIV eklenerek poliklonal aktivasyonun başlatılabildiğini göstermiştir.

HIV'ın AIDS'li hastaların beynini enfekte ettiği de gösterilmiştir. Beynin HIV enfeksiyonunun HIV ensefalopati sendromuna sebep olduğu düşünülmektedir. Beyindeki HIV ile enfekte olan hücreler çoğunlukla makrofajlar olarak tanımlanmıştır.

Klinik Sendromlar

AIDS'in klinik sendromları, tekrarlayan ciddi fırsatçı enfeksiyonları veya nadir görülen tümörleri içerir. 1982'de CDC, AIDS'in orijinal vaka tanımını "en azından orta seviyede hücrel bağışıklık yetersizliği (60 yaşından genç bir hastada Kaposi sarkomu, PCP ya da başka fırsatçı enfeksiyonlar) gösteren hastalığın güvenli bir şekilde teşhis edilmiş olması ve altta yatan bağışıklık yetmezliği veya diğer direnç seviyelerinin kaybını açıklayacak diğer bilinen sebeplerin (immünosüpresif tedavi, lenforetikuler malignansi) olmaması" şeklinde yayınlamıştır. Bu sürveyans vaka tanımı, yeni veri elde edildikçe CDC tarafından değiştirilmiştir. HIV ilişkili primer ensefalopati ve HIV ilişkili nefropati de HIV ile enfekte hastalarda sıklıkla görülmektedir. Bir glomerüloskleroz olan HIV ilişkili nefropati, HIV hastalarındaki kronik böbrek yetmezliğinin en sık ve siyahlarda neredeyse tek sebebidir.

Artık bilinmektedir ki bu rahatsızlık, böbrek hücrelerinin HIV ile dolaysız enfeksiyonundan kaynaklanmaktadır.

Bugün AIDS tanısı, bir hasta aşağıdaki listedeki belirtilen gösterge hastalıklardan bir ya da daha fazlası ile başvurduğunda konulmaktadır. Bu hastalıklar, CDC'nin güncel AIDS sürveyans vaka tanımının içindedir ve altta yatan hücrel bağışıklık yetmezliği göstermektedir; PCP veya Kaposi sarkomu ile ortaya çıkmaları yaygındır.

- bronşların, trakeanın ya da akciğerin kandidiazı
- özofageal kandidiaz
- invazif servikal kanser
- yaygın ya da ekstrapulmoner kandidiaz
- ekstrapulmoner kriptokokoz
- kronik barsak kriptosporidioz (1 aydan uzun süreli)
- sitomegalovirüs hastalığı (karaciğer, dalak veya lenf düğümlerinden başka bölgelerde)
- herpes simpleks: kronik ülser(ler) (1 aydan uzun süreli); veya bronşit, pnömoni, özofajit
- yaygın veya ekstrapulmoner histoplazmoz
- HIV ensefalopatisi
- kronik barsak izosporiyazı (1 aydan uzun süreli)
- Kaposi sarkomu
- Burkitt lenfoma (veya eşdeğeri)
- immünoblastik lenfoma (veya eşdeğeri)
- primer beyin lenfoması
- yaygın veya ekstrapulmoner *Mikobakterium avium* kompleksi veya *M kansasii*
- herhangi bir bölgede (pulmoner veya ekstrapulmoner) *M tüberkülozis*
- PCP
- tekrarlayan pnömoni
- progresif multifokal lökoensefalopati
- tekrarlayan *Salmonella* sepsismisi
- beynin toksoplazmozu
- HIV'e bağlı erime sendromu

AIDS HIV enfeksiyonu yelpazesinin en ağır ucunu oluşturur. HIV ile akut enfeksiyon çoğunlukla geçici mononükleoz benzeri sendrom olarak ortaya çıkar. Bu sendrom çoğunlukla *primer HIV enfeksiyonu* veya *retroviral sendrom* olarak isimlendirilir ve tipik belirtileri ateş, halsizlik, kilo kaybı, miyalji, baş ağrısı, farenjit ve bulantıdır. Primer HIV enfeksiyonu tanısı aynı gün içinde yapılan plazma HIV RNA testinin pozitif ve Western blot değerlendirmesinin negatif sonuçlanması ile konulur. Serokonversiyonu doğrulamak için, hastalar belirtilerin düzelmesinden 2- 3 hafta sonra HIV antikor testini tekrar yaptırmalıdır.

Daha sonra hastalar uzamış asemptomatik taşıyıcı durumuna girebilir (ABD'de HIV ile enfekte olan hastaların büyük kısmı bu durumdadır). Ayrıca yardımcı T hücresinde tükenme ve HIV enfeksiyonu ile ilişkili olan inatçı yaygın lenfadenopati sendromu da mevcuttur. Diğer belirti ve bulgularla birlikte lenfadenopati çoğunlukla *lenfadenopati sendromu*

veya ARC olarak adlandırılır. ARC'li hastalardaki yapısal sendromlar ateş, kilo kaybı, kronik ishal, ağızda pamukçuk ve lenfadenopatidir. Bu hastalardaki immünolojik kusurlar AIDS'li hastalardakiler ile aynı olmasına rağmen, ARC'li hastalarda AIDS'i gösteren fırsatçı enfeksiyonlar veya nadir tümörler gelişmemiştir. CDC, HIV enfeksiyonunu Tablo 1-7'de özetlediği biçimde 3 gruba ayırmıştır. Gölgeleşmiş kutular günümüzde AIDS olarak bilinen klinik koşulları örneklemektedir.

Seroepidemioloji

HIV ile enfekte kişilerde HIV'a karşı antikorlar saptanabilir. Bu tarz taramalar günümüzde, hepsi tamamen bozulmuş HIV antijenlerini kullanan ELİSA temelli, ticari kitler ile yapılabilir. HIV antikorlarına karşı ELİSA testi duyarlı (%99) ve özgüldür (%99). Ancak, özellikle HIV enfeksiyonundan sonraki ilk birkaç haftada, yanlış negatif sonuçlar olabilir. Yanlış pozitif ELİSA sonuçlarına rastlamak da mümkündür; bu nedenle bir hastaya HIV'a karşı antikorlarının olduğu söylenmeden önce, ELİSA testi ile iki kez pozitif sonuç alınmalı ve bu sonuçlar Western blot analizi veya immünoflöresan çalışması ile doğrulanmalıdır. HIV'a karşı antikorları olan hastalar HIV için enfeksiyöz olarak kabul edilmelidir. Halihazırda HIV p24 antijen testi veya HIV-1 RNA analizi yapılabilmektedir. Bu testler anti-HIV antikor testlerinden daha erken sürede pozitif sonuç vermektedir.

Yüksek riskli toplumlarda yürütülen seroepidemiolojik çalışmalar, 1979'dan önce neredeyse sıfır iken 1988'de %70 kadar yüksek olan HIV enfeksiyonu prevalansındaki artışı göstermektedir. HIV enfeksiyonu artış hızı 1990'larda ABD'de yavaşlamış ancak Afrika ve diğer gelişmekte olan bölgelerde hızlanmıştır. Geçmişte HIV ile enfekte olan hastaların %100'ü sonunda AIDS olurdu, ancak pek çok hastanın HAART'a cevap vermesi nedeni ile bu yüzde gitgide düşmekte ve bunun sonucunda da fırsatçı enfeksiyonlarda azalma olmaktadır. Günümüzde HIV enfeksiyonuna yakalanma ve AIDS gelişimi arasındaki ortalama inkübasyon süresinin 10 yıldan uzun olduğu tahmin edilmektedir.

Bulaşma Yolları

HIV enfeksiyonunun bulaşma yolları

- cinsel temas
- intravenöz ilaç kullanımı
- transfüzyon
- enfekte anneden çocuğuna perinatal geçiştir.

Gündelik temas ile bulaşmanın olduğu bildirilen vaka yoktur. Üstelik her ne kadar HIV enfeksiyonu kan veya kan ürünlerinin nakli ile bulaşabilirse de, kazara iğne batması sonucu bulaşma riski oldukça düşüktür (<0,5%). AIDS'li hastalarla cinsel teması olmayan ev halkında yapılan çalışmalar göstermiştir ki bu kişilerin HIV ile enfekte olma riski çok az ya da muhtemelen hiç yoktur.

AIDS salgınının başlangıcında, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki vakaların neredeyse tamamı eşcinsel erkeklerle sınırlanmıştı, ancak bu oran, intravenöz ilaç kullanıcılarından ve heteroseksüel temas ile enfekte olan hastalardan oluşan vaka sayılarındaki artışa bağlı olarak sürekli düşmektedir. Dahası, Afrika'da erkek/kadın oranı 1:1'dir ve epidemiyolojik çalışmalar hastalığın çoğunlukla heteroseksüel aktivite, kan nakli ve sterilize edilme-

Tablo 1-7 Ergenler ve Erişkinler için HIV Enfeksiyonu ve Genişletilmiş AIDS Takip Vaka Tanımı için Yeniden Gözden Geçirilmiş Sınıflama Sistemi*

	Klinik Sınıflar		
	A	B	C
CD4+ HÜCRE SINIFLARI	Semptomsuz, veya İYL†	Semptomlu, A veya C koşulu olmaksızın	AIDS göstergesi olan koşullar
1. $\geq 500/\text{mm}^3$	A1	B1	C1
2. $200-499/\text{mm}^3$	A2	B2	C2
3. $<200/\text{mm}^3$	A3	B3	C3

* Gölgelemiş hücreler AIDS süreyans tanımının genişlemesini örnekler. AIDS göstergesi olan koşullara sahip olan kişiler (sınıf C) halen her eyalette ve ABD topraklarındaki sağlık şubelerine bildirilebilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, C sınıfı klinik koşullara (C1, C2 ve C3 sınıfları) sahip kişilere ek olarak CD4+ lenfosit sayımı $200/\text{mm}^3$ 'ün altında olan kişiler (A3 veya B3 sınıfları) de AIDS vakası olarak bildirilebilir.

† İYL = inatçı yaygın lenfadenopati. A klinik sınıfı akut (primer) HIV enfeksiyonunu içerir.

miş iğneler ile parenteral temas ve anneden yenidoğana perinatal maruziyet ile bulaştığını öne sürmektedir.

Prognoz ve Tedavi

AIDS halen tedavi edilemeyen ve sonunda ölümcül olan bir hastalık olarak dikkate alınmaktadır. Yine de, antiviral tedavideki kayda değer gelişmeler nedeni ile, enfekte hastalar önceki yıllarda enfekte olan hastalara göre daha uzun süre yaşamakta ve daha yüksek yaşam kalitesine sahip olmaktadır. Bu nedenle, günümüzde AIDS ölümcül bir hastalık olmaktan daha çok kronik hastalık olarak muamele görmektedir. AIDS'li hastalarda azalmış sağkalım ile en fazla ilişkili olan risk faktörleri düşük CD4 seviyesi, tanıdan itibaren geçen sürenin uzunluğu, düşük serum albümin seviyesi ($<0.30 \text{ g/L}$), daha önceki fırsatçı enfeksiyonlar, yüksek viral yük ve yeni "klinik ilerleme" olaylarıdır. CD4 sayısı, fırsatçı enfeksiyon riskinin iyi bir göstergesidir. Plazma HIV RNA seviyeleri ise hastalığın ilerlemesinin daha da iyi göstergesidir, tedaviye yanıtı değerlendirmede de en iyi ve tek göstergedir.

Günümüzde insanlarda, çoğu zaman immünolojik olarak istikrarlı bir dönemin ardından, HIV-1'in ikinci bir suşu veya alt tipi ile süperenfeksiyon gerçekleştiği saptanmıştır. Bir hücrenin 2 veya daha fazla HIV alt tipi tarafından enfekte olması nedeni ile viral DNA sayısında artışın saptanması, süperenfeksiyonun daha önce düşünüldüğünden çok daha sık olduğunu düşündürmektedir. İkinci virüs (başka bir alt tipten ya da primer virüsle aynı alt tipten olabilir) başlangıç enfeksiyonundan bir süre sonra hücreleri süperenfekte edebilir ve bu durum hızlı viral artış ve bağışıklıkta çöküşe neden olur. Belirli bir HIV alt tipi ile primer enfeksiyon farklı alt tip ya da aynı alt tiplerle süperenfeksiyona karşı bağışıklık savunmasının yetersiz kalmasına neden oluyor gibi görünmektedir.

Yeni tanı bir HIV vakasında önerilen laboratuvar çalışmaları çoğunlukla hücre alttıple-rini içeren tam kan sayımı, CD4 sayısı, HIV viral yük testi (RNA düzeyi), elektrolitler, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, idrar tahlili, PPD (tüberküloz testi), anjri paneli ve sfiliz, hepatit B virüsü, HCV, toksoplazma, CMV ve VZV için serolojik testlerini içerir. Ba-

yan hastalar, HIV ile enfekte hastalarda yüksek olan invaziv servikal kanser riski nedeni ile, mutlaka Papanicolau testi yaptırmalıdır. HIV pozitif hastalarda önerilen aşılar difteri/tetanoz (5 yılda bir), inaktif polio, kızamık, *pnömokok* (5 yılda bir), hepatit B virüsü, hepatit A virüsü (özellikle hasta HCV pozitif ise) ve influenza virüsü (yılda bir) aşısıdır. *H influenza* Tip B aşısı isteğe bağlıdır.

1986 yılında, timidinin sentetik analogu olan, *zidovudin* adlı ilaç (azidotimidin, AZT ya da Retrovir olarak da bilinir) AIDS tedavisinde kullanılabilir hale gelmiştir. Zidovudine HIV'in DNA polimerazı (revers transkriptaz) ile DNA yapısına katılır ve bundan sonraki DNA sentezini engeller. AIDS tedavisi ile ilgili geçmişteki çalışmalarda, zidovudin AIDS ve ARC hastalarında mortaliteyi düşürmüş ve fırsatçı enfeksiyon sıklığını azaltmıştır. Ayrıca geçmişteki zidovudin çalışmaları sonucunda, HIV ile enfekte ARC'li semptomatik hastalar ve CD4 hücre sayıları $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olan HIV ile enfekte asemptomatik hastalar zidovudin ile tedavi edildiğinde, hastalığın daha ileri evrelere (örneğin AIDS) doğru ilerlemesinin geciktiği gösterilmiştir. Dahası veriler kısa dönem sağ kalımda iyileşme ve CD4 hücre sayısında düzelme olduğunu göstermiştir. Bu tedavinin temel kısıtlayıcı yan etkisi kemik iliği baskılanmasıdır. Günümüzde zidovudin ve diğer nükleozid analogları, tek başına bir nükleozid analogu ile tedavi edilen hastalarda hızla HIV direncinin ortaya çıkması nedeni ile, sadece kombinasyon tedavisinde kullanılmaktadır.

HIV enfeksiyonunun kombine tedavisinde kullanılan revers transkriptazı inhibe eden diğer bazı nükleozid analogları *didanozin* (ddI, Videx), *zalsitabin* (ddC, Hivid), *lamivudin* (3TC, Epivir) ve *stavudindir* (d4T, Zerit). Bu ilaçların HIV'a karşı in vitro etkinlikleri zidovudinle benzerdir. Zidovudine olan üstünlükleri ise eş zamanlı lökopeni durumunda ya da diğer kemik iliğine toksik ajanlar (örneğin gansiklovir) ile beraber kullanıldıklarında daha faydalı olmalarını sağlayan azalmış kemik iliği toksisiteleridir. Lamivudin, zidovudin ile kombine ilaç olarak bulunabilmektedir (combivir). *Abakavir* (Ziagen), klinik kullanımdaki ilk guanozin analogu olan revers transkriptaz inhibitörüdür. Trizivir; abakavir, lamivudin ve zidovudini içeren bir kombinasyon ilacıdır. Diğer yeni nükleozid analogları *adefovir* (preveon), *emtrisitabin* (FTC, Emtriva) ve *amdoksovir*'dir (DADP). Bu ilaçlar eski nükleozid analoglarına karşı dirençli olan izolatlara etkilidir. Tenofovir (PMPA, Viread), günde tek doz kullanıma izin veren ve bugüne kadar yapılan çalışmalarda iyi tolere edildiği gösterilmiş ve uzun dönem toksik etkisine dair kanıt bulunamamış, yeni bir *nükleotid* revers transkriptaz inhibitörüdür (NtRTI - Nucleotide revers transcriptase inhibitor). Truvada, emtrisitabin ve tenofoviri içeren bir kombinasyon ilacıdır.

Didanozinin temel tedavi kısıtlayıcı toksisitesi akut pankreatittir. Bu nedenle daha önce pankreatit geçirenlerde ve alkoliklerde kullanımı kontrendikedir. Ek olarak didanozin, pentamidin ile eş zamanlı olarak kullanılmamalıdır. Zalsitabin, tedavi kesilmediği sürece düzelmeyen, hızla ilerleyen ciddi periferik nöropatiye neden olabilir. Lamivudin, hastaların küçük bir yüzdesinde nötropeni ve periferik nöropatiye neden olabilir. Stavudin hastaların %15-%20'sinde periferik nöropatiye neden olur. Laktik asidoz bu sınıftaki birkaç ajanın olası istenmeyen etkisidir.

Birkaç nükleozid olmayan revers transkriptaz inhibitörü (NNRTIs-non nucleozide reverse transcriptase inhibitors)- *nevirapin* (Viramune), *delavirdin* (rescriptor) ve *atevirdin*-kullanılabilir ancak bunların çoğu hızla viral direnç gelişimi dezavantajına sahiptir. Bu nedenle bu ilaçlar günümüzde kombinasyon tedavisinde kullanılmaktadır. Yeni bir NNRTI

olan *efavirenz* (sustiva), günde bir kez alınır, HIV'a karşı mükemmel etkinliğe sahiptir ve diğer NNRTI'lara göre çok daha az yan etkiye sahiptir. Bu ajan antiretroviral tedavide dönüm noktası olmuştur ve etkinliğinin diğer antiretrovirallere olan üstünlüğü pek çok klinik çalışmada saptanmıştır. Efavirenz pek çok hasta tarafından iyi tolere edilebilir ve bildirilen yan etkileri baş dönmesi, uykusuzluk, garip rüyalar ve döküntüdür. Emivirin (Coactinon), kapravirin, kalanolid, etravirin, KM-1 ve TMC 125 araştırılmakta olan yeni NNRTI'lardır. Kapravirinin eşsiz bir direnç profili vardır. Eski NNRTI'lara karşı direnç geliştirmek için tek mutasyon yetse de, kapravirine direnç geliştirmek için HIV'ın birden çok mutasyona uğraması gerekmektedir. TMC 125, şu anda bir takım kontrollü araştırmalar ile incelenmektedir ve bir çalışmada, 5 ilaçlı ve üç dereceli antiretroviral tedavinin etkisine tek başına sahip olduğu gösterilmiştir.

Proteaz inhibitörleri, öncül proteinlerin yıkılarak viral oluşum için gerekli elementlere dönüşümünü engelleyen ve bu yolla işlevsiz ve enfeksiyöz olmayan virionların üretimine neden olan bir antiretroviral ilaç sınıfıdır. Bu ajanlar, esas olarak bir ya da daha fazla nükleozid analogu ile birlikte çoklu ilaç tedavisinde kullanılır. HIV enfeksiyonu tedavisinde kullanımı onaylanmış olan proteaz inhibitörleri *sakinavir* (Invirase, Fortovase), *indinavir* (Crixivan), *ritanovir* (Norvir), *nelfinavir* (Viracept), *amprenavir* (Agenerase), *atazanavir* (Reyataz) ve *lopinavir/ritanovir* kombinasyonudur (Kaletra). *Fosamprenavir* (Lexiva, Telzir) amprenavirin iyi tolere edilebilen, ağızdan alınan ön ilacıdır ve daha önce başka antiretroviral tedavi kullanmamış hastalarda kombinasyon tedavisi içinde kullanılabilir. *Tipirnavir* ve *brekanavir* yeni bir antiretroviral ilaç alt sınıfı olan peptid olmayan proteaz inhibitörlerinin (NPPIs- Non peptide protease inhibitors) ilk üyeleridir. HIV proteaz enzimi için oldukça seçicidirler ve HIV-1 ve HIV-2'nin baskın suşlarına karşı oldukça güçlü in vitro etkinlik gösterirler. Düşük doz ritonavir ve efavirenz ile kombinasyon tedavisinde tipirnavir diğer proteaz inhibitörlerine dirençli HIV izolatlarına karşı oldukça etkilidir. Proteaz inhibitörlerinin olası istenmeyen etkileri hiperlipidemi, pankreatit, böbrek yetmezliği, lipodistrofi, rabdomiyoliz ve hepatitir.

HIV'ın insan hücresi ile birleşmesini gp120 zarf proteininin işlevini bloke ederek engelleyen füzyon inhibitörleri, araştırılmakta olan yeni bir antiviral ajan grubudur. *Enfuvirtid* (T-20, Fuzeon) HIV enfeksiyonu tedavisinde kullanılmak üzere FDA tarafından 2003 yılında onaylanmıştır. Enfuvirtid, çok az ya da hiç aktif ilaç almayan hastaları da kapsayan çalışılan tüm tedavi deneyimi olan hasta alt gruplarında CD4 hücre sayısında klinik olarak anlamlı iyileşmeyi ve HIV viral yükünde azalmayı sağlar. T-1249 ve AMD-3100, daha önce yapılan çalışmalarda HIV viral yükünü azaltmada oldukça etkili olduğu görülmüş olan, deneysel ikinci nesil peptid füzyon inhibitörleridir.

Halen araştırılmakta olan diğer bazı yeni deneysel antiretroviral ilaç sınıfları giriş, koreseptör, integras ve p7 nükleokapsid çinko parmak inhibitörlerini ve hem CXCR4 ve CCR5 koreseptör antagonistlerini, hem de nükleusa genom transportunun, nükleer porlar ile HIV etkileşiminin ve virus tomurcuklanmasının olası inhibitörlerini içerir.

Pek çok AIDS ilacının oldukça yüksek fiyatına karşılık olarak, bazı devletler ilaç destek programları oluşturmuşlardır. Ayrıca pek çok AIDS ilacı üreticisi günümüzde hastalara masraflarını karşılayacak kaynaklar bulmak için hasta destek programları önermekte veya ilaçları almak için hiçbir olanağı olmayan hastalara ücretsiz ilaç sağlamaktadır.

Günümüzde tedavide çoklu ilaç tedavisi veya HAART standarttır ve genellikle 3 veya daha fazla ajanı içeren ilaç rejimlerini içerir. Erken ilaç direncini engellemek için hastalar bütün ilaçları aralıklı olarak değil aynı anda almalıdırlar. Son zamanlardaki klinik çalışmaların çoğu, güçlü bir proteaz inhibitörü ile nükleozid analogu olan iki revers transkriptaz inhibitörü kombinasyonunu veya nükleozid analogu olan bir veya iki revers transkriptaz inhibitörü ile iki proteaz inhibitörü kombinasyonunu içeren bir ilaç rejimi önerir. Son zamanlarda bazı alternatif tedavi rejimleri proteaz inhibitörlerini içermemektedir. Bu durum, ilk ortaya çıktıkları 1990'lardan beri proteaz inhibitörlerinin kullanılmasını içeren standart tedavinin dışına çıkılması anlamına gelmektedir. Proteaz inhibitörleri, geliştirilen tedaviler arasında en etkili ve önemli tedavi olarak kalmaktadır ancak bazı kişiler bunları kullanırken çapraz direnç ve intolerans da dahil önemli problemler yaşarlar. Efavirenzi içeren ilaç kombinasyonları ve Abakavir/AZT/3TC gibi proteaz içermeyen rejimler, proteaz inhibitörlerini içeren rejimler kadar etkili gibi görünmektedir.

HAART'ın HIV viral yükünde dramatik bir düşüşe neden olduğu, CD4 hücre sayısını arttırdığı, hastalık ilerlemesini geciktirdiği, fırsatçı enfeksiyon sayısını azalttığı, hastaneye yatış sıklığında azalmaya neden olduğu ve sağkalım süresini uzattığı gösterilmiştir. Bazı istatistikler HAART'a devam eden hastalarda fırsatçı enfeksiyon sayısında %82'ye varan azalma olduğunu bildirmektedir. Bu avantajlar, HIV ile enfekte hastalar için sağkalımda iyileşme ve hayat kalitesinde artma sağlamıştır. Dikkati çeken ilginç bir nokta da Amerika Birleşik Devletleri'ndeki AIDS vakalarının 1993 yılında tavan yapması ve bu zamandan beri giderek azalıyor olmasıdır. 1995'ten beri HIV mortalite oranı, büyük oranda HAART sayesinde, %70'den fazla düşmüştür. 1995 ile 1997 arasındaki 2 yıllık dönemde bile AIDS mortalite oranı 100 kişi/yılda 29.4'ten 8.8'e düşmüştür. Antiretroviral ilaçların yüksek maliyetine rağmen halen HIV ile enfekte hastaları HAART ile tedavi etmek ve onları AIDS gelişiminden korumak, bir kez AIDS geliştirdikten sonra bu hastalara gereken pahalı bakımı vermekten daha ucuzdur.

Ne yazık ki, HAART'ın faydaları gelişmekte olan ülkelerdeki 42 milyon HIV ile enfekte hastaya ulaşamamaktadır. Bu bölgelerde AIDS vakaları ve AIDS ile ilişkili mortalite oranı, kısmen pahalı tedavi için sosyoekonomik engellere bağlı olarak, amansızca artmaya devam etmektedir.

Günümüzde HAART ile ulaşılacak istenen son nokta genellikle HIV RNA seviyesinin azaltılması, tercihen taranamayacak seviyeye (<500 kopya/ml) getirilmesidir. Bazı çalışmalarda HAART hastaların %78'inde HIV RNA'sının taranamayacak seviyeye düşmesini sağlamıştır. HIV RNA seviyeleri, antiretroviral tedaviye başlamadan ya da tedavide değişikliğe gitmeden önce, tedavi etkisini göstermeye başladıktan sonra birinci ayda ve daha sonra da her 3-4 ayda bir kontrol edilmelidir. Mevcut olan HIV RNA tahlilleri dallanmış DNA (Multiplex) ve PCR'dir (Amplicor HIV-1 Monitor). Her ne kadar her iki test de benzer bilgi verse de PCR testi ile elde edilen HIV RNA seviyesi dallanmış DNA metodu ile elde edilenden iki kat fazladır. Bu nedenle tutarlılık için aynı hastada tüm HIV RNA seviyesi değerlendirmeleri aynı tahlil ile yapılmalıdır. Pek çok antiretroviral ajanın ilaç seviyesini izlemek için yeni tahliller mevcuttur. Ayrıca ilaç direnci gösteren belli mutasyonların saptanması, çoklu ilaç direncine sahip HIV enfeksiyonlarının tedavisinde yardımcı olur.

Bir yıllık başarılı tedavinin ardından HAART'ın kesilmesi çoğunlukla viral yükün hızla tekrar artmasına neden olur. HAART'a yeniden başlanmasından sonra viral antijen seviyeleri tekrar saptanamayacak düzeye iner. İlaç direnci nedeni ile HAART tedavisi başa-

rısız olan hastalar için bazı yeni çalışmalar 5 ya da daha fazla ajanı içeren alternatif agresif kurtarma tedavi rejimini önermektedir. Günümüzde pek çok onay alan antiretroviral ajan için HIV ilaç duyarlılığı testi mevcuttur ve ilaca dirençli enfeksiyonu olduğundan şüphelenilen hastalarda bu test uygulanmalıdır. Bazı hastalarda ilaç toksitesi nedeni ile HAART kesilmektedir.

Son yıllarda ilaç direnci HIV enfeksiyonu tedavisinde kayda değer bir problem olarak ortaya çıkmıştır. HAART, daha önce tedavi almamış hastaların %20-50'sinde, daha önce tedavi almış olan hastalarda ise %50-%70'e varan oranlarda HIV replikasyonunda uzun süreli baskılanmayı sağlamaz. Yeniden viral çoğalma olan hastaların büyük kısmında ilaç direnci mutasyonları saptanmıştır. Daha önce antiretroviral tedavi almamış hastalara ilaca dirençli suşların bulaşması ile oluşan yeni enfeksiyonlar bildirilmiştir. Ayrıca tedaviye tam cevap vermeyen hastalarda ilaca dirençli HIV ile yeni enfeksiyonların oluştuğu yakın zamanda bildirilmiştir.

İmmünomodülatörler, HIV ve ilişkili fırsatçı enfeksiyonlarda konak bağışıklık cevabını arttırmak için değerlendirilen çeşitli ilaç ve immünolojik adjuvanlardır. Bunlar T hücre ve makrofaj cevabını arttıran ya da taklit eden şu ajanları içerirler: ditiokarb, ampligen, CD4-IgG, insan granülosit koloni uyarıcı faktör, sargramostim, lentinan, levamizol, timozin- α_1 , timik humoral faktör.

Bu ajanların bazıları, örneğin interlökin-2 ve çinko yerine koyma tedavisi, hem hücre hem de hücresel bağışıklık yanıtını harekete geçirir. Virostatikler gibi diğer ilaçlar, viral replikasyonu baskırlar ve β -interferon, interlökin-10, hidroksiüre, talidomid, mikofenolik asit, löflonamid ve rapamisin (bu ilaçlar halen başka tedavi endikasyonları ile kullanılmaktadır) gibi çeşitli ilaçları ve diğer deneysel ilaçları içerir. Bu ilaçlar, HIV replikasyonunu baskılamak için mutasyona hassas olmayan konak hücre proteinlerini hedef alan pek çok yeni mekanizma kullanırlar. Bu nedenle bu ajanlarda ilaç direnci önemli bir problem olarak ortaya çıkmaz.

Bu immünomodülatörler, kombine tedavi çalışmalarında antiretroviral ajanlara temel destek olarak kullanılmaktadır ve HAART'ın kullanılmaya başlamasından beri literatürde daha az tartışılmaktadır. *Hematopoetik ajanlar*, örneğin eritropoetin ve interlökin-3, kan hücrelerinin çoğalmasını arttırırlar ve sitopenilerin tedavisinde faydalıdır. Talidomid aynı zamanda HIV erime sendromunun tedavisinde faydalıdır.

Toplulun küçük bir yüzdesi HIV enfeksiyonuna karşı doğal olarak bağışıklıdır. Bu kişiler HIV'in T hücre yüzeyine tutunmak için gereksinim duyduğu bir yüzey reseptörü olan CCR5 için kusurlu genlere sahiptir. Ayrıca, HIV ile enfekte olup uzun süre hayatta kalanlarının yaklaşık %50'si CCR5 kusuru açısından heterozigottur. Bu durum, zararsız bir viral vektör ile hasta kromozomlarına anti-HIV genlerinin 'enjekte edilmesi' gibi bir genetik tedavinin mümkün olabileceği yönünde bazı spekülasyonlara sebep olmuştur. Bir ilaç şirketi CCR5 reseptör antagonistini klinik çalışmalarda test etmektedir.

Her ne kadar yüksek başarılı bir HIV aşısı geliştirilememiş olsa da birkaç aşının klinik çalışması devam etmektedir. Gp 120 ve gp160 zarf glikoproteinleri ve p17 ve p24 viral antijenleri gibi viral bileşenler, kısıtlı bağışıklık koruması sağlayan aşılardan içine katılmışlardır. Bir çalışma, rekombinant zarf glikoproteinini gp160 aşısı yapılmış AIDS hastalarında CD4 seviyelerinin düzeldiğini göstermiştir. İki DNA aşısı halen araştırılmaktadır. HIV-1delta 4, virüsün mutasyona uğramış bir formunu kullanan, geliştirilmekte olan bir aşıdır.

Buna rağmen, aşıyla enfeksiyonun bulaşabileceği inancı sebebiyle, tamamen inaktive edilmiş virionlar ya da canlı zayıflatılmış HIV'ı içeren aşılarda kullanılmalarına karşı bir isteksizlik söz konusudur. Aşı geliştirilmesindeki diğer bir engel ise aşının HIV'ın dünyada bilinen 10 civarındaki alt tipine ve halen ortaya çıkmakta olan yeni mutasyonlarına karşı koruma sağlaması gerekliliğidir.

Mesleği nedeni ile HIV'a maruz kalmış olan pek çok sağlık çalışanı böyle bir maruziyetin hemen ardından profilaktik olarak zidovudin kullanmaktaydı. Tipik dozlam 6 hafta boyunca her 4 saatte bir ağızdan 200 mg idi. Perkütan maruziyetten sonra zidovudin kullanımı HIV enfeksiyonu riskini %80'e kadar azaltabilir. CDC tarafından yapılan yeni tavsiyelerde profilaktik tedaviye bazı yeni antiretroviral ilaçları da dahil eden kombinasyon tedavisi önerilmiştir (Tablo 1-8). Ritonavir + lamivudin + zidovudin kombinasyonu en etkili profilaktik tedavi rejimlerinden biri olarak tavsiye edilmektedir. HIV ile enfekte bayanlardan bebeklere HIV bulaşmasını engellemeyi sağlamak (HIV geçişini engellemek) için nevirapin ve zidovudin kombine tedavisi, maruziyet sonrası profilaksi sağlamak için güvenilir ve kolaydır.

Fırsatçı Enfeksiyonlar

Pnömosistis karini pnömonisinin Tedavisi

Pnömosistis karini pnömonisi (PCP) AIDS'li hastaların belirgin bir yüzdesini etkilemektedir ve bu hastalarda mortalitenin ana nedenlerinden biridir (Organizma yakın zamanda *P jiroveci* olarak yeniden isimlendirilmiştir, ancak önceki tüm tıbbi literatür ve ders kitapları *P karinii* olarak adlandırmaktadır.). PCP tedavisi ve profilaksisi halen gelişmeye devam etmektedir. Tanı ve tedavideki yeni ilerlemeler, *P jiroveci* pnömonisi için yüksek risk altında olan HIV ile enfekte hastaları uygun olarak hedefleyen kemoprofilaksi uygulamaları ve HAART'ın gündeme gelmesi, PCP insidansındaki dramatik düşüşe katkıda bulunmuştur. Bu klinik müdahalelerin başarısına rağmen halen PCP, HIV ile enfekte hastalarda en sık rastlanan fırsatçı pnömoni ve hayati tehlike oluşturan enfeksiyöz komplikasyondur.

PCP genellikle İV trimetoprim- sülfametaksazol (TMP-SMX-ticari isimleri Bactrim, Septra) ile tedavi edilmektedir. İnhalent pentamidin PCP tekrarını engeller (ikincil profilaksi) ve HIV ile enfekte ve CD4 sayısı 200/mm³'ten az olan hastalarda primer profilakside etkili olabilir. İnhalent pentamidin için tedavi rejimi genellikle nebulizer ile her 4 haftada bir 300 mg biçimindedir. Bu tedavi biçimi pentamidinin sistemik toksisitesini engeller.

Birkaç çalışmada, tolere edebilen hastalarda oral TMP-SMX profilaksisinin aerosol biçimindeki pentamidinden daha etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu rejim toksoplazma enfeksiyonuna karşı sistemik profilaksi de sağlayabilir. Ancak HIV ile enfekte hastalarda istenmeyen etkiler oldukça sıktır. PCP'nin birincil ve ikincil profilaksisinde etkili olan dapson, TMP-SMX kullanımı sonrasında döküntü geliştiren hastaların çoğu tarafından tolere edilmektedir. PCP profilaksisinde kullanılmak için dapson ve trimetoprimi içeren bir kombinasyon için halen klinik çalışmalar yürütülmektedir. Primakin, klindamisin ve atovakon (Mepron) PCP tedavisinde başarılı olarak kullanılmaktadır, ancak bu ilaçlar TMP-SMX veya pentamidin tedavisini tolere edemeyen veya dirençli enfeksiyonu olan hastalar için saklanmalıdır. Steroidlerin yerinde kullanımı, PCP nedeni ile ciddi akciğer enfleması-

Tablo 1-8 HIV'a Mesleki Maruziyet Sonrasında Kemoprofilaksi için Kesin Olmayan Halk Sağlığı Servisi Tavsiyeleri

Maruziyet Şekli	Kaynak Madde	Antiretroviral Profilaksi	Antiviral Rejim*
Perkütan	Kan		
	En yüksek risk ¹	Kuvvetle öner	AZT + 3TC + IDV
	Artmış risk ²	Kuvvetle öner	AZT + 3TC ± IDV
	Risk artışı yok ³	Öner	AZT + 3TC
	Görünen kan veya diğer muhtemel enfeksiyöz sıvıları ⁴ veya dokuları içeren sıvı	Öner	AZT + 3TC
	Diğer vücut sıvıları (idrar)	Önerme	AZT + 3TC ± IDV
	Kan	Öner	AZT ± 3TC
Müköz membran	Görünen kan veya diğer muhtemel enfeksiyöz sıvıları ⁴ veya dokuları içeren sıvı	Öner	
	Diğer vücut sıvıları (idrar)	Önerme	
	Kan	Öner	AZT + 3TC ± IDV
Cilt, artmış risk	Görünen kan veya diğer muhtemel enfeksiyöz sıvıları ⁴ veya dokuları içeren sıvı	Öner	AZT ± 3TC
	Diğer vücut sıvıları (idrar)	Önerme	
	Antiviral Rejimler İçin Dozaj		
	İlaç	Doz	
AZT	200 mg PO TID X 4 hafta		
3TC	150 mg PO BID X 4 hafta		
IDV	800 mg PO TID X 4 hafta		
veya			
Sakinavir (IDV yerine)	600 mg PO TID X 4 hafta		
Yeni Temel ve Genişletilmiş HIV Maruziyeti Sonrası Profilaksi (Postexposure Prophylaxis-PEP) Rejimleri			

Temel Rejim

- Zidovudin (RETROVİR; ZDV; AZT) + lamivudin (EPIVİR; 3TC); COMBIVİR olarak kullanımdadır. ZDV: günde 600 mg, 2 ya da 3'e bölünmüş dozlarda ve 3TC: günde 2 kez 150 mg

Alternatif Temel Rejimler

- Lamivudin (3TC) + stavudin (ZERIT; d4T)
3TC: günde 2 kez 150 mg ve
d4T: günde 2 kez 40 mg (vücut ağırlığı<60 kg ise günde 2 kez 30 mg)
- Didanozin (VIDEX, çiğnenebilen/çözünebilen tamponlanmış tablet; VIDEX EC, yavaş salınımlı kapsül; ddl) + stavudin (d4T)
ddl: günde 400 mg (vücut ağırlığı<60 kg ise günde 2 kez 125 mg), aç karnına
d4T: günde 2 kez 40 mg (vücut ağırlığı<60 kg ise günde 2 kez 30 mg)

Genişletilmiş Rejim

Temel rejim ve ek olarak aşağıdakilerden biri:

- İdinavir (CRIXIVAN; IDV)
8 saatte bir 800 mg, aç karnına.

(Devamı)

Tablo 1-8 HIV'a Mesleki Maruziyet Sonrasında Kemoprofilaksi için Kesin Olmayan Halk Sağlığı Servisi Tavsiyeleri (Devamı)

- Nelfinavir (VIRACEPT; NFV)
Günde 3 kez 750 mg, yemekle beraber veya
Günde 2 kez 1250 mg, yemekle beraber.
 - Efavirenz (SUSTIVA; EFV)
Günde bir kez 600 mg, yatarken
- Avantajları*
- Etkin hale gelmeden önce fosforilasyon gerektirmez ve diğer antiretroviral ajanlardan daha önce etkili olur. (Not: Bu, klinik faydası olmayan sadece teorik bir avantaj olabilir.)
 - Günde tek doz uyumu artırır.
 - Abakavir (ZIAGEN; ABC); ZDV, 3TC ve ABC kombinasyonu olan TRIZIVIR olarak da kullanımdadır
Günde 2 kez 300 mg

Temas Sonrası Profilakside Sadece Uzmanla Danışılarak Kullanım için Antiretroviral Ajanlar

- Ritanovir (NORVİR; RTV)
- Sakinavir (FORTOVASE, yumuşak jel formu; SQV)
- Amprenavir (AGENERASE; AMP)
- Delavirdin (RESCRIPTOR; DLV)
- Lopinavir/ritonavir (KALETRA)

Temas Sonrası Profilaksi için Kullanılması Genellikle Önerilmeyen Antiretroviral Ajanlar

- Nevirapin (VIRAMUNE; NVP)

* Kısaltmalar: IDV=indinavir (crivian) veya IDV muadili sakinavir (Invirase).

1. En yüksek risk = Hem kan miktarının çok olması (örneğin; daha önce bir hastanın arter ya da veninde bulunan ve hastanın kanını içeren, geniş çaplı içi boşluklu iğne ile derin yaralanma) hem de kan içindeki HIV oranının yüksek olması (örneğin akut retroviral hastalıklı ya da son dönem AIDS'li kaynak; bu durumda viral yük ölçümü düşünülebilir, ancak temas sonrası profilaksi kapsamındaki kullanımı değerlendirilmemiştir).
2. Artmış risk = Çok miktarda kana ya da yüksek oranda HIV içeren kana maruziyet
3. Risk artışı yok = Ne fazla miktarda kana ne de yüksek oranda HIV içeren kana maruziyet (örneğin; asemptomatik HIV enfeksiyonu olan bir kaynak hastadan içinde boşluk olmayan sütür iğnesi ile yaralanma).
4. Semen, vajinal sekresyonu, beyin omurilik sıvısını, sinoviyal sıvıyı, plevral sıvıyı, periton sıvısını, perikardiyal sıvıyı ve amniyotik sıvıyı içerir.

Gerberding JL'den alınmıştır. Prophylaxis for occupational exposure to HIV. Ann Intern med. 1996; 125: 497-501. Tablo, Recommendations and Reports. APPENDIX C. Basic and Expanded HIV Postexposure Prophylaxis Regimens MMWR.2001;50(RR-11):47-52. (Tavsiyeler ve Bildiriler EK C. Temel ve Genişletilmiş HIV maruziyet sonrası profilaksi rejimleri'den güncellenmiştir. [http://www.cdc.gov/mmwr/ preview/mmwrhtml%5Crr5011a4.htm](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml%5Crr5011a4.htm) adresinden ulaşılabilir.

yonu olan hastalardaki morbiditenin azaltılmasına yardımcı olabilir. Beta glukon sentezi- ni inhibe eden ekinokandinler ve pnömokandinler veya protein sentezini inhibe eden sor- darinler gibi yeni ajanlar dirençli enfeksiyonların tedavisinde faydalı olabilirler.

CMV enfeksiyonlarının tedavisi

Gansiklovir halen bağışıklık yetmezlikli hastalarda CMV retinit ve kolitinde kullanılmak- tadır. Gansiklovir çalışmaları, CMV retinit için gansiklovir kullanılan hastaların %80- %100'ünde tedaviye cevap alındığı ve bu hastaların %60-%80'inde remisyon gözlemlendiğini ileri sürmektedir. Genellikle damar içine yüklemenin ardından idame tedavisi için tavsiye edilen oral gansiklovir, etkili ve damar içi forma göre daha az yan etkiye sahiptir.

Gansiklovirin esas toksisitesi geri dönüşümlü olan kemik iliği baskılanmasıdır. Gan- siklovir kullanan hastaların üçte birinde ilacı kesmelerini gerektiren ciddi granülositope- ni gelişir. Buna rağmen AIDS'li hastalarda gansiklovir tedavisinin kesilmesi her zaman

CMV retinitinin tekrarlaması ile ilişkilidir. Gansiklovir ve nükleozid analogu olan antiretroviral ajanlar benzer toksisiteye sahip olduğu için, pek çok hasta aynı anda kullanılmaları durumunda bu ilaçların sistemik terapötik dozlarını tolere edemez. İntravitreal gansiklovir enjeksiyonu ile tedavi CMV retinitisi tedavisinde etkin olmaktadır. Ne yazık ki pek çok hasta, CMV retinitinin ilerlemesini engellemek için haftada 3 ya da 4 kez vitreus içine gansiklovir enjeksiyonuna süresiz olarak ihtiyaç duyar. Ayrıca CMV retinitinin tedavisinde kullanılmak üzere bir yavaş salınımlı gansiklovir implantı (Vitraser) da onay almıştır. Bu implantlar cerrahi olarak vitreus boşluğu içine sokulur ve pars planaya tutturulur. Oral gansiklovir ve gansiklovir implant tedavisi kombinasyonu tek başına gansiklovir implantı tedavisinden daha etkilidir.

Foskarnet (Foscavir) de CMV enfeksiyonlarının tedavisinde etkilidir. Foskarnet herpes virüslerin ve HIV'in DNA polimerazını engeller ve CMV, herpes simpleks, varisella-zoster ve HIV'a karşı halihazırda damar içine tedavi ile ulaşılmış konsantrasyonlarda in vitro etki gösterir. Oral biyoyararlanım yetersiz olduğundan HIV hastalığında CMV retinitini baskılamak için süregelen damar içine tedavi gerekmektedir. Foskarnetin en değerli yanını genellikle kemik iliğini baskılamaması ve bu nedenle zidovudin tedavisi kesilmeden kullanılabilmesidir. Foskarnetin temel doz kısıtlayıcı yan etkisi ise böbrek toksisitesidir; tedavi öncesinde yoğun hidrasyon bu etkiyi belirgin olarak azaltabilir.

Sidofovir (HPMPC, Vistide), herpes simpleks, herpes zoster, CMV, adenovirüs, EBV ve HIV'a karşı etki gösteren güçlü bir antiviral ajandır. Sidofovir, viral DNA polimeraz tarafından yapılan DNA sentezini durdurur. Sidofovir birkaç haftaya kadar devam eden uzamış bir antiviral etki sağlar, böylece seyrek kullanıma izin verir. Sidofovir, CMV retinitisi tedavisinde damar içine (3-5 mg/kg, her iki haftada bir) ve vitreus içine (her göze 20µg, 5-6 haftada bir) başarı ile kullanılmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada vitreus içine sidofovir, çalışmaya katılan 53 hastanın tamamında CMV retinitinde iyileşme sağlamıştır. Takip süresince daha önce CMV'ye karşı tedavi alan hastaların yalnızca %14'ünde hastalık ilerlemesi gözlenmiştir; daha önce CMV'ye karşı tedavi almayanlarda hastalık ilerlemesi saptanmamıştır.

CMV RNA'sını hedef alan antisens bir ilaç olan Fomivirsenin (Vitravene), erken ve ileri dönem CMV retinitini kontrol etmede etkili olduğu gösterilmiştir. Valgansiklovir, CMV retinitinin tedavisinde IV gansiklovir kadar etkili olan oral bir ajandır.

Son çalışmalar, CMV retinitisi rekürrensini insidans ve sıklığının 1995 yılından beri, büyük oranda HAART sayesinde immun sistem fonksiyonlarının iyileşmesi sonucu düştüğünü göstermektedir.

Sporlu barsak protozoalarının tedavisi

Sporlu barsak protozoaları AIDS'li bir hastadaki gastrointestinal sistem enfeksiyonlarının sık nedenlerindendir. Bu enfeksiyon grubu, kriptosporidyoz (*Kriptosporidium parvum*), mikrosporidyoz (*Mikrosporidia*), izosporiyaz (*Isospora belli*) ve siklosporyazı (*Siklospora kayetanensis*) içerir.

Kriptosporidyoz klaritromisin, azitromisin, rifabutin, albendazol, metranidazol veya daha yeni ve daha etkili bir ajan olan nitazoksanid ile tedavi edilebilir. Pek çok hastada belirtiler başarı ile kontrol edilebilir ancak organizmanın tamamı ile ortadan kaldırılması oldukça güçtür. HAART'a devam eden HIV'la enfekte hastalarda kriptosporidyoz insidansı dramatik olarak daha düşüktür, bu da barsağın bağışıklık sisteminin yeniden oluşmasına ve de CD4 hücre sayısı üzerindeki HAART'ın olumlu etkilerine bağlanabilir. Proteaz inhibitörlerinin kriptosporidyoz enfeksiyonu üzerine dolaysız baskılayıcı etkisi vardır, bu durum kriptosporidyoz insidansının azalmasında ek bir sebep olarak öne sürülebilir.

İzosporyaz ve siklosporyaz, TMP-SMX ile başarılı olarak tedavi edilmektedir. İnvazif mikrosporidyoz için tedavi edici bir ilaç yoktur, ancak son çalışmalar albendazol ya da fumagilin hastalık belirtilerini kontrol edebileceğini göstermiştir.

HIV ile enfekte hastalarda kronik ishalin nedeninin, özellikle *Salmonella*, *Shigella*, *Kampilobakter*, *C. diffisile*, *Vibrio parahemolitikus*, *Eşereşya koli*, *M. avium* ve CMV gibi protozoa olmayan patojenler olabileceğinin de akılda tutulması önemlidir.

Tüberküloz ve atipik mikobakterilerin tedavisi

Afrika ve Asya'daki HIV ile enfekte hastalarda tüberküloz (TB) insidansı halen yükselmektedir. HIV'in tetiklediği immün supresyon, TB'nin tipik görüntüsünü değiştirir ve atipik belirti ve bulgularla hastalığın daha sık solunum sistemi dışına yayılımına sebep olur. Ayrıca rifampisin ve rifabutin ile proteaz inhibitörleri arasındaki ilaç etkileşimleri nedeni ile HIV ile enfekte hastalarda TB tedavisi daha zordur. Buna ek olarak gelişmiş ülkelerde HAART'ın artan kullanımı, immün iyileşme ve TB'ye karşı enflamatuvar yanıtın sonucu olarak TB'nin klinik belirtilerinde paradoksik olarak kötüleşmeye yol açabilir.

Özellikle Afrika ve Asya'da, TB ya da atipik mikobakteri (*M. avium*, *M. kansasii*) enfeksiyonu olan AIDS'li hastalarda çoklu ilaç direnci artan bir problem haline gelmektedir. Tanıda gecikme ve çoklu ilaç direnci mortalite için kuvvetli risk faktörleridir. Bu faktörlerin, hasta izolasyon metodlarına kötü uyum ile birlikte, 1994'teki kentsel TB salgınından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu enfeksiyona 7 antitüberküloz ilaca direnç gösteren ve 367 hastada belgelenmiş olan W suşu neden olmuştur.

Mikobakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan standart ilaçlar izoniazid, rifampin, etambutol, streptomisin, para-aminosalisilik asit, etionamid, pirazinamid, sikloserin, kanamisin ve amikasin'dir. Bu inatçı enfeksiyonların tedavisinde etkili olduğu bulunan yeni ilaçlardan bazıları klofazimin (aynı zamanda lepra tedavisinde kullanılır), kapreomisin, rifabutin, azitromisin, klaritromisin ve kinolonlardır (siprofloksasin, ofloksasin ve sparfloksasin). Kinolonlar umut vericidir çünkü yüksek antimikobakteriyel etkinliğe ve çok az istenmeyen etkiye sahiptir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda rifampin ya da rifabutin, etambutol, klofazimin ve klaritromisin veya siprofloksasin ile kombine tedavi AIDS'li hastalardaki atipik mikobakteri enfeksiyonunu tedavi etmede başarılı olmaktadır. TB için yüksek riske sahip HIV pozitif hastalarda izoniazid profilaksisi önerilmektedir.

Azitromisin, klaritromisin, rifabutin ya da kombine tedavi ile profilaktik tedavi AIDS'li hastalarda *M. avium* kompleksi (MAC) yayılımını engellemede faydalı olabilir. Ancak HAART çağında yaygın atipik mikobakteri enfeksiyonu insidansında belirgin bir düşüş belgelere geçmiştir. Ayrıca HAART ile tedavi edilen hastalarda atipik mikobakteriyel enfeksiyonların klinik tablosu, esas olarak bakteriyemi ile yayılan hastalık tablosundan yerel enfeksiyon tablosuna kaymıştır. Son zamanlarda yapılan bazı kontrollü çalışmalardan sağlanan bilgiler, CD4⁺ hücre sayısı 100 hücre/ μ L üzerinde sabit olarak kaldığında yaygın MAC enfeksiyonlarına karşı profilaksinin kesilmesine dair güncel uygulamaya yol göstermiştir. Üstelik, olası ilaç etkileşimleri ve antimikobakteriyel tedavinin istenmeyen etkileri nedeni ile bazı yazarlar, CD4⁺ hücre sayımı düşük olan hastalarda bile, HA-

ART'a cevap vermeme durumu hariç, rutin profilaksinin önerilmemesini teklif etmektedir.

Diğer fırsatçı enfeksiyonların tedavisi

AIDS'li hastalarda karşılaşılan diğer fırsatçı enfeksiyonlar SSS toksoplazmozunu, yaygın mantar enfeksiyonları ve viral hepatitler, herpes simpleks veya herpes zoster enfeksiyonları ile koenfeksiyondur. Her ne kadar toksoplazmoz geleneksel olarak sülfadiazin, primetamin veya klindamisin ile tedavi edilse de daha fazla yeni veri TMP-SMX'in daha az yan etki ile eşit derecede etkili olabileceğini önermektedir. Ayrıca TMP-SMX, hem PCP hem de toksoplazmoza karşı profilaksi tedavisinde kullanılmaktadır.

HIV ile enfekte hastalarda Hepatit B ve C koenfeksiyonlarına daha sık rastlanılmaktadır. Tarama ve fırsatçı enfeksiyonlardan korunma ile ilgili yakın zamanda yayınlanan rehberler tüm HIV ile enfekte hastaların hepatit B ve C için taranmasını önermektedir. HIV koenfeksiyonu, HCV ile ilişkili karaciğer hastalığını ivmelendirerek sirozun, son dönem karaciğer hastalığının ve hepatoselüler kanserin daha hızlı ilerlemesine neden olur. Bazı antiretroviral ajanların, örneğin proteaz inhibitörleri, belirgin anti-HBV aktivitesi olmasına rağmen HCV enfeksiyonuna karşı çok az dolaysız etkisi mevcuttur.

Yeni antiviral ajanlar olan valasiklovir ve famsiklovir ile sidofovir gibi diğer antiviral ajanlar, inatçı ya da yaygın herpes simpleks ya da herpes zoster enfeksiyonu olan hastalarda AIDS tedavisinde asiklovir kullanımına alternatif sunmaktadır.

Yaygın mantar enfeksiyonlarının tedavisi, flukonazol ve itrakonazol gibi yeni imidazollerin mevcudiyeti ile değişmektedir. Amfoterisin B, ilerlemiş invazif mantar hastalığının tedavisinde önemini korumaya devam etmektedir. Amfoterisin B'nin lipid kompleksleri veya lipozomların içindeki yeni formülasyonları sistemik toksisiteyi azaltır. HAART'ın fırsatçı enfeksiyonlar için genel olarak bilinen faydalarına (bağışıklık yeterliliğinin yeniden düzenlenmesi gibi) ek olarak yeni bir çalışma, proteaz inhibitörü olan indinavirin fırsatçı patojen mantar olan *Kriptokok neoformans*ın çoğalmasını dolaysız olarak inhibe ettiğini kanıtlamıştır.

Geçen birkaç yılda, HAART'a cevap olarak CD4⁺ T lenfosit sayısı artmış olan hastalarda fırsatçı enfeksiyonların tedavisi için profilaksinin kesilmesi yönünde öneriler geliştirilmiştir.

AIDS'le ilişkili kanserlerin tedavisi

Kaposi sarkomu genellikle radyoterapi ile tedavi edilebilen sınırlı bir hastalıktır, ancak metastatik veya yaygın hastalık kombine kemoterapiyi gerektirebilir. Ek olarak β -interferon ile immunoterapi Kaposi sarkomlu bazı hastalarda kullanılmaktadır. AIDS'li hastalardaki B-hücreli lenfomalar sıklıkla lenf nodları, SSS ve akciğerleri içerir ve çoklu ilaçlı kemoterapiyi ve bazen bölgesel radyoterapiyi gerektirebilir. HAART'ın ortaya çıkışından beri HIV ile enfekte hastalardaki Kaposi sarkomu insidansı dramatik olarak - bir yayına göre %87 kadar- azalmıştır.

Hodgkin lenfoma, HIV ile enfekte hastalarda en sık AIDS belirtici olmayan tümördür. HAART'ın ortaya çıkması, HIV ile enfekte hastalardaki bazı malignansilerin sıklığında azalmaya neden olsa da, HIV ile ilişkili Hodgkin lenfoma insidansı ısrarcı olmaktadır. HIV ile enfekte olmayan hastalardaki Hodgkin lenfoma ile karşılaştırıldığında bu hastalığın oldukça agresif davranışı, istenmeyen histolojik tiplerinin artan oranına, daha yüksek

tümör evrelerine, tanı anında ektranodal tutulumun olmasına ve tedavi sonuçlarının başarısızlığına bağlıdır. HIV ile birlikte olan Hodgkin lenfomanın tedavisi, HIV'in kendisinin neden olduğu bağışıklık yetmezliği nedeni ile zordur ve bağışıklık sisteminin daha fazla baskılanması nedeni ile fırsatçı enfeksiyon riskini arttırabilir. Sonuç olarak, Hodgkin lenfomalı HIV ile enfekte hastalarda tümör kontrolünü başarmak için daha az agresif olan tedavi rejimleri geliştirilmektedir.

HIV enfeksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülen diğer malignansiler in situ servikal karsinom, anogenital neoplaziler, leomiyosarkom ve konjonktival yassı hücreli kanserdir.

İmmün yeniden yapılanma sendromları

HAART'a başlayan bazı hastalar, HIV enfeksiyonunun klinik belirleyicilerinde iyileşme göstermesine rağmen yeni ya da kötüleşen fırsatçı enfeksiyon ya da kanserler geliştirirler. İmmün yeniden yapılanma sendromları (Immun Reconstitution Syndromes – IRS) olarak da adlandırılan paradoksik kötüleşmenin bu örnekleri, daha önce fırsatçı enfeksiyon geçiren veya CD4⁺ T lenfosit seviyeleri düşük olan hastalarda artış göstermektedir. İmmün yeniden yapılanma sendromlarının, bağışıklık sisteminin daha önce var olan ancak semptom vermeyen patojenleri ya da tümör antijenlerini tanıma yeteneğini yeniden kazanması nedeni ile oluşan enflamatuar cevap sonucunda oluştuğu düşünülmektedir. HAART'ın artan kullanılabilirliği ile daha fazla vaka ve daha fazla yeni IRS biçimlerinin ortaya çıkması olasıdır.

Oftalmolojik Açıdan

AIDS'in göze ait bulguları, *Göziçi Enflamasyonu ve Üveit* başlıklı TKBK 9'uncu Ciltte tartışılmıştır.

HIV; gözyaşında, konjonktiva epitel hücrelerinde, korneal epitel hücrelerinde, aközde, retina damar endotelinde ve retinada gösterilmiştir. AIDS veya HIV enfeksiyonunun oftalmik muayene ile ya da oftalmik cihazlar ile bulaştığı bildirilmemiş olsa da aşağıdaki önlemleri almak önerilir.

Göz muayenesi yapan veya gözyaşı ile teması içeren işlemleri gerçekleştiren sağlık çalışanları işlemin hemen ardından ve hastalar arasında ellerini yıkamalıdır. Tek başına el yıkama yeterli olabilir ancak pratik ve uygun olduğunda tek kullanımlık eldivenler giyilebilir. Eldiven kullanımı ellerde kesik, çizik veya dermatolojik lezyonlar varsa tavsiye edilir.

Gözün dış yüzeyi ile dolaysız temas halinde olan aletler temizce silinmeli ve aşağıdakilerden birini 5 ya da 10 dakika uygulayarak dezenfekte edilmelidir: (1) yeni hazırlanmış %3'lük hidrojen peroksit solüsyonu; (2) milyonda 5.000 parça (parts per million-ppm) serbest klor içeren yeni hazırlanmış solüsyon (evde kullanılan sıradan çamaşır suyunun (sodyum hipoklorit) onda birlik seyreltisi); (3) %70 etanol; veya (4) %70 izopropanol. Cihaz musluk suyunda iyice yıkanmalı ve kullanımdan önce kurutulmalıdır.

Deneme için kullanılan kontakt lensler, denemeler arasında, dışarıdan satın alınabilen hidrojen peroksitli kontakt lens dezenfeksiyon sistemi ya da standart ısı dezenfeksiyon üsülleri (10 dakika boyunca 78°-80° C) ile dezenfekte edilmelidir.

Kornea epitelinde HIV'in görülmesi, tüm kornea vericilerinin HIV antikoru yönünden taranmasının ve tüm olası HIV antikoru-pozitif kişilerin vericilerin kornealarının atılmasının önerilmesine yol açmıştır.

Daha özgün öneriler için “İnsan İmmünyetmezlik Virüsü ve Diğer Enfeksiyöz Ajanlar ile İlgili Oftalmik Uygulamalar için Güncellenmiş Tavsiyeler” başlıklı AAO Bilgi Bülteni ni okuyunuz.

- Aaron L, Saadoun D, Calatroni I, et al. Tuberculosis in HIV-infected patients: a comprehensive review. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10:388–398.
- Blasi E, Colombari B, Orsi CF, et al. The human immunodeficiency virus (HIV) protease inhibitor indinavir directly affects the opportunistic fungal pathogen *Cryptococcus neoformans*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2004;42:187–195.
- Borrito-Esoda K, Myrick F, Feng J, et al. In vitro combination of amdoxovir and the inosine monophosphate dehydrogenase inhibitors mycophenolic acid and ribavirin demonstrates potent activity against wild-type and drug-resistant variants of human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:4387–4394.
- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents: recommendations of the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV. *MMWR*. 2002;51(No. RR-7). Available at <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/RR/RR5107.pdf>. Accessed December 17, 2003.
- Centers for Disease Control and Prevention. HIV/AIDS Surveillance Report, 2003 (Vol. 15). Atlanta: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2004. Also available at <http://www.cdc.gov/hiv/stats/hasrlink.htm>.
- Chan DJ. HIV-1 superinfection: evidence and impact. *Curr HIV Res*. 2004;2:271–274.
- Chapman TM, Plosker GL, Perry CM. Fosamprenavir: a review of its use in the management of antiretroviral therapy-naïve patients with HIV infection. *Drugs*. 2004;64:2101–2124.
- Clotet B, Raffi F, Cooper D, et al. Clinical management of treatment-experienced, HIV-infected patients with the fusion inhibitor enfuvirtide: consensus recommendations. *AIDS*. 2004;18:1137–1146.
- De Clercq E. HIV-chemotherapy and -prophylaxis: new drugs, leads and approaches. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004;36:1800–1822.
- De Clercq E. New anti-HIV agents and targets. *Med Res Rev*. 2002;22:531–565.
- Fortin C, Joly V. Efavirenz for HIV-1 infection in adults: an overview. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2004;2:671–684.
- Gallant JE, Pham PA. Tenofovir disoproxil fumarate (Viread) for the treatment of HIV infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2003;1:415–422.
- Gardner EM, Connick E. Illness of Immune Reconstitution: recognition and management. *Curr Infect Dis Rep*. 2004;6:483–493.
- Gewurz BE, Jacobs M, Proper JA, et al. Capravirine, a nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor in patients infected with HIV-1: a phase 1 study. *J Infect Dis*. 2004;190:1957–1961.
- Hartmann P, Rehwald U, Salzberger B, et al. Current treatment strategies for patients with Hodgkin's lymphoma and HIV infection. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2004;4:401–410.
- Herman ES, Klotman PE. HIV-associated nephropathy: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Semin Nephrol*. 2003;23:200–208.
- Hu DJ, Vitek CR, Bartholow B, et al. Key issues for a potential human immunodeficiency virus vaccine. *Clin Infect Dis*. 2003;36:638–644.
- Kelly LM, Lisziewicz J, Lori F. “Virostatics” as a potential new class of HIV drugs. *Curr Pharm Des*. 2004;10:4103–4120.
- Lange CG, Woolley IJ, Brodt RH. Disseminated *Mycobacterium avium*-intracellulare complex (MAC) infection in the era of effective antiretroviral therapy: is prophylaxis still indicated? *Drugs*. 2004;64(7):679–692.

- Masur H, Kaplan JE, Holmes KK. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons—2002. Recommendations of the US Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *Ann Intern Med.* 2002;137(5 Pt 2):435–478.
- Mathews G, Bhagani S. The epidemiology and natural history of HIV/HBV and HIV/HCV co-infections. *J HIV Ther.* 2003;8:77–84.
- Mbulaiteye SM, Parkin DM, Rabkin CS. Epidemiology of AIDS-related malignancies: an international perspective. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2003;17:673–696.
- Milinkovic A, Martinez E. Nevirapine in the treatment of HIV. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2004;2:367–373.
- Patel N, Koziel H. Pneumocystis jiroveci pneumonia in adult patients with AIDS: treatment strategies and emerging challenges to antimicrobial therapy. *Treat Respir Med.* 2004;3:381–397.
- Sankatsing SU, Weverling GJ, Peeters M, et al. TMC125 exerts similar initial antiviral potency as a five-drug, triple class antiretroviral regimen. *AIDS.* 2003;17:2623–2627.
- Smith HV, Corcoran GD. New drugs and treatment for cryptosporidiosis. *Curr Opin Infect Dis.* 2004;17:557–564.
- Turpin JA. The next generation of HIV/AIDS drugs: novel and developmental anti-HIV drugs and targets. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2003;1:97–128.
- UNAIDS 2004 report on the global AIDS epidemic. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Available at <http://www.unaids.org/bangkok2004/report.html>. Accessed March 21, 2005.
- Wang LH, Begley J, St Claire RL 3rd, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of emtricitabine support its once daily dosing for the treatment of HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2004;20:1173–1182.
- Wensing AM, Boucher CA. Worldwide transmission of drug-resistant HIV. *AIDS Rev.* 2003;5:140–155.
- Yeni P. Tipranavir: a protease inhibitor from a new class with distinct antiviral activity. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003;34 suppl 1:S91–94.
- Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CC, et al. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: updated recommendations of the International AIDS Society—USA Panel. *JAMA.* 2002;288:222–235.

Antibiyotiklerde Güncel Gelişmeler

Yarım yüzyıldır, enfeksiyon hastalıklarının yönetiminde ana eğilim antibiyotik tedavisinin geliştirilmesi ve saflaştırılması olmuştur. Yeni antibiyotiklerin geliştirilmesini teşvik eden faktörler dirençli bakteri suşları, ekonomi ve istenmeyen yan etkilerin yok edilmesi isteğidir. Son iki yüzyıldır, ağırlık *aminoglikozidlerden β-laktamlara ve karbapenem ve monobaktamlar* gibi yeni antibiyotik sınıflarını geliştirmeye kaymıştır. Ek olarak *vankomisin*, *TMP-SMX*, *eritromisin* ve *rifampin* geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Kinolonlar ciddi enfeksiyonları hastane dışı olarak tedavi edebilme olasılığını sağlamıştır. *Asiklovir*, *gansiklovir*, *zidovudin* ve *ribavirin* gibi antiviral ilaçların hepsi viral DNA polimerazı (revers transkriptazı) engelleyen ve uzayan viral DNA zincirini kesen *nükleozid analogudur*. Ek olarak sistemik mantar enfeksiyonlarının tedavisi için birkaç yeni imidazol bileşiği de takdim edilmiştir.

Seçilen antibiyotiklerin özellikleri için Tablo 1-9'a bkz. Antiretroviral ajanlar bu bölümde daha önce ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

Antibakteriyel Ajanlar

Çeşitli antibakteriyel ajanlar bakteri üzerinde farklı yollar ile etki eder. Örneğin, insanlardan ve diğer yüksek hayvanlardan farklı olarak, pek çok bakteri dış ortamdaki folik asiti kullanamaz ve bu nedenle büyümek için kendi folik asitini sentezlemek zorundadır. Sülfonamidler ve trimetoprimin her biri bu sentez yolundaki farklı bir enzimi bloke eder. Bu nedenle her iki ajana da duyarlı olan bakteriler 2 ilaç bir arada kullanıldığında ayrı ayrı kullanıldığından daha düşük dozda baskılanırlar. Bu yüzden bu iki ajan çoğunlukla sabit kombinasyon ilacı olarak sunulur.

Kinolonların farklı bir çalışma mekanizması vardır. Tam olarak etkilerini gösterebilmeleri için, bakteri kromozomunun çift zincirli DNA'sı, DNA giraz enzimi tarafından süper sarmal haline getirilmelidir çünkü kinolonlar bu enzimi bloke eder. Oldukça geniş gram-negatif ve gram- pozitif bakteri türlerine karşı geniş bir etki spektrumu olan birkaç yeni *florokinolon* da kullanımdadır.

Proteinleri yapmak için bakteri, her bir proteinin kodunu bakteriyel kromozom üzerindeki geninden *mesajcı RNA (mRNA)* olarak bilinen yeni sentezlenen özelleşmiş bir RNA zinciri üzerine kopyalarak işe başlar. Antitüberküloz bir ilaç olan rifampin bu mRNA zincirini sentezleyen enzimi seçici olarak bloke eder. Bir kere sentezlenince, mRNA zinciri kendini bakteriyel ribozomlara kopyalar ve ribozomun amino asitleri proteinlere çevirmesini sağlar. Bu işlem tetrasiklinler, kloramfenikol, eritromisin ve klindamisin tarafından farklı biçimlerde durdurulur; ancak ilaç kesilir ise işlem tekrar başlar. Etkileri geri dönüşümlü olduğu için bu ajanlar *bakteriyostatik* olarak düşünülür. Karşıt olarak, aminoglikozidler ribozomal protein sentezini geri dönüşümsüz olarak bozan bir antibiyotik sınıfına aittir; ilaç kesilse bile işlem devam edemez. Bu nedenle bu ilaçlar *bakterisidal*dir.

Bakteriyel proteinlerin kendileri ya da enzimatik ürünleri hücreyi çevreleyen hücre zarı da dahil olmak üzere bakteri hücresinin geri kalanını oluştururlar. Polimiksin ve kolitisin hücre zarını hayati olan bariyer fonksiyonunu yerine getiremeyecek biçimde bozarlar. Hücre zarının dışında, bakteriyi çevreleyen hücre duvarı vardır. Hücre duvarının bileşenleri bakteri hücrelerinden sentezlenir ve yüzeyde birleştirilmeden önce hücre zarı tarafından dışarıya taşınırlar. Bu taşınmayı bozan ilaçlar bir *Basillus subtilis* suşundan elde edilmiş bir topikal polipeptid olan bazitrasin ve bir glikopeptid olan vankomisinidir.

Son olarak bakteri büyümesindeki kritik adım bakteri hücre duvarının oluşumudur. Bileşenlerinin zorunlu olan çapraz bağlanması, insan hücreesindeki başka hiçbir şeye benzemeyen özel enzimler tarafından sağlanır. Penisilin ve benzer antibiyotik ajanların büyüyen ailesi, bu enzimlerden birini veya daha fazlasını seçici olarak baskılar. Bu aile yarı sentetik penisilinleri, tüm sefalosporin benzeri ilaçları ve imipenem gibi alışılmışın dışında yapısı olan β -laktamları içerir. Bu ilaçların hepsi β -laktam antibiyotikler etiketi altında beraberce gruplandırılmıştır çünkü yapısal formülleri kimyasal olarak β -laktam halkası olarak bilinen ayırt edici 4 atomlu bir yapı ile belirlenir. Bu β -laktam moleküllerinden birin-

Tablo 1-9 Seçilmiş Antibiyotiklerin Özellikleri

Antibiyotik	Spektrum*	Veriliş Yolu	Yan Etkileri/Özel Kullanım Alanları
Antibakteriyel Ajanlar			
Sülfonamidler (bakteriyostatik) Sülfizoksazol (Gantrisin)	İdrar yolu enfeksiyonları, +, -, <i>Nokardia</i> , lenfogranüloza venorum, trahom	PO	Kristalüri, alerjik reaksiyonlar (döküntü, ışığa hassasiyet ve ilaç ateşi), yenidoğanda kernikterus, böbrek hasarı, Stevens-Johnson Sendromu (uzun etkili sülfonamidler ile daha sık gözlenir), kan diskrazileri (agranülositoz), yaygın vaskülit
Trimetoprim-sülfametoksazol, TMP-SMX (Bactrim, Septra)	İdrar yolu enfeksiyonları, +, -, şigellozis, <i>Nokardia</i> , <i>Prömosistis pnömonisi</i>	PO, İV	Yukarıdakilere ek olarak bulantı ve kusma, ishal, döküntü, SSS irritabilitesi, kemik iliği toksisitesi. Karaciğer hasarı ve Stevens-Johnson sendromu ölümcül olabilir.
Penisilin G (Bakterisidal) Sıvı (pek çok marka)	+, <i>Naysseria</i> , spiroketler, aktinomikoz	Sadece İV	Penisilin alerjisi, ** Yüksek kan değerlerinde SSS toksisitesi, Coombs pozitif hemolitik anemi, nadiren nefrit
Prokain(pek çok marka)	Yukarıdakiler ile aynı	Sadece İM	Yukarıdakilerin aynı, ek olarak-kain reaksiyonları
Benzatın (Bicilin)	Spiroketler, <i>Streptokok</i> profilaksisi	Sadece İM	Uzamış penisilin alerjisi**
Yarı Sentetik Penisilinler (bakterisidal) Penisilin V (pen-Vee K)	+, <i>Naysseria</i> , spiroketler, aktinomikoz	PO	Aç karnına oral kullanıldığında Penisilin G'den daha iyi emilir
Nafsilin (Unipen)	Penisilnaz üreten <i>Staf</i> aktinomikoz	İV	Penisilin alerjisi, ** flebit, interstisyel nefrit, ishali nadiren kemik iliği toksisitesi
Kloksasilin (Tegopen)	+, özellikle <i>Staf</i>	PO	Penisilin alerjisi, ** Gİ şikayetler. Aç karnına oral kullanıldığında nafsilin ve oksasiline göre daha iyi emilir ve tolere edilir.
Dikloksasilin (Dynapen)	+, özellikle <i>Staf</i>	PO	Yukarıdakiler ile aynı

*Semboller: + = gram pozitif; - = gram negatif; Staf =penisilnaz üretenler.

**Penisilin alerjisi anafleksiden serum hastalığına kadar geniş bir yelpazeyi içerir.

(Devamı)

Tablo 1-9 Seçilmiş Antibiyotiklerin Özellikleri (Devamı)

Antibiyotik	Spektrum*	Veriliş Yolu	Yan Etkiler/Özel Kullanım Alanları
Ampisilin (polyciclin)	+, özellikle <i>Enterokok</i> (Staf hariç) ve bazı -, özellikle <i>Hemofilius influenza</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Salmonella türleri</i> , <i>Eşereşya koli</i>	IV, PO	Penisilin alerjisi, ** Gl şikayetler (PO kullanımında). Viral hastalıklarda kızamıklık sıkır (alerji olmayan makülopapüller döküntü).
Ampisilin-subaktam (Unasyn)	Ampisilinle aynı, ek olarak beta-laktamaz üretenler ve bazı anaeroblar	IV	Penisilin alerjisi, ** ishal. karaciğer enzimlerinde yükselme
Amoksisilin (Amoxil)	Yukarıdakiler ile aynı, <i>Şigella hariç</i>	PO	Yukarıdakiler ile aynı. Oral ampisiline göre daha iyi emilir. Basilli dizanteri hariç tüm durumlarda oral ampisilin yerine kullanılmaldır.
Amoksisilin-potasyum klavulonat (Augmentin)	Amoksisilin ile aynı, ek olarak beta-laktamaz üretenler (<i>Hemofilius influenza</i> , <i>Branhamella türleri</i> ve <i>Staf türleri</i>)	PO	Amoksisilin ile aynı, ek olarak ishale daha sık rastlanır
Tikarsilin (Ticar)	-, özellikle <i>Psödomonas aeruginosa</i> ve <i>Proteus türleri</i> , abdominal anaeroblar ve bazı +, <i>Staf hariç</i>	IV	Penisilin alerjisi, ** nadiren kanama yatkınlığı, hipokalemi (4.0 mEq Na+/gm), karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, Kandida'nın fazla üremesi
Tikarsilin-potasyum klavulonat (Timentin)	Tikarsilin ile aynı, ek olarak beta-laktamaz üretenler (<i>Klebsiella türleri</i> , <i>Bakteroides fragilis</i> ve <i>Serratia türleri</i>)	IV	Tikarsilin ile aynı, ek olarak ishal ve bulantı daha sıkır. Kandida'nın fazla üremesi sıkır.
Mezlosilin (Mezlin)	Tikarsilin ile aynı	IV	Tikarsilin ile aynı
Piperasilin (Pipracil)	-, <i>Psödomonas</i> ve <i>Klebsiella</i> ve abdominal anaeroblar da dahil diğer aerobik gram negatif basillere karşı tüm yarı sentetik penisilinlerin en etkilisidir	IV	Tikarsilin yarı kadar Na+ tikarsilin ile benzerdir ancak hastaların yaklaşık %25'inde aşırı duyarlılık reaksiyonu ve/veya ishal gelişir. Bir aminoglikozid ile beraber kullanılması gerekmektedir. Nadiren kanama yatkınlığı gözlenir.

*Semboller: + = gram pozitif; - = gram negatif; Staf = penisilinaz üretenler.

**Penisilin alerjisi anafleksiden serum hastalığına kadar geniş bir yelpazeyi içerir.

Tablo 1-9 Seçilmiş Antibiyotiklerin Özellikleri (Devamı)

Antibiyotik	Spektrum*	Veriliş Yolu	Yan Etkiler/Özel Kullanım Alanları
Piperasilin-tazobaktam (Zosyn)	Piperasilin ile aynı, ek olarak beta-laktamaz üretenler ve anaeroblar	iv	Piperasilin ile aynı
Sefalosporinler (bakterisidal) <i>Birinci nesil sefalosporinler</i> Sefazolin (Kefzol, Ancyf)	+ ve bazı –; Staf tedavisinde başanlı değil	IM, IV	Enjeksiyon bölgesinde tromboflebit veya ağrı, döküntü, ürtiker, eozinofili, nötropeni.
Sefalekssin (Keflex)	+, Staf ve bazı –	PO	Yukarıdakiler ile aynı, ek olarak GI şikayetler.
Sefradin (Anspor, Velosef)	+, Staf ve bazı –	PO	Yukarıdakiler ile aynı
Sefadroksil monohidrat (Duracef)	+, Staf ve bazı –	PO	Döküntü, ürtiker, GI şikayetler
<i>İkinci nesil (genişletilmiş spektrumlu) sefalosporinler</i> Sefomandol (Mandol)	+, özellikle Staf ve bazı –	IV	Tromboflebit yukarıdakilere göre daha nadirdir, döküntü, ilaç ateşi, eozinofili, hipoprotrombinemi, ± kanama, MRSE'yi de içeren Staf'a karşı oldukça etkili koruma.
Sefoksitin (Mefoxin)	+, –abdominal anaeroblar (tüm sefalosporinlerin içinde en etkiliisi)	IV	Tromboflebit, ateş, döküntü, eozinofili, bulantı, kusma, kemik iliği ve karaciğer toksisitesi.
Sefonisid (Monocid)	– ve bazı anaeroblar	IV	Çoğunlukla kolorektal veya jinekolojik cerrahiden önce profilaksi amacı ile kullanılır; enjeksiyon bölgesinde ağrıya neden olabilir, eozinofili, GI şikayetler, döküntü.
Sefaklor (Ceclor, Distador)	+ ve bazı –, Hemofilus türleri	PO	Diğer sefalosporinler ile benzer toksisite. Temel kullanım alanları çocuklarda KBB enfeksiyonları ve KOAH'lı erişkinlerde solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisidir.

*Semboller: + = gram pozitif; – = gram negatif; Staf = penisilinaz üretenler.

(Devamı)

Tablo 1-9 Seçilmiş Antibiyotiklerin Özellikleri (Devamı)

Antibiyotik	Spektrum*	Veriliş Yolu	Yan Etkiler/Özel Kullanım Alanları
Sefuroksim sodium (IV: Zinacef, Kefurox); sefuroksim aksetil (PO: Cefitin)	+ ve bazı -, Hemofilus türleri	IV, PO	Döküntü, GI şikayetler.
Sefotetan (Cefotan)	-, anaeroblar	IM veya IV	Uzun yarı ömürlü sefoksitin. Hipoprotrombinemi, hemolitik anemi ve disülfiram benzeri reaksiyon.
<i>Üçüncü nesil (ultrageniş-etkili) sefalosporinler</i>			
Sefotaksim (Claforan)	-, pekçok çoklu ilaç direnci olan organizma dahil	IV	Sefalosporin aşırı duyarlılık reaksiyonları, tromboflebit.
Sefoperazon (Cefobid)	-, Psödomonas türleri ve pekçok çoklu ilaç direnci olan organizma, bazı anaeroblar dahil	IM veya IV	Menejitte SSS'ye iyi geçiş Sefalosporin aşırı duyarlılığı, hipoprotrombinemi, ishal. 8-12 saatte bir uygulanabilir.
Seftriakson (Rocephin)	Sefotaksim ile benzer; gonore, Borrelia burgdorferi	IM veya IV	Oldukça uzun yarı ömrü nedeni ile hastane dışı tedavi için uygundur. Gonore tedavisinde ilk tercih. Lyme hastalığının bütün formlarına etkili. Menejitte SSS'ye iyi geçiş.
Seftazidim (Fortaz, Tazidime, Tazicef)	-, özellikle psödomonas türleri	IM, IV	İyi bir antipsödomonal sefalosporin, uzun yarı ömür: 8-12 saatte bir uygulanabilir. En iyi çok amaçlı üçüncü nesil sefalosporin.
Seftizoksım (Cefizox)	Pekçok – ve anaeroblar	IV	Döküntü, GI şikayetler, Karaciğer enzim yükseliği.
Sefiksım (Suprax)	+, bazı – (Hemofilus influenza, Branhamella kataralis)	PO	İshal, bulantı, karın ağrısı, gaz şikayetleri. İlk ağızdan kullanılan üçüncü nesil sefalosporin.
Sefpodsksim proksetil (Vantin)	+, -, Enterobakter, Psödomonas, Serratia, Morganella, Enterokok, çoğunlukla dirençli enfeksiyonlar	PO	KBB, solunum ve idrar yolları enfeksiyonlarında günde iki kez kullanılır. Komplike olmayan gonorede tek doz.
Sefprozil (Cefzil)	+, -, Hemofilus'u da içerir	PO	Döküntü, GI şikayetler

*Semboller: + = gram pozitif; – = gram negatif; Staf = penisilinaz üretenler.

Tablo 1-9 Seçilmiş Antibiyotiklerin Özellikleri (Devamı)

Antibiyotik	Spektrum*	Veriliş Yolu	Yan Etkiler/Özel Kullanım Alanları
Sefibütien (Cefax)	+, -, <i>Hemofilus</i> , <i>Moraksella</i> 'yı da içerir	PO	Herhangi bir avantajı yok.
Seftinir (Omnicef)	+, -, <i>Hemofilus</i> 'u da içerir	PO	Döküntü, GI şikayetler.
Sefditoren (spectracef)	+, -, <i>Hemofilus</i> 'u da içerir	PO	Oldukça geniş etki spektrumu var ancak Psödomonas'a karşı etkili değil
<i>Dördüncü nesil (çok geniş spektrumlu) sefalosporinler</i>			
Sefepim (Maxipime)	+, -, bazı anaeroblar	IV,IM	Pahalı.; seftazidimden biraz daha iyi gram negatif kapsayıcılık
Sefpirom	+, -, bazı anaeroblar	IV,IM	Sepsiste etkili
Karbasefemler (bakterisidal)			
Loracarbef (Lorabid)	+, -, <i>Hemofilus</i> 'u da içerir	PO	Döküntü, GI şikayetler
Sefamisinler (bakterisidal)			
Sefmetazol (Zefazone)	İkinci nesil sefalosporinler ile aynı	IV	GI şikayetler, döküntü, böbrek yetmezliği olan hastalarda nöbetler, ikinci nesil sefalosporinlere göre daha fazla yan etki.
Monobaktamlar (bakterisidal)			
Aztreonam (Azactam)	Pek çok -, + ve anaeroblara etkili değil	IM,IV	Tek halkalı beta laktamların ilki. Aminoglikozidlerin etki spektrumuna sahip ancak ototoksitesi nefrotoksitesi yok. Penisiline alerjik hastalarda çapraz reaksiyon yok.
Karbapenemler (bakterisidal)			
İmipenem-silastatin (Primaxin)	+, -, Psödomonas türleri ve çoklu ilaç direnci olan türler dahil, anaeroblar	IV	Bulantı, ishal, flebit, SGOT (serum glutamik-oksaloasetik asit transaminaz) ve SGPT'de(serum glutamik-pirüvük asit transaminaz) yükseklik, nöbetler. Karbapenemlerin ilk örneği. Kandida süperenfeksiyonu sıkır. Oldukça geniş spektrum.

*Semboller: + = gram pozitif; - = gram negatif; Staf =penisilnaz üretenler.

(Devamı)

Tablo 1-9 Seçilmiş Antibiyotiklerin Özellikleri (Devamı)

Antibiyotik	Spektrum*	Veriliş Yolu	Yan Etkiler/Özel Kullanım Alanları
Meropenem (Merrem)	İmipenem ile benzer ancak +'lara karşı daha az etkili, -lere karşı daha etkili	IV	Ek olarak silastatine gerek kalmaz çünkü enzimatik yıkıma daha dirençlidir; nöbet sorunu daha az
Ertapenem	Meropenem ile benzer	IM, IV	Meropenem ile benzer; günde tek doz
Faropenem	Meropenem ile benzer	PO	Meropenem ile benzer
Makrolidler (bakteriyostatik)			
Eritromisin	+ , spiroketler, <i>Mikoplazma</i> , <i>Lejyonella</i> , <i>Kampilobakter</i>	PO, IV PO ,IV	GI şikayetler,karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, karaciğer hasarı, stomatit, tromboflebit, (IV kullanımında). Ağzdan kullanıldığında tok karına alınmalı
Klindamisin (Cleocin)	+ , anaeroblar, aktinomikoz	PO	GI toksisite ciddi hatta ölümcül olabilir
Azalidler			
Klaritromisin (Biaxin)	+ , <i>Mikoplazma</i> , <i>Klamidyia</i> , <i>Lejyonella</i>	PO	Yüksek dozlarda geri dönüşümlü doza bağlı işitme kaybı. Eritromisine göre daha az GI şikayet.
Azitromisin (Zithromax)			
Diritromisin (Dynabac)			
Roksitromisin			
Spiramisin			
Josamisin			
Ketolidler			
Telitromisin (Ketek)	+ , <i>Mikoplazma</i> , <i>Klamidyia</i> , <i>Lejyonella</i> . Çoklu ilaç direnci olan +'lara etkili	IV,PO	Yukarıdakilere benzer
Glikopeptidler (bakterisidal)			
Vankomisin (Vancocin)	+ , özellikle Staf ve <i>Enterokok</i> , <i>Klostridya</i> ve diğer beta-laktam-dirençli +		Tromboflebit, lökopeni. Dirençli enterokok ve duyarlılığı azalmış Staf suşları artmaktadır.

*Semboller: + = gram pozitif; – = gram negatif; Staf =penisilinaz üretenler.

Tablo 1-9 Seçilmiş Antibiyotiklerin Özellikleri (Devamı)

Antibiyotik	Spektrum*	Veriliş Yolu	Yan Etkiler/Özel Kullanım Alanları
Teikoplanin (Targocid)	Vankomisin ile benzer, <i>Streptokok</i> ve <i>Enterokok'a</i> karşı daha etkili. Bazı Vankomisine dirençli <i>Enterokok</i> suşlarına karşı etkili	IV,IM	Daha uzun yarı ömür (günde tek doza müsaade eder), daha az toksisite, böbreğe daha az toksik, dokuya geçişi vankomisinden daha iyi.
Tetrasiklinler† (bakteriyostatik) <i>Bakteriyel etki sırasına göre:</i> Minosiklin (Minocin)	+ ve –, spiroketler, <i>Mikoplazma</i> , lenfogranüloma venorum, psittakoz, <i>Riketsiya</i> Yukarıdakiler ile aynı	PO, IV	En etkili. Metisiline dirençli stafilokokların, özellikle MRSE, tedavisinde ve meningokoklara karşı profilakside vankomisine alternatif olarak kullanılabilir. Baş dönmesi. Karaciğerden atılır bu nedenle böbrek yetmezliğinde tercih edilir.İdrar yolu enfeksiyonlarında kullanılmamalıdır. Fototoksik reaksiyonlar.
Doksisisiklin (Vibramycin)	Yukarıdakiler ile aynı	PO, IV	Fototoksik reaksiyonlar.
Tetrasiklin	Yukarıdakiler ile aynı	PO,IV	Rutin kullanım için muhtemelen en iyi tercih. Kandida aşırı çoğalması.
Aminoglikozidler (Bakterisidal) Streptomisin	Tüberküloz, –, <i>Pasitörelle</i> türleri, <i>Françisella</i> türleri	Sadece IM	Vestibüler hasar, ilaç ateşi, periferik nöropati.
Gentamisin (Garamycin)	Toplumda edinilmiş –; + veya anaeroblara karşı etkili değil	IM veya yavaşça IV	Vestibüler hasar, böbrek hasarı, kürar benzeri etki.
Tobramisin (Nebcin)	–, özellikle <i>Psödomonas</i> ve <i>Aeromonas</i>	IM veya yavaşça IV	Gentamisinden daha az nefrotoksik. Psödomonas'a karşı etkili.
Netilmisin (Netromycin)	–, gentamisin/tobramisine dirençli bazı organizmalar da dahil	IM veya yavaşça IV	Gentamisin ya da tobramisinden daha az toksik olabilir.

* Semboller: + = gram pozitif; – = gram negatif; Staf =penisilnaz üreticiler.

† Tetrasiklinlerin yan etkileri: GI rahatsızlık, kemik lezyonları, 8 yaşına kadar çocuklarda ve 4. aydan sonra gebelerde kullanıldığında yenidoğanda dişlerde boyanma ve biçimsizlik, emilim bozukluğu, enterokolit, ışık hassasiyeti (en sık demetilklorotetrasiklin ile). Parenteral dozlar özellikle gebelerde ve böbrek hastalığı olanlarda ciddi karaciğer hasarına neden olabilir; alerjik reaksiyonlar, kan diskrazileri, protein metabolizması ile karışır, bebeklerde kafa içi basınç artışı, bozuk tetrasiklinler nedeni ile Fankoni benzeri sendrom. Tok karına alınmalı ancak süt ve süt ürünlerinden kaçınılmalı.

(Devamı)

Tablo 1-9 Seçilmiş Antibiyotiklerin Özellikleri (Devamı)

Antibiyotik	Spektrum*	Veriliş Yolu	Yan Etkiler/Özel Kullanım Alanları
Amikasin (Amikin)	- , gentamisin/tobramisine dirençli pek çok gram negatifte karşı etkili. Hastane kaynaklı gram negatif enfeksiyonlar için uygun.	İM veya yavaşça IV	Nefrotoksik ve ototoksik (işitme kaybı vestibüler etkiden daha çok). Kürar benzeri etki.
Kinolonlar (bakterisidal)	+ , pek çok - , çoklu ilaç direnci gösteren izolatlar. MRSA ve MRSE de dahil. <i>Enterokok</i> için etkili değil.	PO	Pahalı, Kandida aşırı çoğalması, fotosensitivite reaksiyonları, hipoglisemi, hiperglisemi.
Norfloksasin (Noroxin)	Yukarıdakiler ile aynı	PO	Komplike idrar yolu enfeksiyonları için oldukça geniş etki.
Siprofloksasin (Cipro)	Yukarıdakiler ile aynı	PO, IV	Oldukça geniş etki spektrumu sayesinde karışık enfeksiyonlarda, enfeksiyöz ishalde, SSS hariç vücudun her yerindeki çoklu ilaç direnci gösteren organizmalarda kullanıma uygundur.
Yeni kinolonlar	+ ve - için artmış etkinlik	PO	Yukarıdakiler ile aynı
Ofloksasin (Floxin)			
Sparfloksasin (Zagam)			
Enoksasin (Penetrex)			
Temafloksasin (Orniflox)			
Lomefloksasin (Levaquin)			
Trovafloksasin (Trovon)			
Moksifloksasin (Avelox)			
Gatifloksasin (Tequin)			
Gemifloksasin (Factive)			
Klinafloksasin			
Diğer ajanlar			
Kloramfenikol (Chloromycetin)	+ , - , anaeroblar, Riketsiya; bakteriyostatik	PO, IV	Yenidoğanlarda "Gri bebek" sendromu, kemik iliği toksitesi, optik atrofi ve periferik nöropati.
Metranidazole (Flagyl, Flagyl IV)	Anaeroblar, <i>Kampilobakter</i> , amip, <i>Trikomonas</i> , <i>C diffisile</i> ; bakteriyostatik	PO, IV	Gİ rahatsızlık, baş dönmesi, ataksi, periferik nöropati, flebit, karsinogen(?), Antabuz benzeri reaksiyon.

*Semboller: + = gram pozitif; - = gram negatif; Stat = penisilinaz üretkenler.

Tablo 1-9 Seçilmiş Antibiyotiklerin Özellikleri (Devamı)

Antibiyotik	Spektrum*	Veriliş Yolu	Yan Etkiler/Özel Kullanım Alanları
Rifampin (Rifadin)	TB, Staf (sinerjistik),meningokok profilaksisi; bakterisidal	PO	Karaciğer toksisitesi, grip benzeri sendrom, vücut sıvılarının renginde değişiklik, ilaç etkileşimi
Pentamidin (Pentam 300)	<i>Pnömosistis</i> pnömonisi	IV, aerosol	Hipotansiyon, hipoglisemi,anormal karaciğer foksizyon testleri, azotemi, kemik iliği toksisitesi
Yeni Antibiyotik Sınıfları			
Streptograminler (bakterisidal)			
Kinopristin/Dalfopristin (Synercid)	Çoklu ilaç direnci gösteren + organizmalara,hatta vankomisine azalmış duyarlılık gösterenler dahil, karşı etkili	IV	Kombine ilaç olarak bakterisidaldır. Diğer antibiyotikler ile çapraz direnç yoktur. GI yan etkiler, döküntü, miyalji.
Oksazolidinonlar (bakterisidal)			
Linezolid (Zyvox)	Kinopristin/Dalfopristin ile benzer	iv, PO	Monoamin oksidaz inhibe edici etkisi nedeni ile ilaç etkileşimleri mümkündür.
Eperezolid (araştırma safhasında)			
Everninomisinler (bakterisidal)			
Evernimisin (Zitracin)	Kinopristin/Dalfopristin ile benzer	iv	Metisiline dirençli ve vankomisine orta derecede duyarlı organizmalara karşı etkili.
Avilamisin	Kinopristin/Dalfopristin ile benzer	iv	Yukarıdaki ile benzer.
Lipopeptidler (bakterisidal)			
Daptomisin (araştırma safhasında)	Kinopristin/Dalfopristin ile benzer	iv, PO	Bir çalışmada ilaca dirençli + suşlara karşı tüm antibiyotiklerin arasında en bakterisidal olanı.

*Semboller: + = gram pozitif; – = gram negatif; Staf =penisiliaz üretkenler.

(Devamı)

Tablo 1-9 Seçilmiş Antibiyotiklerin Özellikleri (Devamı)

Antibiyotik	Spektrum*	Veriliş Yolu	Yan Etkiler/Özel Kullanım Alanları
Antifungal Ajanlar (Fungistatikler)			
Nistatin (Mycostatin)	<i>Kandida</i>	PO tablet ya da süspansiyon; topikal krem, pomad, toz; Gü yıkama solüsyonu, vajinal supozituvar	Kandida aşırı çoğalmasını engellemek için veya GI, mukozal veya cilt kandidiyazisinin topikal tedavisinde faydalı.
5-florositozin (Ancobon, Ancotil)	<i>Kandida, Kriptokok</i>	PO	GI rahatsızlık, lökopeni, karaciğer toksisitesi. Özellikle böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda toksik.
Amfoterisin B (Fungizone, Amphotec)	Çoğunlukla invazif mantarlar, oral kandidiyaz	Sistemik kullanım için IV, sadece oral kandidiyazis için PO	Titreme, ateş, bulantı, kusma, tromboflebit, böbrek toksisitesi, hipokalemi, kemik iliği baskılanması, şok, kardiyotoksisite.
Mikonazol (Micatin, Monistat)	<i>Kandida</i> , dermatofitler	Topikal veya vajinal krem, IV	Kandida ve dermatofitler için topikal tedavi. IV kullanımda tromboflebit, trombositoz, anemi.
Klotrimazol (Lotrimin, Gyne-lotrimin, Mycelex)	<i>Kandida</i> , dermatofitler	Topikal solüsyon, vajinal supozituvar, PO	Yukarıdaki ile aynı.
Ketokonazol (Nizoral)	Mantarların çoğu	PO	Döküntü, kaşıntı, bulantı, jinekomasti, karaciğer toksisitesi, üreme bozukluğu.
<i>Yeni İmidazoller</i> Flukonazol (Diflucan) Itrakonazol (Sporanox) Vorikonazol (Vfend) Krokonazol	<i>Kandida, Kriptokok</i>	PO, IV	Amfoterisin ve flusitozine göre daha az toksisite. Ketakonazolden daha iyi tolere edilir.
Alilaminler Terbinafin (Lamisil)	Onikomikoza neden olan dermatofitler	PO	Baş ağrısı, GI şikayetler, döküntü.

*Semboller: + = gram pozitif; - = gram negatif; Staf = penisilinaz üretenler.

Tablo 1-9 Seçilmiş Antibiyotiklerin Özellikleri (Devamı)

Antibiyotik	Spektrum*	Veriliş Yolu	Yan Etkiler/Özel Kullanım Alanları
Benzilaminler			
Butenafin (Mentax)	Cildin ve tırnakların dermatofit enfeksiyonu	Topikal	Döküntü.
Antiviral Ajanlar†			
Asiklovir (Zovirax)	HSV, varisella-zoster	IV, PO, topikal	Böbrek toksisitesi, SSS toksisitesi, bulantı, kusma.
Famsiklovir (Famvir)	HSV, varisella-zoster	PO	Asiklovirden daha seyrek dozlam (8 saatte bir).
Valasiklovir (Valtrex)	HSV, varisella-zoster	PO	Asiklovirin ön ilacı. Daha seyrek dozlam (8 saatte bir).
Gansiklovir (Cytovena)	CMV, EBV, HSV	IV	Böbrek toksisitesi.
Sidofovir (Vistide)	CMV, EBV, HSV	IV, intraoküler	CMV ve asiklovire dirençli HSV'de etkili, uzamış etki süresi seyrek dozlama izin verir (2 haftada bir IV).
Valgansiklovir (Valcyte)	CMV	PO	Diğer ajanlara dirençli olan CMV suşlarına karşı etkili.
Amantadin (Symmetrel, Symadine)	İnfluenza A	PO	SSS toksisitesi, antikolinerjik reaksiyonlar.
Rimantadin (Flumadine)	İnfluenza A	PO	Amantadinden daha az yan etki.
Zanamivir (Relenza)	İnfluenza A ve B	Inhale	Inhale nöraminidaz inhibitörü. Tedavide ve temas profilaksisinde kullanım için onaylanmış.
Oseltamivir (Tamiflu)	İnfluenza A ve B	PO	Oral nöraminidaz inhibitörü. Diğerlerine göre direnç ve yan etki daha az. Tedavide ve temas profilaksisinde kullanım için onaylanmış.
Ribavirin (Virazole)	Respiratuvar sinsityal virüs (RSV), hepatit C, hantavirüslerde kullanım için araştırılıyor	Inhale, IV, PO	Hepatit C tedavisinde interferon-α ile sinerjistik.

* Semboller: + = gram pozitif; - = gram negatif; Staf = penisilinaz üretenler.

† HIV enfeksiyonu tedavisinde için kullanılan antiviral ajanlar bu bölümdeki AIDS kısmında anlatılmıştır.

den az miktarda bile olsa enfekte eden bakteriye tutunur ise bakteri hücre duvarında yarıklar oluşur ve bu yarıklar boyunca bakteri parçalanır ve ortadan kaldırılır.

Böylece antibakteriyel ajanlar bakteri üzerindeki ya da içindeki özel hedeflerine göre gruplara ayrılabilirler:

- β -laktamlar ve glikopeptidler hücre duvarı sentezini engeller
- polimiksinler hücre zarı işlevini bozar
- kinolonlar ve rifampisinler nükleik asit sentezini bozar
- makrolidler, aminoglikozidler ve tetrasiklinler ribozom işlevini engeller
- trimetoprim ve sülfonamidler folat metabolizmasını engeller

Bütün antibiyotikler duyarlı bakterileri yok ederek dirençli bakterilerin çoğalmasını kolaylaştırır. Veterinerlik ve tarımsal amaçlar için antimikrobiyal ajanların yaygın kullanımı çoklu direnç gösteren mikroorganizmaların ortaya çıkmasına katkıda bulunsa da, özellikle hastanelerde, antibiyotiklerin aşırı kullanımı direnç için en önemli katalizördür. Bakteriler antibiyotiklere, antibiyotik inaktivasyonu, mikroorganizmada antibiyotik birikiminin azalması ya da mikroptaki hedef bölgenin değiştirilmesi ile direnç gösterir. Örneğin, penisilin ve sefalosporinlere karşı direnç β -laktam halkasını parçalayan ve böylelikle antibiyotiğin etkinliğini ortadan kaldıran β -laktamaz enzimi ile başlatılır. Direnç kromozom mutasyonlarıyla ya da *plazmid direnci* olarak da bilinen ekstrakromozomal DNA varlığı ile aktarılabilir. Plazmid direnci epidemiyolojik açıdan bakıldığında daha önemlidir çünkü aktarılabilir ve çoğunlukla oldukça dayanıktır; ayrıca aynı anda pek çok antibiyotik grubuna karşı direnç sağlar ve çoğu zaman mikroorganizmanın kolonize olmasını ve hassas bir konağı invaze etmesini sağlayan diğer etmenlerle ilişkilidir.

Direnç sağlayan plazmidler neredeyse tüm bakterilerde tanımlanmıştır. Üstelik pek çok bakteri plazmidlere ve kromozomlara girebilen transpozonları içerir. Bu sayede plazmidler direnç için olan kromozomal genleri alabilir ve halen dirence sahip olmayan türlerle bunları aktarabilir.

Edinilmiş kromozomal ya da plazmid aracılı dirence sahip bakteriler 3 farklı yol ile antibiyotikleri etkisiz hale getirebilir ya da yıkabilir (bu mekanizmalardan birini ya da birkaçını aynı anda kullanabilirler):

- antibakteriyel ajanın reseptör bölgesine ulaşmasını engelleyerek
- hedef enzimi değiştirerek ya da çoğaltarak ve böylelikle antibakteriyel ajana duyarlı hale getirerek
- antibakteriyel ajanı yıkan veya girişini ya da reseptöre bağlanmasını değiştiren enzimler sentezleyerek

Antimikrobiyal duyarlılık testleri, her zaman in vivo ve in vitro duyarlılıkla uyum göstermese de akılcı antibiyotik seçimine izin verir. Disk difüzyon duyarlılık testi izole edilmiş patojene karşı genellikle kullanılan antibiyotiklerin inhibitör aktivitesi hakkında niteliksel veri sağlamaktadır ve çoğu zaman bu veri yeterlidir. Enfektif endokardit gibi ciddi enfeksiyonlarda patojeni inhibe eden ve öldüren ilaç konsantrasyonlarının miktarını belirlemek faydalıdır. İzole edilmiş bir patojenin belirli inokulumunun çoğalmasını engelleyen en düşük ilaç konsantrasyonuna *minimal inhibitör konsantrasyon* (*minimal inhibitory*

concentration- MIC), %99.9'unun ölümünü sağlayan konsantrasyona *minimal öldürücü konsantrasyon (minimal lethal concentration – MLC)* denir. Bakterisidal ilaçlar için MIC ve MLC çoğunlukla benzerdir.

Tedavi edilmiş bir hastanın serumunun antibakteriyel aktivitesi, serum bakterisidal titreleri ölçülerek tahmin edilebilir. Klinik deneylere göre tepe serum bakterisidal titre 1,8 ya da daha fazla olduğunda damar içi enfeksiyonların çoğunlukla kontrol edilir. İmmün yetmezlikli hastalarda ya da hayatı tehdit eden enfeksiyonlarda bakterisidal tedavi tercih edilir. Diğer hastalar bakterisidal ya da bakteristatik ilaçlar ile etkin olarak tedavi edilebilir. Bazı klinik durumlarda (örneğin enterokokal endokardit, granülositopenik hastada gram negatif septisemi) kombine antimikrobiyal tedavi olası antagonizmanın ve toksisitenin en aza indirilmesi için durum değerlendirilerek kullanılmalıdır.

β-Laktam antibiyotikler

β-laktam grubu, hepsi özel mikrobiyal bağlanma bölgelerine bağlanan β-laktam halkasına sahip ve hücre duvarı sentezine müdahale eden penisilinler, sefalosporinler ve monobaktamları içerir. Karbapenem ve karbasefemler β-laktamlar ile beraber sınıflandırılırlar ancak çok az farklı bir halka yapısına sahiptirler. Yeni β-laktam ajanlar ortaya çıktıkça bu ajanları nesilleri ile adlandırmak geleneksel hale gelmiştir. “Nesil”, ajanı sadece tarihsel olarak sınıflamakla kalmaz, antimikrobiyal spektrumunu da ifade eder. Yeni ajanların büyük çoğunluğu enzimatik yıkıma direnç geliştirecek biçimde β-laktam halkasının yan zinciri ile oynanarak oluşturulmuştur. Ancak, yeni antibiyotiklerin bazılarının (üçüncü nesil sefalosporinler gibi) gram pozitif koklara, özellikle stafilokoklara, karşı gücü daha azdır.

Penisilinler İlk doğal penisilinler, tip G ve V, penisilinaz enzimi tarafından yıkılmıştır. Metisilin, nafsilin, aksasilin, kloksasilin gibi *penisilinaza dirençli penisilinler*, dirençli olan *Stafilokok* türlerinin tedavisi için geliştirilmiştir ve metisiline dirençli *S epidermidis* suşu hariç etkili olmuşlardır. Penisilinlerin bir sonraki nesli penisilin çekirdeğinin açıl yan zincirine amino grubu yerleştirilmesi ile oluşturulan *aminopenisilinleri*, ampisilin ve amoksisilini, içermektedir. Bu değişiklik etkinliklerini *H influenza*, *E coli* ve *Proteus mirabilis* kapsayacak şekilde genişletmiştir. Bir sonraki gelişme *P aeruginosa*, *Enterobakter* türleri ve indolpozitif *Proteus* suşları gibi gram negatif basillere karşı etkili olan *karboksipenisilinler*, karbenisilin ve tikarsilin idi. Bu nedenle karboksipenisilinler kolanjit, divertiküler ruptür ve jinekolojik enfeksiyonlar gibi karın içi rahatsızlıklarda özellikle etkilidir. *Asilüreidopenisilinler* olarak da bilinen dördüncü nesil penisilinler, azlosilin, mezlosilin ve piperasilini içermektedir. Halen bu nesil penisilinler, Enterobakteriasea, *P aeruginosa* ve febril nötropenik hastalarda, hem de cilt florası, yumuşak doku, karın içi floranın kombinasyonuna ikincil enfeksiyonların ve pelvik enfeksiyonların tedavisinde etkilidir. Ancak direnç gelişimi olasılığı nedeni ile yeni penisilinler genellikle bir aminoglikozid ile beraber uygulanır. Bununla beraber güncel veriler, bu gibi durumlarda bunların eski penisilinlere göre daha üstün olduklarını göstermemektedir.

Alerjik reaksiyonlar, penisilinlerin kullanımı ile karşılaşılan belli başlı ters etkilerdir. Esasında, antimikrobiyal ajanlar arasında penisilinler alerjinin en önde gelen nedenidir.

Penisilin alerjisi toplumun genelinde %3-%5 oranında ve daha önce penisilin kullanmış olan hastaların %10'unda görülebilir. Dahası penisilin ile indüklenen anafaksi için bildirilen mortalite oranı yaklaşık %10'dur. Yüksek dozlar ya da uzun süre kullanım yüksek sıklıkta istenmeyen reaksiyon ile ilişkili gibi görünmektedir. Penisiline karşı alerjik tepkiler ilaç ağızdan alındığında daha az gözlenir. Tepkimeler sıvı kristalin penisilin G enjeksiyon yolu ile verildiğinde biraz daha sık, prokain penisilin G kas içine uygulandığında ise belirgin biçimde daha sıktır. Yarı sentetik ve doğal penisilinler arasındaki çapraz alerji yapma durumu, bunların ortak 6-aminopenisilanik asit çekirdeği ve hassaslaştırıcı türevlerinden kaynaklanır. Sefalosporinlere karşı çapraz alerji %3-%5 hastada gözlenebilir ve her iki antimikrobiyal ajan grubunun birine karşı anafaksi, anjionörotik ödem ya da ürtiker hemen gelişirse özel olarak dikkat edilmelidir.

Sefalosporinler *Birinci nesil sefalosporinler* toplumda kazanılan enfeksiyonların çoğundan sorumlu olan β -laktamaz üreten gram pozitif koklara ve gram negatif basillere karşı etkilidir. *Basillus fragilis*, *P aeruginosa* ve *Enterobakter* türleri, metisiline dirençli stafilokoklar gibi, tipik olarak dirençlidir. Birinci nesil sefalosporinlerin hiçbirisi menenjit tedavisi için yeterli konsantrasyonlara ulaşacak biçimde meninksleri geçmez.

İkinci nesil genişletilmiş spektrumlu sefalosporinler gram negatif basillere karşı genişletilmiş kapsama sağlar.

Üçüncü nesil sefalosporinler daha eski sefalosporinlerle karşılaştırıldığında gram negatif basillere karşı daha yüksek etkinliğe sahiptir, özellikle de enterobakterlerin büyük kısmını engeller. Ne yazık ki, üçüncü nesil sefalosporinlerin hiçbirisi enterokoklara karşı etkili değildir. Genel olarak üçüncü nesil sefalosporinler, önceki nesillere göre gram pozitif organizmalara, özellikle *S aureus*'a karşı daha az etkilidirler. *B fragilis*'e karşı etkinlik değişmektedir. Üçüncü nesil sefalosporinler beyin omurilik sıvısına geçer ve hassas mikroorganizmaların neden olduğu menenjitlerin tedavisinde başarılı olarak kullanılır. Bu pahalı antibiyotiklerin, sadece belirgin olarak avantaj sağladıkları, gram negatif basil enfeksiyonlarında ya da daha toksik ajanlar yerine kullanılabildikleri durumlarda kullanmak önerilebilir. Seftazidim haricinde bu ajanların hiçbirisi *P aeruginosa*'ya karşı ya da febril nötrope-nik hastalarda tek başına kullanılabilecek kadar etkili değildir. Aynı biçimde, gram pozitif mikroorganizmalara karşı kısıtlı etkinlikleri nedeni ile bu ajanlar cerrahi profilakside kullanılmaz. Her ne kadar bazı ağızdan kullanılan üçüncü nesil sefalosporinler mevcut olsa da bunların antimikrobiyal etkinlikleri parenteral olanlarınkı kadar geniş değildir.

Dördüncü nesil sefalosporinler, sefepim ve sefapirom, oldukça geniş bir etki spektrumuna sahiptir ve pek çok gram pozitif bakteriye etkili olduğu kadar *Psödomonas* ve diğer β -laktam antibiyotiklere dirençli olan diğer gram negatif organizmalara karşı da etkilidir. Ayrıca dördüncü nesil sefalosporinler anaerobik enfeksiyonların çoğu için iyi bir kapsama sağlar. Araştırılmakta olan yeni bir sefalosporin olan sefopran benzer etkinlik ve antibakteriyel spektruma sahiptir. Araştırılan diğer iki sefalosporin, S-3578 ve BAL 9141, de metisiline dirençli stafilokoklara ve penisiline dirençli *S pnömoni*'ye karşı etkindir.

Son zamanlarda nafsilin ve seftazidim gibi β -laktam antibiyotiklerin devamlı damar içine infüzyonunun faydaları gösterilmiştir. Bu dozlama metodu, devamlı ve kararlı bir kan ve doku antibiyotik seviyesi sağlar.

Parenteral sefalosporinlerin protrombin üretimi üzerinde dolaysız etkisi ve K vitamini üreten barsak florası üzerinde baskılayıcı etkisi mevcuttur. Parenteral sefalosporin ile beraber heparin kullanan hastalarda, muhtemelen additif ya da sinerjistik farmakolojik etkiye bağlı olarak, hemorajik komplikasyon riski artmıştır. Oral antikoagülanların protrombini azaltıcı etkisi sefoksitin gibi sefalosporinler ile arttırılabilir ve böylelikle koagülopati oluşabilir. Sefamandol ve sefoperazon gibi N-metiltiyotetrazol yan zinciri içeren sefalosporinleri kullanan hastalarda akut alkol intoleransı gözlenebilir. Hastalar tedavi süresince ve tedavi kesildikten 2-3 gün sonrasına kadar alkol kullanmaktan kaçınmalıdır.

Karbapenemler Karbapenemler, penisilinlerinkine benzeyen bir temel halka yapısına sahip olan ve farklı olarak 1.pozisyondaki sülfür yerine karbon atomunun bulunduğu bir antibiyotik sınıfıdır. Karbapenemlerin antibakteriyel spektrumu diğer tüm antibiyotiklerden geniştir ve *S aureus*, *Enterobakter* türlerini ve *P aeruginoza*'yı da içerir. Ancak yakın zamanda karbapeneme dirençli *Stafilokok*, *Psödomonas*, *Klebsiella*, *Asinetobakter* ve *Bakteroides* suşları bildirilmiştir. Karbapenemlerin, *Bakteroides fragilis*'i de içeren, anaerobik bakterilere karşı da mükemmel etkinliği mevcuttur. *Psödomonas* izolatlarında karbapenemlerin arasında ve karbapenemler ile piperasilin/tazobaktam arasında çapraz dirence rastlandığı yakın zamanda rapor edilmiştir. Karbapenemler, bazı organizmalara karşı aminoglikozidlerde olan ancak sefalosporinlerde ya da asilüreidopenisilinlerde gözlenmeyen, hasarlı organizmaların yeniden çoğalmasında gecikmeye neden olan, antibiyotik sonrası öldürücü etki gösterir. Bu nitelik, özellikle granülositopeni ya da sekestre enfeksiyon odağı gibi konak savunmasının yetersiz olduğu durumlarda önemlidir.

Imipenem-silastatin (primaxin) bir karbapenem olan imipenem ile bir böbrek dehidropeptidaz inhibitörü olan silastatinini birleştirir. Silastatinin hiçbir antimikrobiyal etkinliği yoktur ve sadece imipenemim dehidropeptidaz tarafından yıkılmasını engeller. Karma enfeksiyonların tek ilaçlı tedavisinde imipenem-silastatin uygun bir kombinasyondur. Penisiline alerjisi olan hastaların %50 kadarı aynı zamanda imipeneme de alerjiktir.

Meropenem (Merrem), *biapenem*, *panipenem*, *ertapenem*, *faropenem* ve *ritipenem* dehidropeptidazlar ile yıkıma karşı artmış kararlılığa sahip olan yeni penemlerdir. *Doripenem* karbapeneme dirençli gram negatif basil ve penisiline dirençli streptokokların tedavisinde etkili olduğu düşünülen yeni bir ajandır.

Lorakarbef (Lorabid), sefalosporinlerle yapı olarak benzer olan, ancak plazmid ve kromozom aracılığıyla aktarılan β -laktamazlara karşı daha fazla kararlılık gösteren ve bu nedenle daha geniş bir spektruma sahip bir antibiyotik sınıfı olan, oral bir *karbasefemdir*. Lorakarbef pek çok gram pozitif ve gram negatif aerobik bakteri için iyi bir kapsama sağlar. Yeni parenteral karbasefemler halen araştırılmaktadır.

Klavulonik asit, *sulbaktam* ve *tazobaktam* çok az intrinsek antibakteriyel etkinliğe sahip ancak plazmid aracılı A sınıfı β -laktamazların güçlü inhibitörü olan, β -laktam molekülleridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde halen dört farklı β -laktam antibiyotik ve β -laktamaz inhibitörü kombinasyonu kullanımdadır: *Augmentin* (oral amoksisilin ve klavulonik asit), *Timentin* (damar içine tikarsilin ve klavulonik asit), *Unasyn* (damar içine ampisilin ve sul-

baktam) ve *Zosyn* (damar içine piperasilin ve tazobaktam). Bu ilaçların hem β -laktamaz üreten gram pozitif ve gram negatif bakterilere hem de pek çok anaeroba karşı mükemmel etkinliği mevcuttur. Son çalışmalar birkaç β -laktamaz sınıfını (sınıf A, C ve D dahil) aynı anda etkisiz hale getirme yeteneğine sahip yeni geniş spektrumlu inhibitörlere ışık tutmuştur ve olası yeni sefalosporin kökenli β -laktamaz etkisizleştiricileri keşfetmiştir.

Monobaktamlar temel yapılarında sadece β -laktam halkası içeren tek halkalı antibiyotik sınıfıdır. Bu grup, aerobik gram negatif basillere karşı mükemmel etkinliğe sahiptir ancak hem gram pozitif koklara hem de anaeroblara karşı etkisizdir. Monobaktamlar, aminoglikozidler ile benzer etki spektrumuna sahiptir ve genellikle daha iyi tolere edilirler. Ancak monobaktamaların kullanımı dar spektrumları nedeni ile sınırlıdır: çoğu hastane kökenli enfeksiyon polimikrobiyaldir, gram negatif aerob basillere ek olarak gram pozitif bakteri ve anaeroblara da içerir. β -laktam halkasının varlığına rağmen penisilin ve sefalosporinler ile çapraz alerjiye oldukça az rastlanmaktadır. İlk onaylanan monobaktam antibiyotik olan *aztreonam* aerobik gram negatif basiller nedeni ile oluşan enfeksiyonların tedavisinde oldukça yüksek başarı oranına ve mükemmel güvenlik profiline sahiptir. Bilinen karma enfeksiyonların tedavisinde *aztreonam* genellikle yarı sentetik bir antistafilokokal penisilin ya da klindamisin ile kombine edilerek kullanılır. Diğer yeni monobaktamlar halen mikrobiyolojik ve klinik çalışmalarda değerlendirilmektedir.

Aminoglikozidler

Aminoglikozid antibiyotikleri protein sentezini bakteriyel ribozomlara bağlanarak engeller. Gentamisin, tobramisin, amikasin, kanamisin, streptomisin ve netilmisin, benzer etkinlikleri, farmakolojileri ve toksisiteleri nedeni ile aynı grup içinde değerlendirilebilir. Gastrointestinal emilimin kötü olması nedeni ile tedavi seviyelerine ulaşmak için parenteral kullanım gereklidir.

Aminoglikozidler, bağışıklık yetmezlikli hastalardaki bakteriyemi, hastane kaynaklı pnömoni ve peritonit gibi gram negatif basillerin yol açtığı ciddi enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. Enterokokal endokarditlerin tedavisi için penisilinle kombine edilerek kullanılabilirler. Aminoglikozidler, kan beyin bariyerini geçemedikleri için menenjit tedavisinde etkili değildir. Pek çok gram pozitif enfeksiyonun tedavisinde β -laktamlar daha az toksik olduğu için aminoglikozidler kullanılmaz.

Aminoglikozidlerin temel istenmeyen etkileri ototoksisite ve nefrotoksisitedir. Başlangıç kan üre nitrojeni ve kreatinin seviyeleri ölçülmeli ve haftada iki kez olacak biçimde düzenli ölçümler yapılmalıdır. Bilinen böbrek hastalığı olan hastalarda aminoglikozidlerin en yüksek ve en düşük kan seviyeleri ölçülmelidir. Aminoglikozidlerle furosemid gibi bir kıvrım diüretiklerinin birlikte kullanımının muhtemelen kohlear fonksiyonun kalıcı kaybına yol açan sinerjistik bir ototoksik etkisi vardır.

Penisilinler, özellikle böbrek fonksiyonu bozuk olan hastalarda parenteral aminoglikozidlerin antimikrobiyal etkinliğini azaltabilir. Aminoglikozidler tübökürarin gibi depolarizan olmayan kas gevşeticilerin nöromusküler bloke edici etkisini arttırabilir. Cerrahi esnasında birlikte kullanımları uzun süreli apnenin eşlik ettiği uzamış solunum baskılanmasına neden olabilir. Oral aminoglikozidler gastrointestinal sistem cerrahisinden önce barsak sterilizasyonu için kullanılabilir; ancak K vitamininin hatalı emilimine neden olarak oral antikoagulanların etkisini arttırabilirler.

Son yıllarda sistemik toksisiteyi azaltmak, ilaç kullanımının zamanlarındaki değişkenliğini azaltmak ve damar içine ilaç uygulama ve ilaç seviyesini izleme amaçlı bakım maliyetini aşağıya çekmek için, günde tek doz aminoglikozid rejimleri uygulanmaktadır.

Makrolidler

Bir makrolid olan *eritromisin*, çoğunlukla toplumda edinilmiş pnömoninin başlangıç tedavisinde kullanılır. Bu ajan pnömokok, grup A streptokok, *Mikoplazma pnömoni* ve *Klamidya* nedeni ile oluşan enfeksiyonlara karşı etkilidir. Ayrıca toplumda edinilmiş pnömoninin önde gelen bir nedeni olarak bilinen *Lejyonella* türlerine karşı da etkilidir. Eritromisin üst solunum yolları enfeksiyonlarının tedavisinde ve penisiline alerjisi olan hastalardaki cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların tedavisinde kullanılır.

Klaritromisin (Biaxin), *azitromisin* (Zithromax) ve *diritromisin* (Dynabac) eritromisin ile kimyasal olarak ilişkili daha yeni makrolid antibiyotiklerdir. Hepsi iyi tolere edilebilen eritromisin alternatifleridir ve gonokokal ve *Klamidya* enfeksiyonlarının tedavisinde ve *Maviyum* ve AIDS ile ilişkili diğer ınatçı enfeksiyonların tedavisinde belirgin yarar sağlayabilirler. Azitromisin *azalid* olarak bir alt sınıfa ayrılır ve eritromisine göre daha az ilaç etkililiğine sahiptir. Makrolidler arasında çapraz direnç gelişiminde artış görülmüştür. Roksitromisin, spiramisin ve josamisin gibi diğer yeni makrolid antibiyotikler halen değerlendirme aşamasındadır ve benzer antimikrobiyal etkinliğe sahiptir. Yeni bir yarı sentetik 14-üyelî-halkasal makrolid antibiyotik sınıfına ait ketolid antibiyotiğı olan telitromisin, bu bölümde ilerde ele alınmıştır.

*Klindamisin*in eritromisininkine benzer bir gram pozitif spektrumu vardır ve ayrıca *B fragilis*in de dahil olduğı pek çok anaeroba karşı da etkilidir. Anaerobik enfeksiyonların tedavisi hariç, klindamisin nadiren tercih edilen bir ilaçtır. Ağızdan alındığında iyi emilir ve parenteral formları da mevcuttur. Temel istenmeyen etkisi, bazı hastalarda psödomembranöz enterokolite kadar ilerleyebilen ishaldir.

Glikopeptidler

Vankomisin, metisiline dirençli stafilokokların ortaya çıkması ve *C diffisile*'nin psödomembranöz kolit nedeni olduğunun farkına varılması nedeni ile tekrar popülerlik kazanmıştır. Vankomisin, *Klostridyuma* ve metisiline dirençli stafilokokları, *Korinebakter* türlerini ve diğer difteroidleri de içeren pek çok gram pozitif bakteriye karşı mükemmel etkinliğı vardır. Vankomisin metisiline dirençli stafilokokların neden olduğı ciddi enfeksiyonların tedavisinde tek başına kullanılmaktadır. Metisiline dirençli *S epidermidis* nedeni ile oluşan prostetik kapak endokarditi vakalarında vankomisin, rifampin ve gentamisin kombinasyonunun etkili olduğı gösterilmiştir.

Son yıllarda bazı vankomisine dirençli enterokok enfeksiyonları rapor edilmiştir. Hastaneye yatırılmış olan hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların %1'inin gastrointestinal sisteminde vankomisine dirençli enterokok taşıdıkları saptanmıştır. Çoklu ilaç direnci nedeni ile bu enfeksiyonların tedavisi oldukça zor ya da imkansızdır. In vitro yapılan çalışmalar plazmid aracılı vankomisin direncinin stafilokolara oldukça kolay nakledilebildiğini göstermiştir; gerçekten de Temmuz 2002'den beri vankomisine dirençli *S aureus* ve *S epidermidis* enfeksiyonlarına dair raporlar mevcuttur.

CDC, bakteriyel ilaç direncinin ortaya çıkmasını önlemek için, vankomisin'in uygun kullanımına ilişkin öneriler yayınlamıştır. Bu rehberler, rutin cerrahi profilaksi için vankomisin kullanımını caydırmayı, febril nötropenik hastada β -laktamlara dirençli gram pozitif enfeksiyona dair kuvvetli bir kanıt yok ise amprik kullanımını engellemeyi ve damar içi kateteri ya da damarsal grefti olan hastalarda profilaktik tedaviden kaçınmayı önermektedir. Bu önerilerin gerekçesi, bu ilacın uygunsuz kullanımının sadece yeni dirençli bakteri suşlarının ortaya çıkmasını hızlandıracak olmasıdır. Benzer biçimde pek çok yazar rutin oftalmik cerrahide vankomisin'in profilaktik kullanımının enfeksiyon hastalıkları ve halk sağlığı açısından uygun olmadığını düşünmektedir.

Yeni bir glikopeptid olan Teikoplanin'in (Targocid), vankomisine karşı daha uzun yarı ömür, daha düşük nefrotoksiste ve ilaç seviyesinin izlenmesinin gerekli olmaması gibi bazı üstünlükleri vardır. Teikoplanin endokardit, bakteriyemi, osteomyelit ve septik artrit de içeren stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde etkilidir. Günde bir kez ya da gün aşırı doz, MRSA ve enterokok nedeni ile oluşan ciddi enfeksiyonların tedavisinin evde verilmesine izin verir ve böylelikle hastane masraflarında ciddi bir azalma ve hayat kalitesinde artış sağlar. Teikoplanin, cerrahi profilakside dokuya mükemmel işlemesi, düşük toksisitesi, yarı ömrünün uzunluğu ve bu sayede bazı cerrahi işlemlerde tek doz kullanıma uygun olması sebebi ile vankomisine tercih edilebilir. Teikoplanin'in antibakteriyel etkinliği vankomisininkine benzer olmakla beraber özellikle *Streptokok* ve *Enterokok*'a karşı artmış potense sahiptir. Teikoplanin, VanB dirençli ve VanC dirençli suşlar gibi vankomisine dirençli organizmalara karşı etkilidir. Teikoplanin araştırılmakta olan bir ilaçtır ve üreticisi tarafından iyi niyet amaçlı olarak tedarik edilebilir. Araştırılmakta olan yeni glikopeptidler oritavansin, telavasin, dalbavansin ve glikolipodepsipeptid olan ramoplanin, vankomisine dirençli enfeksiyonlarda oldukça yüksek etkinliğe sahiptir.

Tetrasiklinler

Tetrasiklinler ribozomal protein sentezini geri dönüşümlü olarak inhibe eden bakteriyostatik ajanlardır. Her ne kadar geniş etki spektrumuna (*Riketsiya*, *Klamidya*, *Nokardia* ve *Aktinomiçes*) sahip olsa da özellikle de *S aureus* ve gram negatif basiller arasında direnç oldukça yaygındır. Tetrasiklinlerin temel klinik kullanımı gonokokal olmayan üretrit, Kalyık Dağlar benekli humması, kronik bronşit ve akne rozasea gibi sebace hastalıkların tedavisidir. Ek olarak, tetrasiklinler penisiline alerjisi olan sfilizli hastalarda alternatiftir. Aç karnına alındıklarında tetrasiklinler oldukça iyi emilir ancak süt, antiasitler, kalsiyum ya da demir ile alındıklarında emilimleri azalır. Tetrasiklinler hücre dışı sıvıda dağılırlar ancak beyin omurilik sıvısına geçişi güvenilir değildir. İstenmeyen etkiler uzun süreli kullanımda oral ve vajinal kandidiyazis, gastrointestinal rahatsızlık, ışık hassasiyeti, kan üre nitrojen seviyesinde artış ve psödötümör serebridir. Tetrasiklinler gelişmekte olan kemik ve dişler üzerindeki etkilerinden dolayı gebe kadınlarda veya 10 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır. Limesiklin Avrupa'da bulunabilen yeni bir tetrasiklin ajandır.

Kinolonlar

1962'de, kinolonlar antimalaryal ajan olarak araştırılırken, *nalidiksik asit* tesadüf eseri bir yan ürün olarak bulunmuştur. Nalidiksik asitin aerobik gram negatif bakterilere karşı kısmen iyi etkinliğe sahiptir ancak gram pozitif türlere karşı etkinliği oldukça kısıtlıdır. Na-

lidiksik asit idrar yolu enfeksiyonları için yeterli tedaviyi sağlayabilir ancak oral olarak alındığında sistemik enfeksiyonları tedavi etmek için yeterli doku konsantrasyonlarına ulaşamaz. İntravenöz olarak uygulandığında SSS ve kardiyak toksisiteye neden olur. Sonuç olarak kinolonlar, özellikle de Amerika Birleşik Devletleri'nde önemli bir ilaç sınıfı olarak değerlendirilmemiştir.

Ancak son zamanlarda ana kinolon çekirdeğine flor eklenmesi ile mükemmel gram pozitif etkinliğe sahip *florokinolonlar* olarak bilinen bileşikler ortaya çıkmıştır. Daha sonra stafilokokları ve *Psödomonas* dahil pek çok gram negatif basili de kapsayan geniş etki spektrumuna sahip *norfloksasin* (Noroxin) ve *siprofloksasin* (Cipro) gibi piperazin eklenerek oluşturulan bileşikler ortaya çıkmıştır. Siprofloksasinin oral ve parenteral formları mevcuttur ve idrar yolu enfeksiyonlarını, gonore ve ishla, hem de solunum, cilt ve kısmen de kemik enfeksiyonlarını tedavi etmekte kullanılabilir. Son zamanlarda ABD pazarına sunulan florokinolonlar ofloksasin (Floxin), temafloksasin (Omniflox), lomefloksasin (Maxaquin), enoksasin (Penetrex), sparfloksasin (Zagam), levofloksasin (Levaquin), moksifloksasin (Avelox), gatifloksasin (Tequin), trovafloksasin (Trovan) ve gemifloksasindir (Factive). 1962'de nalidiksik asitin bulunmasından günümüze kadar 10.000'den fazla florokinolon ajanı sentezlenmiş ve test edilmiştir. FDA onayını bekleyen yeni ilaçlar klinafloksasin, sitafloksasin, garenoksasin, pazufloksasin, nadifloksasin ve ABT-492'dir. Yeni florokinolonlar gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı çok daha fazla etkinliğe sahiptir. Hem moksifloksasin hem de levofloksasin penisilinler ve makrolidlere dirençli pnömokok enfeksiyonlarının tedavisinde iyi bir seçenek olarak görünmektedir. Oral kinolonlar β -laktamlara ve aminoglikozidlere alternatif bir tedavidir ve doktorlara hastane ortamının dışında daha çok hasta tedavi etme fırsatı vermiştir.

Diğer Antibakteriyel Ajanlar

Rifampin esasen antitüberküloz bir ajan olarak geliştirilmiştir ancak aynı zamanda inatçı bakteri enfeksiyonlarına sahip konakları tedavi etmede kullanılmıştır. Rifampin genellikle ek ilaç olarak kullanılır çünkü tek başına kullanıldığı zaman genellikle bakteri direnç geliştirir. Rifampin, muhtemelen lökositlerin içine dolaysız girerek fagosite edilen bakterileri öldürmesi nedeni ile, in vivo etkinliği in vitro etkinliğinden genellikle daha yüksektir. Ayrıca kemik ve apse boşluklarına geçişi iyidir. Rifampinin diğer ajanlar ile kombinasyonu *S aureus* ve *S epidermidis* kaynaklı prostetik kapak endokarditinin tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. Rifampin nazal *S aureus* taşıyıcılığının eradike edilmesinde etkilidir. İlaç ayrıca *N meningitidis* profilaksisinde ve orofaringeal *H influenza* Tip B taşıyıcılarının tedavisinde etkilidir.

Derin yerleşimli enfeksiyonları tedavi etme potansiyeli olan diğer oral bir antibiyotik de TMP-SMX'dir. Ağızdan tek bir dozdan sonra trimetoprim ve sulfametaksazolün ortalama kan değerleri, damar yoluyla sağlanabilecek konsantrasyonun yaklaşık %75'idir. Mükemmel farmakokinetiğine el olarak TMP-SMX'in oldukça geniş etki spektrumu vardır (Enterobakterlere karşı genellikle üçüncü nesil sefalosporin veya hatta bir aminoglikozitinkiyle karşılaştırılabilir seviyededir). Sefalosporinlere karşı dirençli olan birkaç sıra dışı mikroorganizma, TMP-SM'e karşı duyarlıdır. TMP-SMX hakkındaki yanlış inançlardan biri, onun gram pozitif bakterilere karşı kısıtlı aktivitesi olduğudur. Ancak, pek çok streptokok, stafilokok ve *Listeria monositogenes* bu ilaca duyarlıdır. TMP-SMX'in geniş spek-

trumlu etkisinin ötesinde metranidazolün birlikte kullanımı, mikroorganizmalara karşı üçüncü nesil sefalosporinlerin de ötesinde etki gösteren bir antibiyotik kombinasyonu oluşturur. TMP-SMX son yıllarda Pnömosistis ve toksoplazmoz profilaksisinde ve enfeksiyon tedavisinde artan oranda kullanılmaktadır.

Kloramfenikol ribozomal protein sentezini geri dönüşümlü olarak inhibe eden bir bakteriyostatik ajandır. Bu ilaç anaeroblar da dahil pek çok gram negatif ve gram pozitif organizmalara karşı etkilidir. Bu ajanla ilgili dikkat edilmesi gereken en önemli husus, geri dönüşümlü kemik iliği baskılanması ve geri dönüşümsüz aplaziyi de içeren hematopoeitik toksisitedir. Aplastik anemi ilaca karşı idiosinktarik geç reaksiyondur ve genellikle ölümcüldür. Geri dönüşümlü lökopeni, trombositopeni ve eritropoezin baskılanması doza bağımlıdır ve genellikle kan değerlerinin en yüksek seviyesi 25 µgr/mL'den daha az tutulursa korunulabilir. Diğer istenmeyen etkiler hemoliz, alerji ve periferik nörittir.

Yeni Antibiyotik Sınıfları

Farmakolojik araştırmalar, yeni ortaya çıkan dirençli bakteriyel suşlar için ek tedavi olanaklarını sağlayan tamamen yeni antibiyotik sınıfları sağlamaktadır. Son zamanlarda geliştirilen pek çok yeni ilaç gram pozitif bakterilerin dirençli suşlarını hedeflemektedir.

İlk onaylanan *streptogramin* antibiyotiği, *kinopristin/dalfopristin* (Synercid)'dir. Streptograminler aynı zamanda sinerjistinler olarak da isimlendirilirler. Oldukça başarılı antibakteriyel etkileri ve eşsiz etki mekanizmaları sebebiyle, benzersiz bir antibiyotik sınıfıdır. Doğal yollardan *Streptomiçes* türleri tarafından üretilen bu antibiyotikler, bakteriyel ribozomlara bağlanır ve protein sentezini engeller. Oral streptograminler, yıllardır Avrupa'da kullanımdadır ancak *kinopristin/dalfopristin* (Q/D) bu sınıftaki ilk parenteral ilaçtır.

Synercid iki yarı sentetik pristinamisin türevinin, *kinopristin ve dalfopristin*'den oluşur. Her bileşen ilacın kendi başına bakteriyostatik etkinliği vardır. Bir arada sinerji gösterirler ve böylelikle bakterisidal etkinlikleri arta ve her ilacın kendi başına olduğundan 16 kat daha güçlü olurlar. Streptograminlerin çoklu ilaç direnci gösteren gram pozitif organizmalara karşı in vitro ve in vivo olarak mükemmel etkinlikleri vardır. Bu sınıfın, hızlı bakteri öldürdüğü ve diğer antimikrobiallarla çapraz direnç göstermediği gözlenmiştir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada Q/D, diğer ilaç sınıflarına karşı direnç paternine bakılmaksızın test edilen tüm stafilokok türlerine karşı metisilin ve makrolide dirençli suşlar da dahil mükemmel etkinlik göstermiştir. Q/D vankomisininden 2-4 kez daha etkili olmuştur. Q/D'nin aynı zamanda mikoplazmaya, *N gonorrhoea*, *H influenza*, *Lejyonella* ve *Moraksella katarrales*'e karşı da etkinliği mevcuttur. Kısa yarı ömrüne rağmen uzamış antibiyotik sonrası etki, ilacın 8-12 saatte bir kullanımına izin verir. İstenmeyen etkiler, döküntü, kaşıntı, ishal, kusma, atralji, miyalji ve serum alkali fosfatase seviyelerinde geri dönüşümlü yükselmeyi içerir. Aynı zamanda Q/D, kritik böbrek ve karaciğer yetmezliği ve bağırsıklık yetmezliği olan çocuk hastalarda güvenli ve etkindir.

Linezolid (Zyvox) ilk onay alan oksazolidinon antibiyotiktir ve çoklu ilaç direnci olan gram pozitif bakteri suşlarına karşı oldukça etkilidir. Metisiline dirençli stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde Vankomisin kadar etkilidir ve Vankomisine dirençli enterekok, penisiline dirençli ve çoklu ilaç direnci olan pnömokok ve makrolide dirençli streptokoklara karşı etkindir. Bir çalışmada Linezolid, çoklu direnç gösteren suşlar da dahil

gram pozitif koklara karşı test edilen en güçlü yeni antibiyotik olarak ortaya çıkmıştır. Monoaminoksidaz'ı inhibe edici etkisi olduğu ilaç etkileşimine dikkat etmek gereklidir. *Furazolidone* (Furoxone) ve yeni deneysel ajanlar eperezolid, ranbezolid ve AZD2563, diğer benzer oksadolizonlardır.

Evernimisin (*Ziracin*), *everninomisin* sınıfının yeni bir oligosakkarit antibiyotiğidir. Bu ilaç, ilaca dirençli gram pozitif suşlara karşı güçlü etki göstermektedir. Yakın zamanda yapılan çok merkezli, çok uluslu, in vitro bir çalışmada evernimisin, metisiline dirençli *Stafylokok*'lara ve test edilen diğer tüm gram pozitif organizmalara karşı vankomisin ve Q/D'den daha üstün etkinlik göstermiştir. *Avilamisin* de bu antibiyotik ailesinin diğer bir üyesidir.

Telitromisin (*Ketek*) yeni bir ketolidler. Ketolidler yarı sentetik 14-üyeli halkasal makrolid sınıfının üyesidirler ve çoklu ilaç direnci gösteren gram pozitif bakterilere karşı genişletilmiş etkinlikleri mevcuttur. Bazı çalışmalarda bu ilaçların diğer makrolidlere göre 8-10 kat daha güçlü oldukları gösterilmiştir. Telitromisin toplumda edinilmiş solunum yolları enfeksiyonlarının tedavisi için özel olarak tasarlanmıştır ve *S pnömoni*, *H influenza*, *S piyogenes*, *M katarralis*, *Klamidya pnömoni* *Lejyonella pnömo*fila ve *M pnömoni* gibi sık rastlanılan solunum yolları patojenlerine karşı geniş etki spektrumu sağlar. Telitromisin β -laktama dirençli ve makrolide dirençli bakterilere karşı etkilidir ve diğer antimikrobiyalere karşı çapraz direnci uyarıyor gibi görünmemektedir. Bir çalışmada oral sefalosporinlerden, makrolidlerden ve kinolonlardan daha etkili olduğu gösterilmiştir. Oral telitromisin iyi bir plazma seviyesine ulaşır ve pulmoner dokularda ve lökositlerde oldukça yüksek miktarda konsantre olur. Klinik çalışmalarda 5-10 gün boyunca günde bir kez verilen telitromisinin toplumda edinilmiş pnömoni, kronik bronşitin akut alevlenmeleri, akut sinüzit ve streptokokal farenjit tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Setromisin (ABT-773) ve rokitamisin telitromisininki ile benzer antimikrobiyal aktiviteye sahip oldukları düşünülen araştırılmakta olan yeni makrolidlerdir.

Yeni bir lipopeptid antibiyotik olan *Daptomisin* de çoklu ilaç direnci gösteren gram pozitif bakterilere karşı oldukça etkinliğe sahiptir. Karşılaştırmalı bir çalışmada daptomisin MRSA ve *S epidermidis*'e, vankomisine dirençli enterokoklara ve vankomisine orta derecede dirençli *S aureus*'a karşı vankomisin, linezolid ve Q/D'den daha fazla bakterisidal etkinlik gösterir. Bu ilacın diğer bir faydası da aminoglikozidlerin böbreğe toksik etkilerini azaltmasıdır ancak bu korumanın mekanizması bilinmemektedir.

Çoklu ilaç direnci gösteren enfeksiyonların tedavisinde diğer yeni antibiyotikler tetrasiklinler ile ilişkili glisiklin antibiyotik olan tigesiklin (*Tigacyl*); nisin ve sakasini de içeren bakteriosinler; temporinler, temporin A ve temporin L; DNA nanobağlayıcıları, peptid de-formilaz inhibitörleri, bir folik asit inhibitörü olan iklaprim, nükleozid analogları ve viral faj ile enfekte bakteri hücrelerinden elde edilen bakteriofaj endolizinleridir.

Antifungal Ajanlar

Flukonazol (*Diflucan*) ve *itrakonazol* (*Sporanox*) kriptokokal menenjit, kandidiaz ve diğer invazif mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan yeni antifungal imidazollerdir. Bu ilaçlar kandidiaz ve invazif mantar hastalıklarının tedavisinde ketakonazoldene daha etkilidirler ve daha iyi tolere edilirler. İmidazoller mantarların sitokrom p-450 bağımlı enzimlerini engelleyerek ve böylece mantar hücresi zarının sentezini durdurarak etki gösterir.

rir. Yeni imidazoller, kriptokokal menejit tedavisinde Amfoterisin B'ye göre daha az toksik bir alternatif oluştururlar ve ciddi bağışıklık yetmezlikli hastalarda akut enfeksiyonların remisyonu sonrasında *Kriptokok'*un kronik baskılanmasında rol oynayabilirler. İlk onay alan ikinci nesil triazol olan *vorikonazol* (Vfend)'ün hem oral hem de intravenöz formları mevcuttur. İnvazif aspergilloz ve diğer ciddi mantar enfeksiyonlarında daha iyi bir tedavi alternatifi sunar. Yakın zamanda yapılan bir randomize çalışmada vorikonazol parenteral amfoterisin B ve diğer antifungaller ile karşılaştırıldığında daha üstün etki gösterir. Araştırılmakta olan diğer yeni imidazoller *flutrimazol*, *krokonazol*, *ravukonazol*, *posakonazol*, *sertakonazol*, *albakonazol*, *lanokonazol*, *bifonazol*, *eberkonazol* ve *lulikonazol'*dür.

Ciddi derin yerleşimli sistemik mantar enfeksiyonlarının tedavisinde damar içine Amfoterisin B kullanılması, bazen de bu ilacın flusitozin veya bir imidazol ile kombinasyonu gerekebilir. Amfoterisin B'nin lipid bileşiği ve lipozomla kaplı formu (amBisome, amphotec) ilaç toksisitesini azaltmak için mevcuttur. Nistatin bir topikal antifungal ajan olarak sınıflanmaktadır ve yapısal olarak amfoterisin B ile benzerdir. Bununla beraber sistemik mantar enfeksiyonlarının tedavisi için nistatinin yeni bir damar içine lipozomal formu halen klinik olarak araştırılmaktadır.

Terbinafin (Lamisil) kronik dermatofit enfeksiyonu nedeni ile oluşan onikomikozların tedavisinde etkili olan bir *allilamin* oral antifungal ajandır. Tırnak enfeksiyonunun eradikasyonu için tedaviye 6-12 hafta devam edilmelidir. *Butenafin* (Mentax) dermatofitler nedeni ile oluşan cilt ve tırnak enfeksiyonlarını etkili olarak tedavi eden bir benzilamindir.

Bazı yeni antifungal ajanlar ekinokandinleri, pnömokandinleri ve geliştirilmiş imidazollerini içerir. *Kaspofungin* (Candicaps), *mikafungin* (Mycamine) ve *anidulafungin* (Eraxis) invazif *Kandida* ve *Aspergillus* enfeksiyonlarının tedavisi için yakın zamanda onay almış olan ekinokandinlerdir. Diğer ümit verici yeni ilaçlar mantarların protein, yağ asidi, lipid ve hücre duvarı sentez inhibitörlerini içerir.

Antiviral Ajanlar

Asiklovir (Zovirax) herpes simpleks ve varisella zoster enfeksiyonlarına karşı etkili olan bir nükleozid analogudur. Bu ilaç viral DNA replikasyonunu engeller. Asiklovirin fosforilasyon basamaklarından biri timidin kinaz enzimi tarafından katalize edilir. Virüsle indüklenen timidin kinaz konak hücre timidin kinazından daha aktiftir. Bu nedenle asiklovir enfekte konak hücrelerdeki virüslere karşı oldukça aktiftir ve genellikle iyi tolere edilir.

Asiklovirin çeşitli herpetik enfeksiyonların tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmıştır. Topikal %5'lik pomad lokalize genital herpesin birincil atağının tedavisinde kullanılabilir. Günde 5 kez 200 mg ağızdan asiklovir akut ciddi genital herpes tedavisinde etkilidir. Ayrıca bağışıklık sistemi sağlam olan hastalardaki sık tekrarlayan genital herpesin ağızdan asiklovir ile uzun dönem baskılayıcı tedavisinin etkili olduğu görülmüştür. 8 saatte bir 30 mg/kg damar içine asiklovir herpes simpleks ensefaliti tedavisinde tercih edilmektedir. İmmün yetmezlikli hastalardaki herpes zoster enfeksiyonlarının tedavisinde 8 saatte bir 500 mg/M² asiklovir başarı ile kullanılmaktadır. Akut retinal nekroz hastalarında da bu dozaj kullanılmaktadır.

Ağızdan asiklovir, herpes zoster oftalmikus tedavisinde de kullanılabilir: Günde 5 kez 800 mg genellikle herpes zoster oftalmikusun oküler komplikasyonlarının insidansının azaltılmasında etkilidir. Ancak, bu tedavinin postherpetik nevraljiye faydası yoktur. Asik-

lovir ve oral kortikosteroidlerle ilgili rastsal kontrollü bir çalışmada oral asiklovire eklenildiğinde steroidlerin postherpetik nevralji insidansını azaltmaya faydasının olmadığı gösterilmiştir.

Famsiklovir (Famvir) ve *valasiklovir* (Valtrex) herpes zoster enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmak üzere yakın zamanda onay almıştır ve bazı çalışmalarda herpes simplekse karşı etkili olduğu da gösterilmiştir. Bu yeni ilaçların her ikisi de daha seyrek doz aralığına müsaade eder (endikasyona bağlı olarak 8-12 saatte bir). *Valgansiklovir* (Valcyte) organ nakli hastalarında ve AIDS hastalarında CMV enfeksiyonundan korunmada ve enfeksiyonun tedavisinde kullanılmaktadır. Birkaç çalışmada varisella zoster virüsü nedeni ile oluşan akut retinal nekroz tedavisinde de etkili olduğu bulunmuştur.

Adefovir (Preveon) bir nükleozid analogudur ve HIV, HSV, Hepatit B, HPV ve EBV gibi pek çok virüsün güçlü bir inhibitörüdür. Bir nükleozid analogu olan brivudin asiklovir ve pensiklovire kıyasla varisella zoster virüse karşı daha güçlü bir antiviral etkiye sahiptir. Brivudinin herpes simpleks ve herpes virüslerle, özellikle de herpes zoster ile ilişkili enfeksiyona sahip hastalardaki etkinliği birkaç klinik çalışma ile gösterilmiştir.

Gansiklovir (Cytovene), foskarnet (foscavir), ve sidofovir (Vistide) retinit de dahil CMV enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antiviral ajanlardır. Bu ilaçlar ve antiretroviral ajanlar detaylı olarak Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu başlığı altında ele alınmıştır.

Amantadin ve rimantadin influenza A tedavisinde ve enfekte hastalarla temas eden kişilerin profilaksisinde etkili olan M2 protein inhibitörleridir. Hızla gelişen ilaç direnci, influenza B'ye karşı etkisiz olması ve SSS yan etkileri bu ajanların yaygın olarak kabul görmesini engellemiştir. Oseltamivir, insanlarda influenzaya karşı mükemmel etki gösteren ağızdan kullanılan bir nöraminidaz inhibitörüdür. Oseltamivir influenzalı bir hasta ile temas eden ev halkına yaklaşık %90 oranında koruma sağlar. Son zamanlarda yapılan çalışmalar bu ajana karşı viral direncin oldukça düşük olduğunu göstermiştir. Bu ilaç influenza profilaksisinde ve tedavisinde kullanılmak üzere onay almıştır. Diğer bir nöraminidaz inhibitörü olan zanamavir influenza için etkili gibi görünmektedir ancak yakın zamanda direnç gelişimi bildirilmiştir.

Hastane Kaynaklı Enfeksiyonların Tedavisi

Hastanede edinilmiş ciddi enfeksiyonların tedavisi için antibiyotik uygulaması ile ilişkili karar verirken reçeteyi yazan doktor bazı önemli hususlara dikkat etmelidir. Bu gibi enfeksiyonlarda üç ayrı tedavi evresi mevcuttur. (*Not: Özellikle son iki evrede antibiyotik kullanımının biçimi, seviyesi ve sıklığının yakından takibi sebebiyle maliyet artar.*)

Tedavinin *ilk basamağı* genellikle 3 gün sürer ve bu sürede sebep olan organizma tam olarak belli değildir. Tedavi ampirik olarak verilir, çoğunlukla bir aminoglikozid ile bir β -laktam kombine edilir.

İkinci basamak, zamana bağlı mikrobiyolojik ve klinik verilerin oluştuğu ve böylece kombinasyon tedavisinden daha az maliyetli tek ilaçlı tedaviye kadar antibiyotik tedavisinin belirlenebildiği dördüncü gün başlar. Hastanın hastanede kaldığı bu safhada antibiyotik kullanımının rutin değerlendirmesi, klinik sonuçları tehlikeye atmadan hastanenin antibiyotik maliyetini azaltmak için ilk fırsatı sunar.

Tedavinin üçüncü basamağı yaklaşık yedinci gün civarında başlar, bu dönemde hasta klinik olarak istikrarlıdır ve ateşi yoktur. Bu noktada hastanın hastanede yatmasının tek nedeni parenteral antibiyotik kullanımına devam edilmesidir. Ancak pek çok hastada tedavi, günlük intravenöz dozla ya da oral antibiyotikler ile değiştirilerek hastane dışında uygulanabilir. Antibiyotik tedavisini modları ve uygulama sıklığını değiştirerek ayarlamak, etkili ve sorumlu bir şekilde maliyetin azaltılması için temel basamaktır.

- Abbanat D, Macielag M, Bush K. Novel antibacterial agents for the treatment of serious Gram-positive infections. *Expert Opin Investig Drugs*. 2003;12:379–399.
- Bhavnani SM, Owen JS, Loutit JS, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of ascending single intravenous doses of oritavancin administered to healthy human subjects. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004;50:95–102.
- Boucher HW, Groll AH, Chiou CC, et al. Newer systemic antifungal agents: pharmacokinetics, safety and efficacy. *Drugs*. 2004;64:1997–2020.
- Bozdogan B, Esel D, Whitener C, et al. Antibacterial susceptibility of a vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* strain isolated at the Hershey Medical Center. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52:864–868.
- Bronson JJ, Barrett JF. Quinolone, everninomycin, glycylcycline, carbapenem, lipopeptide and cephem antibacterials in clinical development. *Curr Med Chem*. 2001;8:1775–1793.
- Brumfitt W, Salton MR, Hamilton-Miller JM. Nisin, alone and combined with peptidoglycan-modulating antibiotics: activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci. *J Antimicrob Chemother*. 2002;50:731–734.
- Buynak JD. The discovery and development of modified penicillin- and cephalosporin-derived beta-lactamase inhibitors. *Curr Med Chem*. 2004;11:1951–1964.
- Carpenter CF, Chambers HF. Daptomycin: another novel agent for treating infections due to drug-resistant gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis*. 2004;38:994–1000.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*—New York, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004 Apr 23;53(15):322–323.
- Cui L, Ma X, Sato K, et al. Cell wall thickening is a common feature of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol*. 2003;41:5–14.
- Dalhoff A, Thomson CJ. The art of fusion: from penams and cepheems to penems. *Chemotherapy*. 2003;49:105–120.
- Decousser JW, Pina P, Picot F, et al. Comparative in vitro activity of faropenem and 11 other antimicrobial agents against 250 invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates from France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003;22:561–565.
- Delgado G Jr, Neuhauser MM, Bearden DT, et al. Quinupristin-dalfopristin: an overview. *Pharmacotherapy*. 2000;20:1469–1485.
- Deshpande L, Romberg PR, Fritsche TR, et al. Bactericidal activity of BAL9141, a novel parenteral cephalosporin against contemporary Gram-positive and Gram-negative isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004;50:73–75.
- Gallagher JC, MacDougall C, Ashley ES, et al. Recent advances in antifungal pharmacotherapy for invasive fungal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2004;2:253–268.
- Graninger W, Zeitlinger M. Clinical applications of levofloxacin for severe infections. *Chemotherapy*. 2004;50 suppl 1:16–21.
- Hoellman DB, Lin G, Ednie LM, et al. Antipneumococcal and antistaphylococcal activities of ranbezolid (RBX 7644), a new oxazolidinone, compared to those of other agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:1148–1150.

- Johnson MD, Perfect JR. Caspofungin: first approved agent in a new class of antifungals. *Expert Opin Pharmacother*. 2003;4:807–823.
- Jones RN, Hare RS, Sabatelli FJ, et al. In vitro gram-positive antimicrobial activity of evernimicin (SCH 27899), a novel oligosaccharide, compared with other antimicrobials: a multicentre international trial. *J Antimicrob Chemother*. 2001;47:15–25.
- Jones RN, Huynh HK, Biedenbach DJ. Activities of doripenem (S-4661) against drug-resistant clinical pathogens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:3136–3140.
- Klein JO. Amoxicillin/clavulanate for infections in infants and children: past, present and future. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(8 suppl):S139–148.
- Mercier RC, Kennedy C, Meadows C. Antimicrobial activity of tigecycline (GAR-936) against *Enterococcus faecium* and *Staphylococcus aureus* used alone and in combination. *Pharmacotherapy*. 2002;22:1517–1523.
- Montecalvo MA. Ramoplanin: a novel antimicrobial agent with the potential to prevent vancomycin-resistant enterococcal infection in high-risk patients. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51(suppl 3):31–35.
- Peck R, Gimple SK, Gregory DW, et al. Progressive outer retinal necrosis in a 73-year-old man: treatment with valganciclovir. *AIDS*. 2003;17(7):1110–1111.
- Rybak MJ, Hershberger E, Moldovan T, et al. In vitro activities of daptomycin, vancomycin, linezolid, and quinupristin-dalfopristin against Staphylococci and Enterococci, including vancomycin-intermediate and -resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:1062–1066.
- Savant V, Saeed T, Denniston A, et al. Oral valganciclovir treatment of varicella zoster virus acute retinal necrosis. *Eye*. 2004;18(5):544–545.
- Spiers KM, Zervos MJ. Telithromycin. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2004;2:685–693.
- Stevens DL, Dotter B, Madaras-Kelly K. A review of linezolid: the first oxazolidinone antibiotic. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2004;2:51–59.
- Welliver R, Monto AS, Carewicz O, et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts. A randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:748–754.

Romatizmal Hastalıklar

Çeviri: Dr. Seçil Özdemir

Yeni Gelişmeler

- Son dönemde siklooksijenaz-2 (COX-2) seçici nonsteroidal antienflamatuar ilaçların gastrointestinal hasarı en aza indirdikleri ileri sürülmüştü, ancak son veriler bu ilaçların potansiyel kardiyovasküler riskleri olabileceği şüphesini ortaya çıkarmıştır. Bu ilaçların iki tanesi piyasadan çekildi (rofekoksib [Vioxx] ve valdekoksib [Bextra]) ve üçüncüsü halen kullanımı hakkında uyarılar içermektedir (selekoksib [Celebrex]) .
- Etanersept (Enbrel) ve infliksimab (Remicade) gibi sitokin bazlı ajanlar pek çok otoimmün hastalığın tedavisinde etkinlik göstermektedir. Ancak aynı zamanda fırsatçı enfeksiyonlar ve optik nöriti de içeren demiyelizan hastalıklar, nadir ama kayda değer yan etkiler olarak dikkat çekmektedir.
- Spondiloartropatiler ve juvenil artritler gibi pek çok romatolojik hastalıkta, takip ve tedavide standart bir yaklaşım oluşturulması amacıyla tekrar sınıflandırmaya gidilmektedir.

Giriş

Romatizmal hastalıklar heterojen bir hastalık grubudur ve romatoid artrit, spondiloartropatiler, juvenil idiyopatik (romatoid) artrit, sistemik lupus eritematozus, skleroderma, polimiyozit, dermatomiyozit, Sjögren sendromu, tekrarlayıcı polikondrit, Behçet Hastalığı ve poliarterit nodoza, Wegener Granülomatozu ve dev hücreli arteriti içeren vaskülitleri kapsar.

Romatoid Artrit

Romatoid artrit (RA) yetişkinlerin yaklaşık %1'ini etkileyen, en yaygın görülen romatizmal hastalıktır. RA, sinoviyal zar enflamasyonu ile karakterize ilerleyici, simetrik, deforme edici bir periferik poliartrittir. Tüm eklemler tutulabilir ancak bu hastalık öncelikle el ve ayakların küçük eklemlerini etkiler. RA jel fenomeni yani hareketle düzelen, istirahat tutukluğu ile birlikte bulunur; hastalar genellikle enflamatuar eklem hastalığının karakteristiği olan sabah tutukluğundan da yakınır.

RA'li hastaların %80'inde immünglobulin G (IgG)'ye karşı salınan bir otoantikor olan romatoid faktör pozitifdir. Seropozitif RA aynı ailede sık görülür. Beyaz ırktan olan seropozitif hastaların %70'inde insan lökosit antijeni DR4 (HLA-DR4) bulunur. Daha yeni bir testte, ciltte sitrülün amino asidinden oluşan belirli peptidlere karşı salınan anti-sitrülün içeren peptid antikorları (anti-CCP antikorları) tanımlanmıştır. Anti-CCP antikorları ve romatoid faktör testleri erken RA tanısında duyarlılığı arttırmıştır ve anti-CCP'li hastalarda hastalık daha çok hasara sebep olabilir.

RA'de eklem dışı hastalık pek çok eklem dışı dokuyu etkileyebilir. RA hastalarının yaklaşık %25'inde ekstansör yüzeylerde cilt altında yerleşmiş romatoid nodüller bulunur. Akciğerler, romatoid plevral efüzyonlar, plevral nodüller, pulmoner nodüller ve bazen de intestinal fibrozis sebebiyle etkilenebilir. Kalp hastalığı, perikardit ve iletim sistemi, kalp kapakçıkları veya her ikisini de tutan romatoid nodüller yoluyla oluşur. Hafif kronik hastalık anemisi her zaman mevcuttur. *Felty Sendromu*, RA, splenomegali ve nötropeniyi içeren bir üçlemedir. Felty Sendromlu olgularda aynı zamanda hiperpigmentasyon, kronik bacak ülserleri ve tekrarlayıcı enfeksiyonlar da görülebilir. RA'li hastaların %1'inden azı romatoid vaskülitten etkilenir. Genellikle periferik polinöropati veya inatçı cilt ülserleri şeklinde ortaya çıkar. Hastalarda dijital gangren ve nadiren visseral organlarda iskemi gelişebilir. En sık görülen nöropati bilek sinovitinden kaynaklanan mediyen sinir kompresyonudur. RA'in oküler bulguları Sjögren sendromu, sklerit, episklerit ve marjinal kornea ülserlerini içerir. RA'te oküler tutulum bulguları TKBK Cilt 9, *Göziçi Enflamasyonu ve Üveit'*te tartışılmıştır.

Tedavi

Belirgin eklem hasarının hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıktığı giderek kabul görmektedir. Bu yüzden amaç, hastalık aktivitesine dair çok küçük bir işarette bile tanıyı koyup agresif tedaviye başlamaktır. Klinisyen, hastalık aktivitesini semptomlar, klinik bulgular, laboratuvar testleri ve görüntüleme sonuçlarını içeren bir kombinasyonu analiz ederek ortaya koyabilir. Sonrasında RA tedavisine basamaklı bir şekilde başlanır. Tedavinin temelini, fizyoterapi ve kemik sağlığını artırıcı yaklaşımlar gibi farmakolojik olmayan, koruyucu önlemler oluşturur.

Ağrı kesiciler ve non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) akut semptom kontrolünde kullanılır ancak hastalığın sonuçlarını değiştirmez. Aktif hastalığı olan çoğu hasta en az bir *yavaş etki eden antiromatizmal ilaca* (SAARD), başka bir deyişle *hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlara* (DMARDs) ihtiyaç duyar. Bu ilaçlar eklem hasarını azaltma ve önleme özelliğine sahiptir ve hidroksiklorokin (Plaquenil), metotreksat ve sulfasalazinden (Azulfidine) oluşur. Metotreksat olası en sık kullanılan DMARD'dır. Hastalık yanıtına ve ciddiyetine göre siklosporin (Neoral, Sandimmune), siklofosamid (Cytosan) veya farklı anti-sitokinlerle daha agresif tedavilere gereksinim duyulabilir. (Tüm bu tedaviler bu ünitenin sonunda gözden geçirilmiştir.) Kombinasyon tedavisi genellikle bir ilaç grubunun toksisitesini azaltmak için kullanılır. Prednizon genellikle düşük dozlarda hastanın

mobilitasını ve fonksiyonel kapasitesini arttırmak için kullanılır. Ağrı ve azalmış fonksiyon tedavisi için eklem cerrahisi de gerekebilir.

Spondiloartropatiler

Bu hastalık grubu *seronegatif spondiloartropatiler* olarak biliniyordu, *seronegatif* terimi negatif romatoid faktor testine istinaden kullanılıyordu. Ancak daha yeni ve özgün klinik tanımlamalar yapıldıkça bu terim daha az kullanılmaya başlanmıştır. Halen tanımlayıcı terim *spondiloartropatidir* ve belli klinik belirtileri paylaşan bir grup hastalığı ifade eder. Aksiyal (spinal ve sakroiliyak eklem) enflamasyona bir eğilim vardır ve enflamatuar spinal ağrı ile karakterizedir. Enflamatuar spinal ağrı, tipik alt sırt bölgesi ağrısından semptomlardaki istirahat sonrası kötüleşme (sabah tutukluğu) ve aktivite sonrası düzelme ile ayrılır. Spondiloartropatilerde görülen diğer ayırt edici özellikler, asimetrik artrit, genital bölge ve cilt lezyonları, göz ve barsak enflamasyonu ve geçirilmiş veya devam eden enfeksiyöz bozukluklarla birlikteliktir. Bu ayırıcı özelliklerin varlığı her ne kadar üst üste binme sık görülse de, çeşitli spondiloartropatileri birbirinden ayırmada kullanılır. Spondiloartropatiler aynı zamanda HLA-B27 antijeni ile olan istatistiksel birliktelik ve entezitis olarak bilinen tipik eklem enflamasyonu varlığıyla ilişkilendirilirler. Spondiloartropati ailesi farklılaşmamış spondiloartropati, reaktif artrit, Reiter Sendromu, juvenil ve erişkin form ankilozan spondiliti içerir. Psöriyazis ve enflamatuar barsak hastalığıyla birlikte görülen spondiloartropatiler de bu gruba dahildir (Crohn Hastalığı ve ülseratif kolit). Farklılaşmamış spondiloartropati, diğer kategorilere girmeyen hastalar için oluşturulmuş yeni bir kategoridir. Spondiloartropatili hastaların çoğunda öncü bir sebebin görülememesi sonucunda geliştirilmiştir. Çoğu hasta ilk olarak artritle gelir.

Farklılaşmamış spondiloartropati spondiloartropatilerin olası en sık görülenidir, onu reaktif artritle ankilozan spondilit ve daha nadir de Reiter sendromu takip eder. Bu yeni spondiloartropati kategorizasyonunun sonuçta romatizmal hastalıkları daha iyi anlamayı ve alt sınıflara ayırmayı sağlayacağı beklenmektedir.

Tüm bu değişik antitelerden haberdar olmak oftalmolog için önemlidir. Çünkü hepsinin akut HLA-B27 ilişkili ön üveit geliştirme potansiyeli vardır. Spondiloartropatinin ortaya çıkış belirtisi karakteristik üveit olabilir ve oftalmolog bu sayede tanı konulmasını sağlayabilir. Oküler belirtilerin daha ayrıntılı tartışması için TKBK Cilt 9, *Göziçi Enflamasyonu ve Üveit*'e bakınız.

Ankilozan Spondilit

Ankilozan Spondilit (AS) aksiyel iskelet tutulumu ve kemik füzyonu (ankiloz) ile karakterizedir. Enflamasyon özellikle eklem bölgesinde ligament ve tendonların tutunma yerlerine uzanan kompleks bir yapı olan enteziste oluşur (entezitis). Sebep bilinmemektedir ancak HLA-B27 ile olan kuvvetli birliktelik genetik yatkınlığı desteklemektedir. Erkekler-

de kadınlardan 3 kat fazla görülmektedir ve radyolojik bulgular kadınlarda daha yavaş ilerlemektedir.

Ankilozan Spondilitin klasik belirti ve bulguları enflamatuar alt sırt ağrısı, aksiyel iskeletin füzyonu (spinal ankiroz) ve grafide sakroileit olmasıdır. Bu sürecin son aşaması tamamen birleşmiş ve hareketsiz bir omurgadır, bambu veya poker omurga olarak da bilinir. Hastalığın karakteristiği olan spinal artritin dışında, hastalarda periferik eklem artrit, göğüs genişlemesinde kısıtlılık ve restriktif akciğer hastalığı gelişebilir. Diğer ekstra-artiküler bulgular, apikal pulmoner fibrozis, asendan aortit, aort kapak yetmezliği ve kalp bloğudur. Ankilozan Spondilit sıradan romatizmal ilaçlara şaşırtıcı derecede dirençlidir. Olası en etkili ilaçlar sulfasalazin ve tümör nekrozan faktör alfa inhibitörleridir.

Ankilozan Spondilit'in ilk göz bulgusu akut, tekrarlayıcı, granülomatoz olmayan iridosklittir; hastaların %25'inde görülür ve eklem hastalığının aktivitesiyle korele değildir. Bunun yanında bir çalışmada HLA-B27 üveitli hastalarının %45'inde bilinen veya sonrasında gelişen AS varlığı gösterilmiştir. HLA-B27 üveitli hastaların romatizmal değişiklikleri göz önünde tutulmalıdır, çünkü AS'in erken tanısı ve fizyoterapiyle tedavisi hastalık progresyonunu yavaşlatabilmektedir.

Monnet D, Breban M, Hudry C, et al. Ophthalmic findings and frequency of extraocular manifestations in patients with HLA-B27 uveitis: a study of 175 cases. *Ophthalmology*. 2004;111(4):802-809.

Reaktif Artrit

Geniş anlamda reaktif artrit terimi, genellikle genitoüriner sistem veya gastrointestinal sistemi tutan bir enfeksiyona karşı bir otoimmün reaksiyonu ifade eder. Spondiloartropatilerin sınıflandırması halen değişken olduğu için bazı yazarlar ikisini birbirinin yerine kullansa da, Reiter Sendromu –klasik üçlüsü artrit, üretrit ve konjonktivittir- reaktif artritin bir alt sınıfı olarak kabul edilebilir. Ankilozan Spondilit gibi Reiter Sendromun'da da belirgin bir genetik yatkınlık vardır, hastaların %63-%95'inde HLA-B27 pozitifdir. Erkek-kadın oranı en az 5:1'dir. Hızlandırıcı ajanlar genitoüriner sistemde *Klamidya Trakomatis* ve gastrointestinal sistemde *Salmonella*, *Şigella*, *Yersinia* ve *Kampilobakter*'dir. *Yersinia*, *Salmonella* ve *Klamidya* parçaları reaktif artritle hastaların sinovial dokuları içinde tanımlanmış ancak intakt organizmalar kültürde ürememiştir, bu yüzden ismi "enfektif" değil "reaktif" tir.

Reaktif artritte artrit, tipik olarak üretrit veya ishal sonrası 1-3 hafta içinde ortaya çıkar. Özellikle dizler ve ayak bilekleri gibi alt ekstremitelerin büyük eklemlerini etkileyen asimetrik, epizodik oligoartrittrir. Diğer belirtiler enflamatuar spinal ağrı, entezit, ayaklarda ve ellerde "sosis parmak" yapan interfalengial artrit ve sakroileittir. Mukokütanöz lezyonlar ise kadınlarda servisit, erkeklerde üretrit, glans peniste yüzeysel ülserler (sirsinat balanit), ağrısız oral aftlar, tırnak lezyonları ile tabanlar ve al ayaklarındaki cilt lezyonlarıdır (keratoderma blenorajikum). Hastalarda aynı zamanda ateş ve kilo kaybı gibi sistemik semptomlar da oluşur. Hastalık epizodik bir seyir izleme eğilimindedir ve her ne kadar

bazılarında hastalık uzun sürse de çoğu hasta 2 yıl içinde remisyona girer. Sistemik tedavi antibiyotik ve eğer uygun tedaviye rağmen halen aktif enfeksiyon devam ediyorsa NSAİİ'ı ve sülfasalazini içerir.

Oftalmolojik açıdan

Konjonktivit en sık rastlanan oftamik tutulumlardandır ve Reiter tarafından tanımlanan orijinal üçlünün bir parçasıdır. Bilateral, orta şiddette ve müköpürülen sekresyonlu olma eğilimindedir. Folliküler veya papiller değişiklikler olabilir. Kültürler negatiftir ve konjonktivit 10 gün içinde kendiliğinden tedavisiz iyileşir. Reaktif artritle hastaların %15-25'inde ortaya çıkan daha ciddi bir tutulum da üveittir. Genellikle HLA-B27 hastalığına özgü olan akut, nongranülamatöz, tekrarlayıcı iridosiklit gelişir. Üveit kronik seyirli de olabilir, hatta bazı hastalarda uzun süreli immünoşüpresif tedavi gerekebilir.

Reiter sendromundaki konjonktivit ve üretrit, gastrointestinal sistem ve genital sistem enfeksiyonları sonrası gelişen steril otoimmün fenomen sebebiyle gelişir. Karışıklık oluşur çünkü *Klamidya trachomatis* hem konjonktivit hem de üretrite sebep olabilir ve *Klamidya* enfeksiyonu Reiter Sendromuna özel bir genetik yatkınlık oluşturabilir. Reiter sendromu olduğu düşünülen bir hastada enfeksiyöz etkenin ortaya çıkarılması zor olabilir çünkü özellikle klamidyal üretrit asemptomatik olabilir. Çoğu zaman sebep olan enfeksiyon zamanla gerilese de reaktif otoimmün cevap onu takip eder. Reiter Sendromu ile ilgili ayrıntılı bilgi için TKBK Cilt 9, *Göziçi Enflamasyonu ve Üveit'e* bakınız.

Kiss S, Letko E, Qamruddin S, et al. Long-term progression, prognosis, and treatment of patients with recurrent ocular manifestations of Reiter's syndrome. *Ophthalmology*. 2003;110(9):1764-1769.

Diğer Spondiloartropatiler

Spondiloartropati Crohn Hastalığı ve ülseratif kolitle birlikte de gelişebilir. *Ülseratif kolit* yaygın olarak kolonu tutan enflamatuvar bir gastrointestinal sistem hastalığıdır. *Crohn hastalığı* ise hem kalın hem de ince tüm barsağı tutan fokal granüloamatöz bir hastalıktır. Crohn hastalığı aynı zamanda *rejyonel enterit*, *granüloamatöz ileokolit* ve *granüloamatöz kolit* olarak da bilinir. Enflamatuvar barsak hastalığının semptomları, ishal, kanlı ishal ve kramp tarzı karın ağrısıdır.

Enflamatuvar barsak hastalığının ekstraintestinal bulguları dermatit, müköz membran hastalığı, oküler enflamasyon ve artritir. Enflamatuvar barsak hastalığı ile birlikte görülen artrit, *enteropatik artrit* olarak isimlendirilir ve periferik artrit, spondiloartropati veya her ikisi birlikte görülebilir. Çoklu serilerde gösterildiği üzere enflamatuvar barsak hastalığı ile birlikte spondiloartropati gelişen hastaların %50 ila %75'inde HLA-B27 pozitifdir ve bu aynı zamanda iridosiklite de yatkınlık oluşturur. Spondiloartropati aktivitesi barsak hastalığı aktivitesinden bağımsızdır. Periferik eklemleri tutan enteropatik artrit ise HLA-B27 ile ilişkisizdir ve hastalık aktivitesi barsak hastalığı aktivitesiyle paralellik gösterir.

Psöriyazis de spondiloartropatilerle birlikte görülebilecek başka bir sistemik hastalıktır. Psöriyatik artrit, oligoartrit, distal poliartrit ve *arthritis mutilans* adıyla bilinen destrüktif bir artrit şeklinde ortaya çıkabilir. HLA-B27 sıklığı ankilozan spondilit ve Reiter Sendromu kadar yüksek olmamakla birlikte, spondiloartropati psöriyaziste de sık görülür ve bu hastalarda da HLA-B27 pozitifliği yüksektir. Bu hastalardaki üveit, tipik HLA-B27 ilişkili ön üveite göre başlangıçta daha sinsi seyreden, daha arkayı tutan ve için için hasar oluşturan bilateral bir üveittir.

İkinci dekattan önce oluşması nadir olsa da spondiloartropati çocukluk çağında görülebilir. Tekrarlayıcı artrit başlangıçta çoklu incinmeye bağlı olduğu düşünülerek yanlış teşhis edilebilir, bu da tanıyı güçleştirir. Hastalarda ankilozan spondilitin tüm belirtileri gelişebilir (juvenil ankilozan spondilit) ve yetişkinlerdekilere benzer sistemik hastalıklar (enfamatuvar barsak hastalıkları, reaktif artrit veya psöriyazis) gelişebilir. Çoğu hasta belli bir spondiloartropati kriterini karşılamaz ve bu yüzden farklılaşmamış hastalık olarak kabul edilir. Yetişkinlerde olduğu gibi çoğu genç hastada da HLA-B27 pozitifdir. Erkekleri daha sık tutar ve bu hastalarda da akut karakteristik HLA-B27 ilişkili üveit gelişebilir. Bu juvenil başlangıçlı spondiloartropatiler çeşitli juvenil idiyopatik (romatizmal) artrit alt tipleriyle karıştırılmamalıdır.

Paiva ES, Macaluso DC, Edwards A et al. Characterisation of uveitis in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(1):167-70.

Juvenil İdiyopatik Artrit

Eski *juvenil romatoid artrit* (JRA) terimi yerine *juvenil idiyopatik artrit* (JİA) veya *juvenil kronik artrit* terimleri kullanılmaya başlanmıştır. Romatoid terimi doğru kullanılmamaktadır çünkü çoğu çocukta bu hastalıkların yetişkin başlangıçlı RA ile bağlantısı yoktur. Juvenil artritler klasik olarak ilişkili semptomlar ve tutulan eklem sayısına göre 3 alt gruba ayrılırlar. (Juvenil spondiloartropati bazen dördüncü olarak bunlara dahil edilmekle birlikte sonraki bölümde ayrı olarak ele alınmıştır.)

Pausiartiküler (veya oligoartriküler) başlangıçlı JİA, hastalığın 6. ayından sonra 5'den az eklemi tutulan hastaları kapsar. Bu da aşağı yukarı JİA vakalarının %50'sine tekabül eder. Antinükleer antikor (ANA) bu hastaların çoğunda pozitifdir ve kadınlara kuvvetli bir eğilim vardır. Artrit yatışma eğilimindedir ancak hastaların %10 ila 50'sinde kronik iridosiklit gelişebilir. Bu yüzden okült oküler enfamasyonları ortaya çıkarma amaçlı periyodik göz muayenelerinin yapılması önemlidir. (Bkz. TKBK Cilt 6, *Pediatric Oftalmoloji ve Şaşılık* ve Cilt 9, *Göziçi Enfamasyonu ve Üveit*.)

Vakaların %30 ila 40'ından sorumlu tutulan poliartiküler başlangıçlı artrit, hastalığın 6. ayından sonra 4'ten fazla eklem tutulumuyla tanımlanır. Pausiartiküler başlangıçlı JİA'da olduğu gibi kadınlarda yatkınlık fazladır. Artrit ciddi seyretme eğilimindedir ancak üveit nadirdir.

Sistemik başlangıçlı artrit (eski adı *Still Hastalığı*'dır), vakaların %10-15'inde görülür. Ateş döküntü ve tutulan eklem sayısı fark etmeksizin artriti olan hastaları kapsar. Hasta-

larda ayrıca hepatosplenomegali ve lenfadenopati de olabilir. Sistemik başlangıçlı artritte diğer formlardan farklı olarak erkek:kadın oranı yaklaşık olarak 1:1'dir. Genelde bu varyantta oküler hastalık görülmez.

Bu sınıflama, kategoriler arasında yer alan pek çok alt grubu göstermede yeterli bulunmamaktadır. Son günlerde çocukluk çağı idiyopatik artritlerinin sınıflandırması için önerilen ölçüt hastalıkların etyolojik mekanizma, prognoz ve tedaviye cevaba göre tanımlanmasına imkan tanıyacaktır. Bu yeni sınıflama sistemi sistemik artrit, poliartrit, pausiartrit, psöriyatik artrit ve entezite bağlı artrit (son kategori spondiloartropatileri içerir) kapsar. Her kategorinin ANA pozitifliği ve üveit varlığı gibi değişik alt kategorileri vardır. Gene de bu yaklaşıma dair evrensel bir mutabakat olamadığı için halen değişik sınıflama sistemleri kullanımdadır. Bu yüzden en azından şimdilik, eski sınıflama sistemi pediatrik romatoloji ve oftalmoloji arasında bağlantı noktası olmaya devam etmektedir, çünkü üveit takip ve tedavi kılavuzları halen klasik sınıflamaya dayanmaktadır.

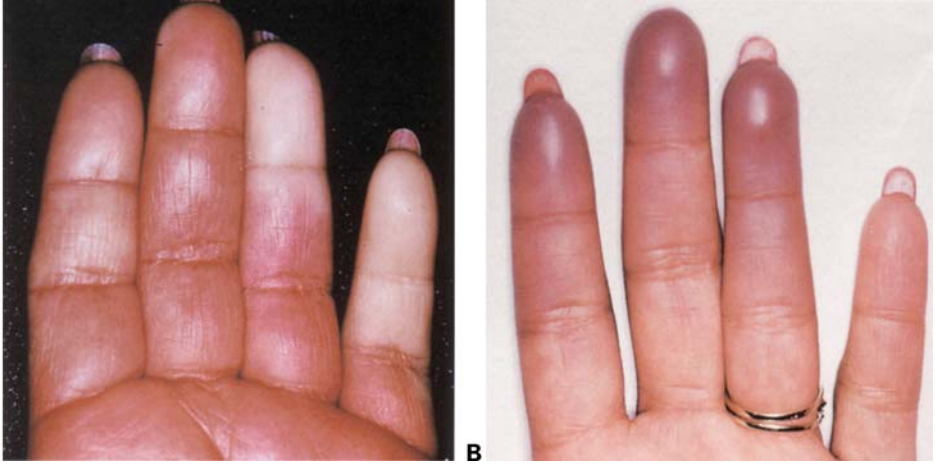
Sistemik Lupus Eritematozus

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) genellikle prototipik bir otoimmün hastalık olarak kabul edilmektedir. SLE'un sebebi bilinmemektedir ancak otoimmün hastalıklardaki ailevi yatkınlık ve HLA DR2 ve DR3 birlikteliği genetik yatkınlığı desteklemektedir. Patojenik olarak SLE, B-hücre hiperaktivitesi, poliklonal B-hücre aktivasyonu, hipergamaglobüsemi ve antikor pleatoresi ile karakterizedir. Bu antikorlar, antinükleer antikorlar, DNA'ya karşı antikorlar ve sitoplazmik komponentlere karşı olan antikorlardır. SLE klasik olarak immün komplekslerin enflamatuvar cevap ve doku hasarını uyardıkları bir immün kompleks hastalığı olarak kabul edilir.

Özellikle 20'li ve 30'lu yaşlarındaki kadınları erkeklerden daha sık tutar. SLE hastaları hemen hemen tüm organları tutabilecek pek çok semptom ve enflamasyona adaydırlar. Çoklu organ tutulumu tipik olmakla birlikte hastalar nefrit ve sitopeni gibi tek organ tutulumuyla da gelebilirler. *Malar döküntü* olarak da bilinen cilt hastalığı, hastaların yaklaşık %70-80'inde görülür ve burun ve yanaklarda oluşan kelebek şeklindeki döküntüyle karakterizedir. Diğer cilt belirtileri, diskoid lezyonlar, cilt ülserleri ve kıymık hemoraji gibi vaskülitik cilt lezyonları, purpurik cilt lezyonları ve alopesidir. Mukoza lezyonları, karakteristik ağrısız oral ülserlerdir ve hastaların %30 ila 40'ında oluşur. SLE hastalarının çoğunda fotosensitivite görülür.

SLE hastalarının %80-85'inde hastalığın bir döneminde artiküler hastalık poliartralji veya deformasyon oluşturmeyen gezici poliartrit olarak gelişir. Hastaların %80'inden çoğunda sistemik belirtiler –halsizlik, ateş, kilo kaybı– görülür. Klinik olarak nefrotik karakterde proteinüri veya aktif üriner sedimentli nefrit ile beliren renal hastalık, hastaların yaklaşık %50 ila 75'inde oluşur. Lupus nefriti SLE'da morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir.

Raynaud fenomeni SLE hastalarının %30-50'sinde gelişir (Şekil 8-1). Kalp hastalığı perikardit, bazen miyokardit ve Libman-Sacks endokarditi'ni kapsar. Plevro-pulmoner lez-



Şekil 8-1 Raynaud Fenomeni. **A**, Dijital arterlerin tıkanması sonucu oluşan keskin sınırlı solukluk **B**, Primer Raynaud fenomenli bir hastada parmak uçlarında dijital siyanoz. (Wigley FM'nin izniyle çoğaltılmıştır. *N Engl J Med.* 2002 Sep 26; 347(13):1001. Copyright © 2002 Massachusetts Medical Society. Resimler UpToDate'ten alınmıştır.)

yonlar ise plevral göğüs ağrısı ve daha az olarak da pnömoniti kapsar. Hepatosplenomegali ve adenopati, SLE hastalarının %50'sinden fazlasında oluşur.

Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu hastaların %35'inden fazlasında gelişir ve tipik olarak geçicidir. SSS lupusunun ortak belirtileri, baş ağrısı, nöbetler, organik beyin sendromu ve psikozdur. Transvers miyelit SLE'de çok sık görülen bir durum değildir ama aktif hastalıkta optik nöritle birlikte görülebilir. Psödötümör serebri de SLE ile birlikte gelişebilir.

SLE hematolojik sistemi sıkça etkiler. Hastalarda genellikle kronik hastalık anemisi vardır ama otoimmün hemolitik anemi de gelişebilir. Karakteristik belirti lökopeni, özellikle de lenfopenidir. Trombositopeni hastaların yaklaşık üçte birinde oluşur.

Tanı

SLE'un değişken belirtileri sebebiyle bir tanı ölçütleri listesi oluşturulmuştur (Tablo 8-1). Kesin SLE tanısı için bu ölçütlerden en az dördünün var olması gerekir; daha az ölçütü karşılayan hastalar *olası* SLE olarak kabul edilir. Bu ölçütler tetkik amaçlı oluşturulmuştur ama klinikte de kullanılmaktadır.

ANA testi SLE için en iyi tanısal testtir ve SLE şüphesi varsa mutlaka yapılmalıdır. ANA titresi hemen hemen tüm SLE'lu hastalarda anlamlı pozitifdir (genellikle 1:160 ve üzeri). Daha düşük titrelerdeki ANA pozitifliği SLE'a özgü değildir çünkü başka hastalıklarda da görülebilir. Ancak ANA testi negatifse hastanın SLE olması pek olası değildir.

Geçmişte tanısal anlamlılığa ANA testinde gösterilen antikor boyanma paternine göre karar verilmekteydi (homojen, periferik, benekli, nükleolar). Bu paternlerin değerlendir-

Tablo 8-1 Sistemik Lupus Eritematosus ARA Tanı Ölçütleri

Ölçüt	Tanım
Malar döküntü	Malar çıkıntılar üzerinde, nazolabial kıvrımları atlamaya eğilimli, düz veya kabarık, kalıcı eritem
Diskoid döküntü	Bitişiginde keratotik pullanma ve folliküler plaklanma bulunan eritematöz kabarık yamalar; eski lezyonlarda atrofik skarlaşma oluşabilir
Işık duyarlılığı	Güneş ışınlarına anormal reaksiyon sonucu oluşan cilt döküntüsü, hastanın hikayesi veya klinisyenin gözlemi
Oral ülserler	Oral veya nazofaringeal ülserasyon, genellikle ağrısızdır, klinisyence gözlemlenir
Artrit	2 veya daha fazla periferik eklemi tutan, hassasiyet, şişlik ve efüzyonla karakterize erozif olmayan artrit
Serozit	Plörit-inandırıcı plevral ağrı hikayesi veya klinisyen tarafından duyulan sürtünme sesi veya plevral efüzyon kanıtı VEYA Perikardit-EKG ile belgelenmiş; sürtünme sesi veya perikardiyal efüzyon kanıtı
Böbrek bozukluğu	Günde 0,5 gramın, ölçüm yapılmadıysa 3+'nın üzerinde persistan proteinüri VEYA hücresel elemanlar-kırmızı hücre, hemoglobin, granüller, tübüler veya karışık
Nörolojik bozukluk	Nöbetler VEYA psikoz-hasara sebep olabilecek ilaç veya bilinen metabolik düzensizlik (üremi, ketoasidoz, elektrolit dengesizliği) yokluğunda
Hematolojik bozukluk	Hemolitik anemi-sebebi olabilecek ilaç yokluğunda retikülositoz VEYA lökopeni-iki ya da daha çok ölçümde 4000/mm ³ 'ten az VEYA lenfopeni-iki ya da daha çok ölçümde 1500/mm ³ 'ten az VEYA trombositopeni-100.000/mm ³ 'ten az
İmmünolojik bozukluklar	Pozitif antifosfolipid antikor VEYA anormal titrelerde kendi DNA'sına karşı üretilmiş antikor VEYA SM nükleer antijenine karşı anti-SM antikor VEYA altı aydır devam eden Treponema Pallidum immobilizasyon veya flöresan treponemal antikor absorpsiyon testiyle doğrulanmış yanlış pozitif sifiliz testi
Antinükleer antikor	"İlaça bağlı lupus" sendromuna sebep olabilecek ilaç kullanımı olmaksızın herhangi bir zamanda immünoflöresans veya dengi bir testte anormal titrede antinükleer antikor

Schur PH. Diagnosis and differential of systemic lupus erythematosus in adults içinde: *UpToDate*, Rose BD (Ed), Waltham, MA. <http://www.uptodate.com> 'dan ulaşılabilir. 1 Mart 2005'te giriş yapılmıştır.

mesi subjektif olabileceği için şu an boyanmaya sebep olan özgün antikor araştırma deneyler gündemdedir. Bu şekilde SLE'a özgünlüğü yüksek iki antikor anti-çift-sarmal DNA (ds-DNA) antikor ve anti-Smith (anti-Sm) antikorlarıdır. Aynı zamanda özgün SLE belirtilerine yatkınlığı veya başka bir otoimmün hastalığın (örneğin Sjögren sendromu anti-SS-A ve anti-SS-B ile ilişkilendirilmiştir) varlığını destekleyebilecek başka özgün antinükleer ve sitoplazmik antikorlar (anti-Ro veya anti-SS-A; anti-La veya anti-SS-B; anti-RNP; anti-RA33 bunlardan birkaçı) da vardır.

Ne yazık ki ANA testi genellikle SLE olma ihtimali düşük olan hastaları (sistemik semptomu olmayan üveit hastaları gibi) taramak için yapılmaktadır. Bu şartlar altında testin özgünlüğü çok düşüktür. Yalancı pozitif ANA'ya normal popülasyonda sıkça rastlanmaktadır, bir çalışmada SLE'u olmayan kişilerin %32'sinde ANA titresinin 1:40'ın üze-

rinde olduğu gösterilmiştir. Düşük titrede antikor varlığı (<1:80) ve hastalık semptomu yokluğu durumunda hasta izleme alınmalıdır.

SLE benign hastalıktan ağır organ yetmezliği ve ölüme, değişik kliniklerle ortaya çıkabilir. Çoğu hastada sık sık ilaç ayarlaması gerektiren nüks-remisyon formu gelişir. Tedavi hastalığın ağırlığına göre değişir ve NSAİİ, hidroklorakin (Plaquenil), glukokortikoidler ve immünosüpresif ilaçları içerir. İnatçı vakalarda glukokortikoidlerle ve siklofosfamid (Cytoxan) yüksek doz pulse tedaviye gerek olabilir. Hematopoetik kök hücre transplantasyonlu veya transplantasyonsuz immünoablasyon ve anti-B-hücre antikorları deneysel tedavi seçeneklerindendir. Bu tedaviler hayatı tehdit eden ve standart tedavilere cevap vermeyen hastalık durumunda kullanılır.

Oftalmolojik Açıdan

SLE'un majör oküler belirtileri, kapak cildinin diskoid lezyonları, ikincil Sjögren sendromu kaynaklı keratitis sikka ile retina ve koroid mikrovasküler lezyonlarıdır. Retina lezyonları atılmış pamuk odakları (cotton-wool spots), hemorajiler, damar tıkanıklıkları ve neovaskülarizasyonlardır. Oküler belirtilerin prevalansı ayaktaki hastalarda %3'ten gözlem altına hastalarda %29'a değişmektedir. SLE'un enflamatuvar vaskülopatisi, renal hastalığa bağlı hipertansiyon ve embolik hastalık veya antifosfolipidlere bağlı tıkanma gibi ikincil problemlere bağlı vasküler hasardan ayırt edilmelidir. Tipik ön veya intermediyer üveit SLE'ta sık görülen bulgular değildir. SLE'taki nörooftalmik tutulum kranial sinir felçleri, lupus optik nöropatisi ve santral retrokiazmal vizyon bozukluklarını içerir. Serebral görme bozuklukları halüsinasyonlar, görme alanı defektleri ve kortikal körlüktür.

Antifosfolipid Antikor Sendromu

Antifosfolipid antikor sendromu (APS), vasküler trombozun potansiyel bir sebebidir. APS'nin tanısı hem klinik hem de laboratuvar bulgularını gerektirir; özgün olarak 1 klinik, 1 laboratuvar kriterini karşılaması gerekir. Klinik belirtiler, bir veya daha fazla arteriyel ve/veya venöz tromboz atağı veya hamileliğe bağlı fetal ölüm, maternal sebep olmaksızın spontan abortus ve prematüre doğum gibi komplikasyonlardır. Laboratuvar ölçütleri orta veya yüksek seviyelerde antikardiyolipin IgG veya IgM antikorları ve/veya lupus antikoagülan aktivitesidir. Laboratuvar testlerindeki anormallik en az 6 hafta arayla 2 ayrı ölçümle değerlendirilmelidir.

Antifosfolipid antikor sendromu, SLE ve diğer romatizmal hastalıklarla birlikte ve belirli enfeksiyonlarla ilaçlar sebebiyle gelişebilir. Tek başına gelişirse *primer antifosfolipid antikor sendromu* olarak adlandırılır. Temel klinik belirtisi venöz ve arteriyel trombozdur. Derin ven trombozu hastaların üçte birinde oluşan en sık tromboz tipidir. Hastalarda pulmoner emboli ve yüzeyel tromboflebit de gelişebilir. Santral sinir sistemi hastalığında inme, geçici iskemik ataklar, demans ve hatta psikoz görülür. Genç ve inme için başka risk faktörlerine sahip olamayan kişilerde serebrovasküler hastalık geliştiğinde antifosfolipid antikor sendromu göz önünde bulundurulmalıdır.

Tromboz atakları tekrarlayıcı olabilir ve bu tekrarlayıcılık genellikle yüksek antifosfolipid antikor titrlerinde görülür. APS'nun diğer belirtileri trombositopeni, hemolitik anemi ve livedo retiküleristir. Kardiyak bulguları, her ikisi de trombotik endokardiyal depozitlerce oluşturulan kapak kalınlaşması ve vejetasyonlarıdır. Bu sendrom hamilelikte de önemli problemlere sebep olabilir. Hastalarda çoklu ilk trimestır düşükleri ve preklampsiye veya plasental yetmezliğe bağlı prematüre doğumlar ile onuncu haftadan sonra fetal ölüm görülebilir. Nadiren APS'nun çoklu damar tıkanıklığı ve çoklu organ yetmezliği ile giden ciddi bir formu gelişebilir. Bu tablo *katastrofik antifosfolipid* sendromu olarak isimlendirilir ve %48 mortalite oranına sahiptir.

Tanı

Antifosfolipid antikor testleri 2 ana kategoriye bölünebilir: Antikardiyolipin antikor testleri ve lupus antikoagülan testleri. Antikardiyolipin antikorları tip 1 antifosfolipid antikorlarıdır; genellikle hem IgG hem de IgM antikorları testlerle taranır, orta ya da yüksek düzeyde olmaları klinik olarak daha anlamlıdır. Belki APS negatif kan donörlerinin %5-10'unda antikardiyolipin antikorları belli bir titrede pozitif olabilir ve bu oran daha yaşlı donörlerde daha yüksek olabilir. Ancak APS tanısı için tekrarlayan testlerde pozitiflik olması gerekir, bir çalışmada normal popülasyonun %2'sinden azında 9 aylık dönemde pozitif kaldığı gösterilmiştir. Antifosfolipid antikorları enfeksiyonlar, kanser veya bazı ilaçların kullanımı gibi başka durumlarla birlikte de görülebilir. Bu vakalarda antikorlar düşük titrelerde pozitifdir ve tromboembolik olaylarla birliktelik nadirdir.

Antikardiyolipin antikor testlerine ek olarak, diğer antifosfolipid antikorları testlerinde sifiliz için yanlış pozitif seroloji olabilir, bunlar antifosfatidilserin antikor testleri ve bir fosfatidil bağlayıcı koagülasyon inhibitörü olan plazma protein beta 2-glikoprotein I'e karşı antikor testleridir. Tromboz riski hem mutlak düzeyde antifosfolipid antikorları hem de başka çeşit antikorlarla artar. Halen laboratuvarlar arasında deneyleri standardize etmek ve klinik olarak en anlamlı antifosfolipid antikor tiplerinin belirlenmesi için çalışmalar devam etmektedir.

Lupus antikoagülan aktivitesini test ederken fonksiyonel pıhtılaşma inhibisyonu kanıtı da aranmalıdır. Başka bir deyişle antifosfolipid antikorlarının test edilmesi bu tip antikorların varlığını gösterecektir. Lupus antikoagülan aktivitesinin test edilmesi, antikorların fosfolipid bağımlı pıhtılaşma yollarına tespit edilebilir bir etki yapıp yapmadığını gösterir. Lupus antikoagülan pozitifliği bir şekilde antifosfolipid pozitifliğine göre tromboz riskini daha fazla artırır. Lupus antikoagülanları aktive parsiyal tromboplastin zamanı (aPTT), derişik Russell'ın engerek zehir zamanı (dRVVT), kaolin plazma pıhtılaşma zamanı (KCT) ve nadiren protrombin zamanı gibi in vitro pıhtılaşma ölçümlerini uzatacaktır. Genellikle lupus antikoagülanı için birden fazla test yapılmalıdır, çünkü bir kez test sonucu negatif çıkan bir hastada bir sonraki testte pozitif sonuç çıkabilir.

Antifosfolipid antikor testlerinde belirlenen antikorlar her zaman lupus antikoagülan aktivitesinden sorumlu olmayabilir—bu yüzden hastalık şüphesi halinde her iki test de uygulanmalıdır. Koagülasyon sisteminin karmaşıklığı lupus antikoagülanlarındaki çelişki

açıkça görülmektedir. Bu maddelerin in vitro etkisi pıhtılaşma inhibisyonuyla, in vivo etki ise tromboz artışıyla sonuçlanır. Prokoagülan etki için bazı mekanizmalar varsayılmıştır. Bir olasılık antifosfolipid antikorlarının beta 2-glikoprotein I'nın normal antikoagülan etkisine müdahale ederek spontan tromboza sebep olmasıdır.

Oftalmolojik Açıdan

APS'nun oftalmik bulguları amorozis fugaks, iskemik optik nöropati ile retinal ve koroidal vasküler tıkanmalardır. Görme alanı kaybı, diplopi ve hatta proliferatif retinopati de bildirilmiştir. Bazı çalışmalar retina damar tıkanıklığı hastalığı olan hastalarda antifosfolipid antikor prevalansının arttığını desteklemektedir, ancak APS'u olmayan hastalardaki antifosfolipid prevalansını açıklayacak bir etyoloji bulunamamıştır. Bunun dışında bilinen APS'u olan hastalardan oluşan bir hasta popülasyonunda oftalmik bulguların tarandığı bir çalışmada kesin damar tıkanıklığı hastalığı olan hastaya rastlanmamıştır ve hastaların sadece %13'ünde, en ciddi hafif retinopati olmak üzere fark edilebilir değişiklikler gözlenmiştir. Bu serilerdeki hastalarda daha çok nörolojik hastalığa bağlı görsel semptomlar gelişmiştir.

APS halen şüphe altında olmaya devam etmekle birlikte, bu durumun varlığı test edilirken yanlış pozitif sonuçlar da çıkabilir ve gerçek bir sebep sonuç ilişkisinin olup olmadığına karar vermek zor olabilir. Bu şu yüzden önemlidir, APS tedavisi uzun süre antikoagülan kullanımını gerektirebilir ve bu tedavi ciddi riskler taşımaktadır. İzole oftalmik vasküler tıkanmanın böyle bir tedaviyi gerektirecek trombotik atağa uyup uymadığına karar vermek konsültan uzman için zor bir karar olabilir. Böyle durumlarda tekrarlayan pozitif antifosfolipid antikor düzeylerinin APS varlığını desteklediği kabul edilmektedir. APS'de görülen oftalmik hastalıkların prevalansının ve sistemik APS belirtilisi olmaksızın oküler damar tıkanıklığı hastalığı olan kişilerde pozitif laboratuvar test sonuçlarının anlamlılığının belirlenmesi için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

Tedavi

Genellikle tromboz tedavisi heparin ve sonrasında varfarini (Kumadin) içerir. Tedavinin ideal süresi bilinmemektedir. Bazı uzmanlar antifosfolipid antikor titreleri düşerse tedavinin bırakılması gerektiğini söylerken, tekrarlayıcı hastalık durumlarında hayat boyu tedavi önerilmektedir. Hamile hastaların tedavisi tartışmalıdır ve heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin ve aspirinin bir kombinasyonu kullanılabilir (varfarin teratojeniktir). Daha önce tromboz hikayesi olmayan ve antifosfolipid antikorlu yüksek olan hastalar profilaktik aspirinden fayda görebilirler.

Behbehani R, Sergott RC, Savino PJ. The antiphospholipid antibody syndrome: diagnostic aspects. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004;15(6):483-485.

Skleroderma

Progresif sistemik skleroz olarak da bilinen skleroderma iç organlar, cilt veya her ikisini de tutan fibröz ve dejeneratif değişikliklerle karakterize bir romatizmal hastalıktır. Hastalığın aşırı fibroze sebep olan fibroblast aktivitesi ile uyarıldığı düşünülmektedir ancak buna sebep olan mekanizma bilinmemektedir. Skleroderma kadınlarda daha sık görülür ve çocuklarda nadirdir. Bozukluk lokalize (cilt, ciltaltı dokusu ve kaslarla sınırlı) veya sistemik (yaygın veya sınırlı) olabilir. Lokalize sklerodema ciddi bir hastalık değildir ve normal bir yaşam süresine izin verir. Sınırlı form sistemik skleroz, *CREST* (*c*-kalsinozis, *R*aynaud fenomeni, *ö*zefagus tutulumu, *s*klerodaktili ve *t*elenjektazi) olarak bilinir, iç organları daha az tutar ve prognozu yaygın formdan daha iyidir.

Dermisteki kalınlaşma ve fibröz değişime ek olarak, skleroderma vasküler yetmezlik ve vazospazmla karakterizedir. Sklerodermanın tanı koydurucu bulguları ciltteki kalınlaşma, sıkılaşma, katılaşma sonucu gelişen hareket kaybı ve kontraktürdür. Hastalık karakteristik olarak periferden başlar, parmakları ve elleri tutarak sonrasında sentripedal yayılım göstererek yüz ve vücudu tutar. Telenjektazi ve kalsinozis (cilt altı kalsiyum fosfat nodülleri) tipiktir. Skleroderma hastalarının %95'inde Raynaud fenomeni pozitifdir (Bkz. Şekil 8-1). Sklerodermada Raynaud fenomeni genellikle geçici vazospazmla kendini gösterirken, ataklar bazen uzaşıp damarların yapısını değiştirir ve parmaklarda ülserlerle enfarktler oluşturabilir.

Organ tutulumu tipiktir ve gastroözefagial reflüyle özefagus dismotilitesi hastaların %90'ından fazlasında görülür. İnce ve kalın barsaklar azalmış motilite, malabsorbsiyon ve divertikülit oluşumuyla tutulabilir. Kardiyopulmoner hastalık öncelikle pulmoner fibrozla başlar ve difüzyonel kapasite azalarak restrüktif akciğer hastalığına ilerler. İnterstisyel fibrozisin sonuçları pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliğidir. Kardiyak fibrozis ise ileti defektleri ve aritmilerle sonuçlanır. Kas-kemik bulguları, poliartraljiler, tendon sürtünmeleri ve bazen miyozittir. Hastalığın kesin bir tedavisi yoktur ve tedavi daha çok organ tutulumlarına bağlı problemleri kontrol etmeye yöneliktir.

Sklerodermalı hastaların çoğunda ANA testi pozitifdir. Önceleri belirli antinükleer boyanma paternlerinin (nükleolar patern gibi) sklerodermaya özgü olduğu düşünülmüştür. Ancak şuan bunların özgünlük ve duyarlılık açısından özel bir anlam taşımadığı bilinmektedir. Bunun yerine anti-sentromer, anti-topoizomera (anti-Scl-70) ve anti RNA polimeraz gibi özgün ANA testleri yapılmaktadır. Bu testler tanıya veya skleroderma üzerine binen değişik sendromları ortaya çıkarmada yardımcı olabilir. Bunlardan en iyi bilineni *karışık bağ doku hastalığıdır* ve SLE, sistemik skleroz ve miyozit belirtileri birlikte görülür. Bu sendrom U1-ribonükleoproteinine karşı salınan antikorlarla karakterizedir.

Böbrek hastalığı mortalitenin esas sebebidir ve genellikle malign hipertansiyon ve böbrek yetmezliğine hızlı ilerlemeye bağlıdır (*skleroderma renal krizi*). Bu komplikasyon 1970'lerin sonuna kadar ölümcüldü. Daha sonra agresif antihipertansif tedavi bulunarak bazı durumlarda skleroderma renal krizi geri döndürülebilir olmuştur.

Oftalmolojik Açıdan

Sklerodermanın oküler bulguları gerginlik ve blefarofimozisle sonuçlanan kapak tutulumu (ancak nadiren korneal tutulum görülür); telenjiektazi ve vasküler çamurlaşma ile giden konjonktival vasküler anormallikler ve keratokonjonktivitis sikkadır. Sklerodermanın sebep olduğu yaygın mikrovasküler hasarın bir parçası olan yama tarzı koroidal nonperfüzyon flöresein anjiyografide görülebilir. Bazen hastalarda skleroderma renal krizine bağlı retinopati atılmış pamuk manzarası, intraretinal hemorajiler ve optik disk ödemiyle kendini gösterebilir.

Sjögren Sendromu

Sjögren sendromu ilk olarak kuru göz, kuru ağız ve RA'ten oluşan bir üçlü olarak açıklanıyordu. Ancak sonradan görüldü ki Sjögren sendromu SLE ve skleroderma gibi başka bağ doku hastalıklarıyla birlikte (ikincil Sjögren sendromu) veya tanımlanabilir bir bağ doku hastalığıyla birlikte olmaksızın görülebilir (birincil Sjögren sendromu).

Sjögren sendromundaki kuru göz ve kuru ağız, lakrimal bez ve tükürük bezlerinin enflamatuar mononükleer hücrelerce enflitre edilmesi sonucu glandlarda yıkım ve disfonksiyon sonucu oluşur. Bu tarz bir enflamatuar enfltrasyonun varlığının tespit edilmesi için minör tükürük bezlerinden alınan biyopsinin önemi bazı çalışmalarla gösterilmiştir. Sjögren sendromlu hastalarda genellikle anti-SS-A ve anti-SS-B olarak bilinen antikörler mevcuttur. Sjögren sendromu tanı ölçütleri yayınlanmıştır ve oral ve oküler semptomlar, oküler bulgular, tükürük bezi tutulumu, histopatolojik bulgular ve anti-SS-A ve anti-SS-B antikörlerinin varlığını kapsar (Tablo 8-2). Bu 6 ölçütten 4'ünün varlığı yüksek duyarlılık ve özgüllük verir. Birincil Sjögren sendromlu hastalarda kuru göz ve kuru ağız dışında üst hava yolları kuruluşu ve müköz plaklar, purpurik vaskülit, hiperglobulinemi, MS'a benzetilebilen SSS enflamasyonu, psikiyatrik problemler ve artmış lenfoma riski gibi sistemik bulgular da mümkündür. Sistemik bulguları olan hastalarda immünoşüpresyon gerekse de, tedavi semptomatik yardım ve eksik sıvıların yerine konması amacıyla uygulanır. (Bkz TKBK Cilt 8, *Yüzey Hastalıkları ve Kornea*)

Polimiyozit ve Dermatomyozit

Polimiyozit ve dermatomyozit, tutulan kas gruplarında ağrı ve güçsüzlükle karakterize enflamatuar iskelet kası hastalıklarıdır. Tipik olarak güçsüzlük sinsice başlar ve proksimal kas gruplarını, özellikle de omuz ve kalçayı tutar. *Dermatomyozit*, *polimiyozitten* cilt lezyonlarının varlığıyla ayrılır. Cilt lezyonları, renkleri eritematozdan menekşe rengine değişen ve göz kapakları (heliotrop döküntü), yanaklar, burun, göğüs (V-boyun işareti) ile ekstensör yüzeyleri (Gotron lekesi) tutan döküntülerdir. Patolojik olarak dermatomyozit damarlardaki immün kompleks depozitleriyle ilişkilendirilirken polimiyozitin dolaysız T-hücre aracılı kas hasarını gösterdiği düşünülmektedir. Laboratuvar sonuçları yükselmiş serum iskelet kası enzimleri ve anormal elektromiyografi sonuçlarını içerir; kas hasarı ve enflamasyon kas biyopsisiyle gösterilebilir. Bu tablolar birincil olarak veya bir malignen-

Tablo 8-2 Sjögren Sendromu Sınıflaması için Başlangıç Ölçütleri*

1. Oküler semptomlar
Şu 3 sorudan en az birine olumlu cevap:
 (a) 3 aydan uzun her gün olan, ısrarcı, can sıkıcı kuru gözünüz var mı?
 (b) Tekrarlayıcı kumluluk veya taşlılık hissiniz var mı?
 (c) Günde 3 kezden fazla sunni göz yaşı kullanıyor musunuz?
2. Oral semptomlar
Şu 3 sorudan en az birine olumlu cevap:
 (a) 3 aydan uzun her gün olan ağız kuruluğu?
 (b) Yetişkin olarak tekrarlayıcı veya inatçı tükürük bezi şişmeniz var mı?
 (c) Kuru gıdaları yutabilmek için sürekli su içme ihtiyacı hissediyor musunuz?
3. Oküler bulgular
Şu 2 testten birinde oküler tutulumunun objektif kanıtı olacak pozitif sonuç belirlenmesi:
 (a) Schirmer-1 testi (5 dakikada ≤ 5 mm)
 (b) Rose Bengal skoru (≥ 4 , van Bijsterveld skorlama sistemine göre)
4. Tükürük bezi tutulumu
Şu 3 testten birinde tükürük bezi tutulumunun objektif kanıtı olacak pozitif sonuç belirlenmesi:
 (a) Tükürük bezi sintigrafisi
 (b) Parotid sialografisi
 (c) Uyarılmamış tükürük akımı (15 dakikada $\leq 1,5$ ml)
5. Histopatolojik bulgular
Minor tükürük bezi biyopsisinde odak skor ≥ 1
 (odak en az 50 mononükleer hücrenin yığılması, odak skoru ise odak sayısı/ 4mm^2 glandüler doku)
6. Otoantikorlar
Şu antikordardan en az birinin serumda varlığı:
 Ro (SS-A) veya La (SS-B) antijenlerine karşı antikorlar veya antinükleer antikorlar veya romatoid faktör

*6 ölçütten 3'üne sahip olan hasta olası Sjögren sendromu, 6 ölçütten 4'üne sahip olan hasta ise kesin Sjögren sendromu tanısı alır.

siye bağlı ortaya çıkabilir. Hastalık skleroderma, SLE, miyozit belirtilerini içeren karışık bağ doku hastalığı gibi diğer bağ doku hastalıklarıyla birlikte de görülebilir.

Oküler tutulum, dermatomiyozitteki nadir ama özgün lezyon olan heliotrop döküntü haricinde enflamatuar miyozitlerde göreceli olarak düşüktür (Şekil 8-2). Bazen miyozitin ekstraoküler kasları tutmasına bağlı oftalmopleji oluşabilir.

Tekrarlayıcı Polikondrit

Tekrarlayıcı polikondrit, kıkırdak, kardiyovasküler sistem ve duyu organlarını tutan tekrarlayıcı, yaygın, destrüktif potansiyel taşıyan bir epizodik otoimmün bozukluktur. En sık klinik bulgular kulak enflamasyonu, artropati ve burun kıkırdağında enflamasyondur. Kulak ve burun kondritleri tanıyı destekleyen en önemli belirtilerdir. Laringotrakeobronşial hastalık laringial kollaps sonucu ölümcül bir komplikasyona sebep olabilir. İç kulak, kardiyovasküler sistem ve cilt tutulumu daha nadirdir. Kardiyovasküler lezyonlar aort



Şekil 8-2 Dermatomyozitteki heliotrop döküntü. Dermatomyozitli bir hastadaki göz kapağındaki şişliğe eşlik eden üst göz kapağında kırmızı-mor erupsiyon (heliotrop döküntü). Hastaların çok azında görülsede bu DM'in en özgün döküntüsüdür. (Miller ML, MD. *Clinical manifestations and diagnosis of adult dermatomyositis and polymyositis*. Resim from UpToDate'den)

yetmezliği (aort kökündeki progresif genişlemeye bağlı olarak) ve vaskülitler. Cilt lezyonları daha çok kutanöz vaskülitte bağlıdır.

Bu hastalık SLE ve RA gibi diğer otoimmün hastalıklar ve Wegener granülomatozu, poliarteritis nodoza ve Behçet Hastalığı gibi sistemik vaskülitlerle birlikte görülebilir. Diğer birliktelikler arasında Sjögren sendromu, Graves hastalığı ve miyelodisplastik sendromlar (malign kök hücrelere bağlı displastik ve inefektif kan hücresi yapımı) vardır. Tekrarlayıcı polikondritte hastaların yaklaşık olarak %50'sinde oküler belirtiler görülür. Bunlardan en sık olanları konjonktivit, sklerit, üveit ve retinal vaskülitler.

Vaskülit

Birincil sistemik vaskülitlerin belli başlı patolojileri kan damarlarında otoimmün hasar oluşturmaktır. Bu hastalıkların klinik sınıflandırması tuttukları damarların boyutları ve çeşitli klinik bulgulara dayanır. Tablo 8-3'te Chapel Hill Konsensus Konferansı'nda bu hastalıklar için belirlenen tanımlamaların özeti çıkarılmıştır. Bazı hastalıkların klinik spektrumlarının bir parçası olarak vaskülit görülebilir. Bu vaskülitler, ikincil vaskülitler olarak kabul edilir. Vaskülitlerin ikincil sebepleri enfeksiyonlar, neoplaziler ve belli bazı ilaçların kullanımı gibi dış sebeplerdir. İkincil vaskülitler SLE veya Behçet hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıkların bir parçası olarak da oluşabilirler. Bu bölümde oftalmik tutulumun daha sık görüldüğü birincil vaskülitlerin üzerinde durulacaktır.

Büyük Damar Vaskülitleri

Dev hücreli (temporal) arterit

Dev hücreli arterit (DHA) beyazlarda daha sık görülmekle birlikte tüm ırklarda tanımlanmıştır. Daha çok yaşlıların hastalığı olup 50 yaşın altında nadir görülür. İskandinavya gi-

Tablo 8-3 Chapel Hill Sistemik Vaskülit Terminolojisi Konsensus Konferansı'nda Kabul Edilmiş Vaskülit İsimleri ve Tanımlamaları

İsim	İsim
Büyük damar vaskülitleri^a	
Dev hücreli (temporal) arterit	Karotis arterin ekstrakraniyel dallarını tutmaya meyilli aort ve büyük dallarının granülatöz arteriti. <i>Genellikle temporal arteri tutar. Çoğunlukla 50 yaşın üzerindeki hastalarda oluşur ve polimiyalji romatika ile ilişkilidir.</i>
Takayasu arteriti	Aorta ve büyük dallarının granülatöz enflamasyonudur. <i>Genellikle 50 yaşın altındaki hastalarda oluşur.</i>
Orta boy damar vaskülitleri	
Poliarteritis nodoza ^b	Orta boy ve küçük arterlerin, glomerülonefrit ya da arteriol, kapiller ve venüllerde vaskülit yapmayan nekrotizan enflamasyonu
Kawasaki hastalığı	Mukokutanöz lenf nodu sendromu ile ilişkili büyük, orta boy ve küçük arterleri tutan arterit. <i>Koroner arterler genellikle tutulur. Aorta ve venler tutulabilir. Genellikle çocuklarda görülür.</i>
Küçük damar vaskülitleri	
Wegener granülomatozu ^c	Solunum sistemini tutan granülatöz enflamasyon ve küçük, orta boy damarları tutan nekrotizan vaskülit. <i>Nekrotizan glomerülonefrit sıklıkla.</i>
Churg-Strauss sendromu ^c	Solunum sistemini tutan eozinofilden zengin granülatöz enflamasyon ve küçük, orta boy damarları tutan nekrotizan vaskülit. <i>Astım ve eozinofili ile ilişkilidir.</i>
Mikroskobik polianjitis ^b (mikroskobik poliarteritis) ^c	Küçük damarları (kapillerler, arterioller veya venüller) tutan immün depozitsiz ya da az immün depozitli nekrotizan vaskülit. <i>Küçük ve orta boy arterleri tutan nekrotizan arterit olabilir. Nekrotizan glomerülonefrit sıkça görülür. Pulmoner kapillarit de sıkça mevcuttur.</i>
Henoch-Schönlein Purpurası	Küçük damarları (kapillerler, arterioller veya venüller) tutan IgA dominant immün depozitli vaskülit. <i>Tipik olarak cilt, barsak, ve glomerülleri tutar; artralji ve artritle birlikte görülebilir.</i>
Esansiyel kriyoglobulinemik vaskülit	Küçük damarları (kapillerler, arterioller veya venüller) tutan kriyoglobulin immün depozitli vaskülit ve serumda kriyoglobülinler. <i>Cilt ve glomerüller genellikle tutulur.</i>
Kutanöz lökositoklastik anjit	Sistemik vaskülit ya da glomerülonefrit olmaksızın izole kutanöz lökositoklastik anjitis

^a Büyük damar terimi ile, aorta ve vücudun önemli bölgelerine (ör: ekstremiteler, baş ve boyun) giden dalları ;orta boy damar terimi ile ana visseral arterler (ör. renal, hepatik, koroner, mezenterik arterler); küçük damarlar ile venüller, kapillerler, arterioller ve arteriollerle birleşen intraparenkimal distal arteriyal uçlar kastedilmiştir. Bazı küçük ve büyük damar vaskülitleri orta boy arterleri tutabilirken, büyük ve orta boy damar vaskülitleri arterden küçük damarları tutmaz. Esansiyel komponentler için normal, doğal ama esansiyel olmayan komponentler için ise italik yazı kullanılmıştır.

^b Tercih edilen terim

^c Antinötröfil sitoplazmik otoantikorlarla kuvvetli ilişki

bi Kuzey Avrupa ülkelerinde ve ABD'nin kuzeyinde özellikle sıktır. İskandinavya'da yapılan otopsi çalışmalarında toplumdaki prevalansı %1,1 olarak saptanmıştır.

DHA'in klinik belirtileri baş ağrısı, polimiyaljiya romatika, çene kenetlenmesi, ateş ve kırıklık gibi yapısal semptomlar ve oftalmik semptomlardır. DHA'in belirtileri temporal arter üzerinde hassasiyet, temporal arterde nabızsızlık, kafa derisi hassasiyeti, ateş ve görme kaybıdır. Polimiyaljiya romatika proksimal kas ağrısı ve güçsüzlükten oluşan ve aşık DHA olmaksızın da görülebilen bir semptom kompleksidir.

DHA'teki en sık anormal laboratuvar bulgusu yükselmiş eritrosit sedimentasyon hızıdır (ESR). DHA hastalarında yüksek öngörücü değeri olduğu düşünülen bir diğer akut faz reaktanı da C-reaktif protein (CRP)'dir. ESR'nin üst sınırını hesaplamak için ortak bir formül kullanılır: Erkekler için yaş/2, kadınlar için (yaş+10)/2. Ne yazık ki istatistikler DHA hastalarının %15'inde ESR'nin normal olduğunu göstermiştir; hem ESR hem CRP bakılması daha duyarlı olabilir, ancak bazen tanı daha çok klinik şüpheyeye dayanır. Olabilecek diğer anormal laboratuvar bulguları anemi, yüksek fibrinojen ve plazma faktör VIII düzeyleridir. DHA'te reaktif trombositoz da görülebilir, platelet sayımının 400×10^9 μ L'nin üzerinde olması temporal arter biyopsisinin pozitifliği anlamına gelir.

Kuvvetli destekleyici laboratuvar bulgularına rağmen tüm DHA şüpheli vakalardan temporal arter biyopsisi alınmalıdır, çünkü hastalığa özgü tanımlayıcı testtir. Ancak biyopsi sonuçları için tedavi ertelenmemelidir. Tedavi başladıktan sonraki bir hafta içinde biyopsi alınabilir çünkü karakteristik patolojik bulgular devam eder. Yanlış negatif sonuç riskini en aza indirmek için örneklem 3-6 cm uzunluğunda alınmalıdır. Klinik şüphe devam ediyorsa ve ilk biyopsinin sonucu negatifse kontralateral biyopsi gereklidir.

DHA tedavi edilmezse körlükle sonuçlanabilir. Bu tanıdan şüphelenilir şüphelenilmez sistemik kortikosteroid tedavisi başlanmalıdır. Başlangıç oral prednizon dozu yaklaşık olarak 1mg/kg/gün (60-80 mg/gün)'dür, bazı uzmanlar ise görme kaybı olan hastalarda 1gr/gün'den 3-5 gün intravenöz metilprednizolon başlanmasını savunmaktadırlar. Oral tedavinin mi yoksa intravenöz tedavinin mi daha iyi olduğuna karar vermek için henüz prospektif kontrollü deney yapılmamıştır. Tedaviyle genellikle semptomlar birkaç gün içinde hızla geriler. Gün aşırı steroidler DHA başlangıç tedavisinde etkisizdir.

Bazı çalışmalar DHA'in kendi kendini sınırlayan ve 1-2 yıl sonra ömrünü tamamlayan bir hastalık olduğunu savunurlar. Bu çalışmalar tedaviye 1-2 yıl devam etmeyi önerir. Tedaviye genellikle yüksek dozla başlanır. Klinisyen hastalık seyrini izlemek için ESR ve klinik semptomları kullanarak kortikosteroid dozunu düşürebilir. Hastalarda uzun süre kortikosteroid kullanımına bağlı komplikasyonların azaltılması için başka immünosüpresan ajan kullanımına ve daha kapsamlı tedaviye ihtiyaç duyulabilir.

Oftalmolojik açıdan DHA'te en sık görülen göz tutulumu şekli iskemik optik nöropatidir. Diğer oftalmik belirtiler amorozis fugaks, iskemik retinopati, oküler iskemik sendrom, koroidal iskemik ve kortikal körlüktür. Ekstraoküler kas iskemisine bağlı olarak diplopi, oftalmopleji veya her ikisi birlikte gelişebilir. (DHA'te oftalmik tutulum TKBK Cilt 5 *Nörooftalmoloji*'de tartışılmıştır.)

Takayasu arteriti

Takayasu arteriti büyük arterleri özellikle de aortun dallarını tutar. Öncelikle genç kadınlar ve çocuklarda görülür. Batıda nadir görülürken uzak doğuda, özellikle de Japonya'da sık görülür. Takayasu arteritinin diğer isimleri *aortik kemer sendromu*, *aortit sendromu* ve *nabızsızlık* hastalığıdır.

Hastalık aortun diğer bölümlerini de tutabilirken bir segmentte lokalize olabilir veya sadece birincil dalları tutar. Enflamatuvar süreç granümatöz enflamasyonlu panarteritle karakterizedir. Tutulan damarlar sonunda daralır veya tıkanır bu da hedef dokularda iskemiyle sonuçlanır. Damar duvarının zayıfladığı bölgelerde diseksiyon veya anevrizmalar gelişebilir.

Yorgunluk, kilo kaybı ve hafif ateş gibi sistemik bulgular sıktır. Tipik nabızsız faz büyük arterlerdeki daralmaya bağlı vasküler yetmezliğin kanıtı olarak oluşur. Hastalık genellikle arteriografiyle tanı alır. Tedavide kullanılan sistemik steroidlerle hastalık genellikle başarıyla kontrol altına alınır. Dirençli vakalarda siklofosfamid ve metotreksat eklenir. Hasarlı damarların cerrahi rekonstrüksiyonu gerekebilir.

Oftalmolojik açıdan Hastalar azalmış perfüzyona bağlı körlük ve görme bozukluğu tarifleyebilirler. En karakteristik göz bulguları en iyi flöresein anjiografiyle gösterilebilen retinal arteriyovenöz anastomozlardır. Hastalığın başlangıç evrelerinde küçük damar dilatasyonu ve mikroanevrizmalar gibi hafif değişiklikler oluşabilir. Daha ciddi iskemi periferik retinal non-perfüzyon, iris ve retina neovaskülarizasyonu ve vitreus içi hemorajiyile sonuçlanabilir.

Orta Boy Arterlerin Vaskülit

Poliarteritis nodoza

Klasik poliarteritis nodoza (PAN) orta boy ve küçük musküler arterlerde nerotizan vaskülitte karakterizedir. Lezyonlar segmenterdir ve anjiografiyle belirlenebilen anevrizmalar oluşabilir. Mononöritis multipleks en sık görülen semptomdur, aynı anda veya anatomik olarak ilişkisiz periferik sinirlerdeki sekansiyel iskemik hasara bağlı oluşabilir. Santral sinir sistemi hasarı da oluşabilir. Böbrek tutulumu sıktır ve renal hastalık sonucu hipertansiyon gelişir. İç organ enfarktı ve gastrointestinal hastalık da sıktır. Poliarteritis nodoza apendiks, uterus veya testis gibi bir tek organda sınırlı kalabilir. Hepatit B ile tetiklenebilir.

PAN'da başlangıç yaşı 40'lı 50'li yaşlardır ve erkekler kadınlardan daha fazla etkilenir. Tedavisiz PAN'da hayatta kalım düşüktür. Gene de günümüzde çoğu hasta kombine kortikosteroid ve siklofosfamid gibi immünosüpresif ilaçlar ile tedavi edilmekte ve bu tedavi hastalık kontrolü ve uzun dönem sonuçlarda gelişme sağlamaktadır.

Oküler tutulum PAN hastalarının %10 ila 20'sinde gelişmekte ve hipertansif retinopati, retina vaskülit ve SSS lezyonlarına bağlı görme alanı kaybından oluşmaktadır. Marjinal korneal ülser, sklerit ve kraniyal sinir felçleri de oluşabilir. PAN'da koroidal vaskülit

genellikle gözden kaçır ve geçici görme semptomları, eksüdatif retina dekolmanı ve pigment değişikliklerine sebep olabilir. Koroidal tutulumu belirlemek için flöresein anjiyografi gerekli olabilir. İnterstisyel keratit, işitme kaybı, tinnitus ve vertigoyla seyreden Cogan Sendromu PAN'la ilişkili olabilir (TKBK Cilt 8, *Yüzey Hastalıkları ve Kornea*'ya da bakınız). PAN tanısı için özgün bir test yoktur. Tanı daha çok karakteristik klinik bulgular, anjiyografik bulgular ve biyopsi sonuçlarına dayanır. Hastaların alt gruplara ayrılmasında hepatit B çalışmaları faydalı olabilir.

Küçük Damar Vaskülitleri

Wegener granülomatozu

Wegener granülomatozunun orijinal tanımı, alt ve üst respiratuar traktusun nekrotizan granülomatoz vaskülitleri ve fokal segmenter glomerülonefriti şeklinde bir klasik üçlüdür. *Wegener granülomatozunun* klinik belirtileri, %90 hastada paranazal sinüs enflamasyonunu, %63 hastada nazofaringeal hastalık, %45 hastada kutanöz vaskülit ve %25 hastada sinir sistemini etkileyen vaskülitir. Oküler tutulum hastaların %60'ında oluşur ve ilk ortaya çıkan bulgu olabilir. Oküler bulgular periferik keratitle birlikte olan veya olmayan sklerit, orbital psödötümör ve vaskülit kökenli retinal vasküler veya nöro-oftalmolojik lezyonlardır. Sınırlı formdaki hastalıkta sistemik tutulum olmayabilir ve tanı koymak zor olabilir. *Wegener granülomatozlu* hastaların yaklaşık %80'inde serumda sitoplazmik paterndeki antinötrofil sitoplazmik antikorlar (c-ANCA) pozitifdir. Sitoplazmik patern genellikle proteinaz 3 varlığıyla tetiklendiği için, pozitif bulguların c-ANCA'ya özgüllüğü bu antikorların test edilmesiyle arttırılabilir.(TKBK cilt 7, *Orbita, Göz kapakları ve Lakrimal Sistem* ve TKBK Cilt 9, *Göziçi Enflamasyonu ve Üveit'e* de bkz.)

İmmüno-supresif ilaçlar *Wegener granülomatozunun* tedavisinde kullanılmaya başlanmadan önce hastalık daima fatal seyreliyordu ve tedavi edilmemiş hastalarda yaşam süresi 5 aydı. Kortikosteroid tedavisiyle ortalama yaşam süresi 12,5 aya çıktı; uzun süreli sağ kalım sadece sınırlı hastalık görülen hastalarda mümkündü. Ancak sitotoksik ilaçlar, özellikle siklofosamid (Cytoxan) *Wegener granülomatozlu* hastalarda sonucu değiştirdi. Hastalık bir kez kontrol altına alındıktan sonra metotreksat gibi daha güvenli immüno-supresif ilaçlara geçmek mümkün olabilir. Trimetoprim- sülfametoksazol (Bactrim, Septra) da relapsları önlemede faydalı olabilmektedir.

Mikroskopik polianjit, nekrotizan glomerülonefritle birlikte görülen ve küçük damarları tutan bir nekrotizan vaskülitir ve bazı araştırmacılar tarafından *Wegener granülomatozunun* bir parçası olduğu düşünülmektedir. Karakteristik belirtiler, yapısal semptomlar, böbrek hastalığı, pulmoner tutulum, artralji, döküntü ve nöropatidir. Mikroskopik polianjitli hastalarda genellikle nükleus etrafında boyanmayla (p-ANCA) olan ANCA için pozitif bulgular mevcuttur. Bu özel boyanma paterni özgün değildir ve miyeloperoksidaza karşı antikorların (MPO-ANCA) test edilmesiyle doğrulanmalıdır. Bu hastalığın bir belirtisi olarak periferik ülseratif keratit görülebilir.

Churg Strauss sendromu

Churg Strauss sendromunda (CSS) alerjik diyatez özellikle de astma görülür (alerjik granülomatoz ve anjit). Eozinofili genellikle mevcuttur, hastalık belirtileri daha ortaya çıkmadan önce bile patolojik incelemeler küçük damarlarda eozinofilik doku tutulumun bağlı granülomlar gösterir. Hastalık hem PAN hem de Wegener granülomatozunun üzerine binme eğilimindedir. Hastalığın ilk bulgusu astımdır, buna ek olarak sistemik vaskülit kalp, cilt, böbrekler ve gastrointestinal sistemi de tutabilir. Santral sinir sistemi hastalığı da görülebilir ve mononöritis multipleks sıktır. Oftalmik tutulum, konjonktiva granülomları, retina vaskülit ve tıkanma, üveit ve kraniyal sinir felçlerini kapsar. Tanı bazı kriterlerin varlığına bağlıdır, bunlar astma, eozinofili, eozinofilik vaskülit, geçici pulmoner enfarktılar ve nöropatidir. CSS'lu hastalarda p-ANCA titreleri de pozitif olabilir.

Behçet Hastalığı

Behçet hastalığı önceleri oral ülserler, genital ülserler ve hipopiyonlu üveit üçlüsüyle tanımlanıyordu. Günümüzde ise etyolojisi belirsiz ve çeşitli klinik bulgularla seyreden bir multisistem vaskülit olduğu fark edilmiştir. Hastalık Orta Doğu ve Uzak Doğu, özellikle de Japonya'da sıktır. Oral ülserler hastaların %98-99'unda görülen en sık klinik bulgudur. Genital ülserler %80-87; cilt hastalığı %69-90 görülür ve eritema nodozum, yüzeysel tromboflebit ve piyodermadan oluşur. Paterji (cilt zedelenmesine püstüler cevap) ve dermatograzizm de görülebilir. %44 ila 59 hastada asimetrik, deformasyon yaratmayan, büyük eklem poliartriti görülür ve genellikle yanıt verir.

Hastaların %10-35'inde vasküler hastalık oluşur ve gezici yüzeysel tromboflebit, büyük damar trombozu, arteriyel anevrizmalar ve hatta periferik gangren şeklinde görülebilir. Santral sinir sistemi hastalığı, %10-30 hastada görülür, 3 tipe ayrılır: Beyinsapı sendromu, meningoensefalit ve konfüzyonel sendrom. Hastalar çoğu kez üçünün kombinasyonu ile gelir. Behçet hastalığındaki en önemli ölüm sebebi SSS tutulumu ya da büyük damar hastalığıdır.

Bu hastalarda bir dizi özgün olmayan laboratuvar bulgusu görülebilir. Bunlar yükselmiş ESR, C-reaktif protein ve dolaşan immün komplekslerdir. Hastalarda hiperkoagülasyonu gösteren seroloji ve yükselmiş intraselüler adezyon molekülü-1 de olabilir. Bazı Behçet hastalarında HLA-B51 prevalansı da artmıştır. Gene de Behçet hastalığına özgü laboratuvar testleri yoktur. Tanı hastanın başvuru anındaki kliniğine yani oral ülserlerin varlığı ve şu gruptan herhangi ikisinin pozitifliğine dayanır: üveit, genital ülseri cilt tutulumu ve paterji. Diğer ölçütler hastalığın ortaya çıkışındaki bölgesel farklılıklara göre kullanılabilir.

Tedavi

Çoğu yazarın tek başına kortikosteroid kullanımıyla ilgili görüşleri, akut alevlenmelerde kontrol sağladığı ancak hastalığın akıbetini değiştirmediği yönündedir. Sonuç olarak bir veya daha fazla immünosüpresan ajan kortikosteroidlere ek olarak tedavide kullanılmak-

tadır. Ne yazık ki, yapılan küçük çalışmalar değişik ajanların efektifliğini desteklemekte ancak kanıtlayamamaktadır ve tedavi seçimine kılavuzluk edecek büyük çaplı iyi kontrol-lü deneylere ihtiyaç vardır. Yaygın tedaviler, azatioprin (İmuran) ve siklosporin kullanı-mına bağlı SSS hastalığı görülebilmesine rağmen, siklosporin (Neoral, Sandimmune) gibi ilaçları içerir. Siklofosamid (Cytosan) ve klorambusil (Leukeran) gibi alkilleyici ajanlar ciddi toksisite gelişebilmesine rağmen inatçı vakalarda kullanılabilir. Özellikle oftalmik tutulumda infliksimab (Remicade) ve interferon alfa-2a (Roferon-A) gibi yeni ilaçlar ümit vaad etmektedir.

Oftalmolojik Açıdan

Oftalmik tutulum Behçet hastalığında önemli bir morbidite sebebidir ve en sık görülen bel- lirtiller hipopiyonlu veya hipopiyonsuz iridosiklit ve retinal vaskülitir. Behçet hastalığın- da retinal vaskülitin doğal seyri kötüdür. Tedavi edilmeyen hastaların çoğu başlangıçtan sonraki 5 sene içinde görmelerinin bir kısmı veya tamamını kaybederler. TKBK Cilt 9, Gö- ziçi Enflamasyonu ve Üveit'e de bakınız.

Romatizmal Bozukluklarda Medikal Tedavi

İlaçlar analjezi, antienflamatuar etki veya immünosüpresyon amacıyla kullanılır.Bu ilaç- lar ve oküler enflamatuar hastalıklar üzerindeki etkileri TKBK Cilt 9, Göziçi Enflamasyonu ve Üveit'de tartışılmıştır.

Kortikosteroidler

Genelde glukokortikoidlerin antienflamatuar etkileri bir dizi mekanizmanın sonucu ger- çekleşir. Ama önemli bir etki prostoglandin sentez inhibisyonu yoluyla gerçekleşir. Bu in- hibisyon membran fosfolipidlerinden prostoglandin prekürsörü arasıdonik asitin salını- mının engellenmesinin sonucudur. Antienflamatuar etkilerinin dışında glukokortikoidle- rin başka etkileri de vardır. Glukoneogenez protein sentezinde azalma ve eşlik eden ne- gatif azot dengesiyle tetiklenir. Yağ oksidasyonu, sentezi, depolanması ve mobilizasyonu da etkilenir. Glukokortikoid verilmesini takiben dolaşımdaki diğer lökositler azalırken matür nötrofillerin kemik iliğinden salınımına ve kandan diğer dokulara göçün azalması- na bağlı olarak dolaşımdaki nötrofil sayısı artar. İlişkili minarelokortikoid aktivitesi sod- yum retansiyonu ve potasyum atılımını artırır.

Steroid çekirdeğindeki moleküler yapı modifiye edilerek glukokortikoid aktivitesini mineralokortikoid aktivitesinden ayrılabilir. Ne yazık ki, glukokortikoidlerin yararlı anti- enflamatuar etkilerinin zararlı etkilerinden ayrılması sağlanamamıştır. Oftalmologlar sis- temik steroid tedavisinin hem sistemik hem de oküler toksisitesinin farkında olmalıdırlar. Steroidlerin oküler yan etkileri arka subkapsüler kataraktlar, glokom, midriazis, ptoz, psödötümör serebriye bağlı papilödem, oküler enfeksiyonların reaktivasyonu veya agre- vasyonu ile yara iyileşmesi gecikmesidir. Sistemik komplikasyonlar ise peptik ülser, oste- oporoz, femur başı aseptik nekrozu ile kas ve cilt atrofisidir. Hiperglisemi, hipertansiyon,

ödem, kilo artışı ve vücut yağ dağılımında değişikliğe bağlı olarak “Cushingoid” görünüm de oluşabilir. Diğer yan etkiler, hiperozmolar nonketotik koma, hipokalemi ve çocuklarda gelişme geriliğidir. Mental değişiklikler hafif ruh durumu değişikliklerinden ciddi psikolojik reaksiyonlara varabilen geniş bir yelpazeyi kapsar ve sıkça rastlanır. Psikolojik bağımlılık da özellikle astma ve belli dermatolojik durumların tekrarlamasına bağlı uzun süreli glukokortikoid kullanımı durumunda görülebilir.

Özellikle osteoporoz çok sinsi seyreder ve steroid tedavisi başlangıcından birkaç ay sonra bile kırık riskini arttırabilir. Geçmişte bu riski azaltmak için pek bir şey yapılmıyordu ancak günümüzde kemik mineral yoğunluğu ölçümü gibi riski tahmin etme yöntemleri mevcuttur. Hastalara kalsiyum ve D vitamini desteği verilebilir. Daha sofistike müdahaleler hormon yerine koyma tedavisi, nazal kalsiyum veya bifosfonat uygulamalarıdır. Bu hastalığın teşhis ve tedavisi için gerekli konsültasyonlar istenmelidir.

Diğer bir sıkça atlanan sistemik steroid kullanım komplikasyonu da hızlı geri çekilme-dir. Geri çekilme hızı, tedavi süresi ve dozla olduğu kadar altta yatan hastalığın geri çekilmeye verdiği cevaba da bağlı olan, hipotalamo-pituito-adrenal (HPA) süpresyon düzeyiyle belirlenebilir. Değişik tedavi şemaları önerilmiştir. 1-3 gün yüksek dozda verilen glukokortikoidler olası HPA fonksiyonunu geçici olarak süprese eder ve böylece geri çekilme aniden veya 1 hafta içinde aşamalı olarak gerçekleşir. Genellikle 1 ay veya daha fazla devam eden tedaviden sonra bir doz azaltma protokolü izlenir. Aksi takdirde hızlı geri çekilme adrenal yetmezlikle sonuçlanır ve yorgunluk, halsizlik, artralji, bulantı, ortostatik hipotansiyon ve hipoglisemi gibi semptomlar oluşabilir. Ciddi vakalarda adrenal yetmezlik ölümcül olabilir. Steroid tedavisi kesildikten sonra 1 yıl ya da daha uzun süre adrenal fonksiyonları normale dönmeyebilir ve bu durumda eğer bu süre zarfında hastanın ciddi bir hastalığı veya ameliyatı varsa steroid desteği gerekebilir. Geri çekilme semptomları ihtimali nedeniyle fizyolojik dozlardaki (5mg prednizon/gün) uzun süreli steroid tedavi dozları bile kademeli olarak düşürülmelidir.

Oftalmologlar, oftalmolojik hastalıklarda steroide ilk başlayan hekim olabilirler, bu durumda hastanın dahiliye doktorundan yardım alınmalı ve olası problemler açısından hasta izlenmelidir. Klinisyen açısından steroidler yararlılık ve semptom kontrolündeki kullanım kolaylığı açısından caziptir. Ancak çalışmalar günde 5 mg’ın altındaki dozların zaman içinde artmış yan etkilerle ilişkili olduğunu göstermiştir. Uzun süre ve yüksek doz steroide ihtiyaç duyan hastalarda klinisyen steroid bağımlılığını azaltmak için immüno-süpresif tedaviye erken başlamayı düşünmelidir. Eğer steroid lokalize bir oküler hastalığın tedavisi amacıyla başlanmışsa oftalmolog bu tartışmayı başlatma sorumluluğunu almalıdır. Hastanın tedavisinde bulunmuş diğer doktorlar hastanın tedavisinde ciddi değişiklikler yapmakla ilgilenmeyebilir çünkü bunu oftalmoloğun ‘sahası’ olarak görebilirler.

Cervantes RA, Kump LI, Neer RM et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: considerations in ophthalmology. *Ophthalmology*.2004;111(8):1437-1438.

Steroid Olmayan Anti-enflamatuar İlaçlar

Son yıllarda RA ve diğer romatizmal hastalıkların tedavisi için pek çok çeşit nonsteroidal antienflamatuar ilaç (NSAİİ) geliştirilmiştir. Tablo 8-4'te bazı ilaçların isimleri ve başlangıç dozları listelenmiştir. Bu ilaçların tamamı siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek prostaglandin gibi antienflamatuar medyatörlerin sentezini azaltırlar, hepsi analjezik, antipiretik ve antienflamatuardır. Bu ilaçların relatif yararlılıkları büyük oranda halen test edilmemiştir ve hastaların ilaca cevapları kişisel farklılıklar göstermektedir.

Her yıl NSAİİ'lara bağlı komplikasyonların 10.000 ila 20.000'i ölüm; yaklaşık 100.000'i ise hospitalizasyonla sonuçlanmaktadır. Oral non steroidal antienflamatuar ilaç kullanımı komplikasyonlarının en önemlileri, gastrointestinal kanama, böbrek yetmezliği, hipertansiyonun kötü seyre girmesi, kalp yetmezliği ve aspirin duyarlılığı olanlarda astma başlangıcıdır. Oral NSAİİ'lar platelet fonksiyonu ve pıhtılaşmaya etki ederek kemik iliği depresyonu, hepatik toksisite ve baş ağrısı, sersemlik ve konfüzyon gibi SSS semptomlarına sebep olur. NSAİİ'lar nonspesifik bulanık görme ve diplopi gibi oküler semptomlarla nadiren ilişkilendirilirler. Literatürde özellikle ibuprofen (Motrin) kullanımıyla gelişen olası optik nöropati ve maküler ödem de bildirilmiştir.

COX enzimin 2 izoformu vardır. COX-1 çoğu hücrede bulur ve gastrik hücre koruma (sitoproteksiyon), platelet agregasyonu ve böbrek fonksiyonu gibi pek çok yönden hücre metabolizmasında yer alır. COX-2 beyin ve kemik gibi bazı dokularda bulunur ve diğer dokularda da enflamasyona yanıt olarak salınır. Klasik NSAİİ'lar her iki formu da inhibe ederler, ama 1998'de selektif COX-2 inhibitörleri çıktı. Seçiciliğin avantajı olarak gastrointestinal hasar riski ve aynı zamanda platelet fonksiyonuna etki azaldı. Ne yazık ki bu ilaçlardan ikisi, (rofekoksip [Vioxx] ve valdekoksip [Bextra]) değişik çalışmalarda pek çok kardiovasküler yan etkilerinin belirlenmesi üzerine piyasadan çekilmiştir. Halen piyasada olmasına rağmen selekoksiple (Celebrex) ilgili şüpheler de vardır ve ilaç ciddi uyarılar içermektedir. Selektif COX-2 inhibisyonunun vazodilatasyon ve platelet agregasyonu inhibisyonu yaparak artmış protrombotik aktiviteye sebep olan prostosiklinlerin üretimini azalttığı düşünülmektedir. Oftalmologların COX-2 inhibitörü kullanımıyla konjonktivit, geçici körlük ve sebebi belirsiz görme bulanıklığının bildirildiğini unutmamaları gerekir.

Oral nonsteroidal ilaçların oküler enflamasyon tedavisindeki tam rolleri halen belirsizliğini korumaktadır. Örneğin, sistemik NSAİİ'lar bazı üveitli ve skleritli hastalarda hastalığın kısmi kontrolüne yardımcı olabilmektedirler. Ama genellikle bu ilaçlar kortikosteroidler kadar etkili değildir. Pek çok topikal nonsteroidal antienflamatuar ilaç oküler kullanım bulmuştur. *Flurbiprofen* (Ocufen) öncelikle ön segment cerrahisi sırasındaki miyozisi kontrol etmek için kullanılır. *Diklofenak* (Volteren) katarakt ameliyatı sonrası postoperatif enflamasyonun tedavisinde kullanılır. *Ketorolak trometamin* (Acular) alerjik konjonktivit semptomlarının tedavisinde uygulanır ancak kistoid maküler ödem ve korneal yaralanma sonrası ağrı kontrolünde kullanımıyla ilgili çalışılmaktadır. Hem ketorolak hem de diklo-

Tablo 8-4 Steroid Olmayan Anti-enflamatuar İlaçlar

NSAİİ	Ticari İsim	Genel Doz
Karboksilik asitler		
Aspirin (asetil salisilik asit)		4-5 doz halinde 2,4-6g/24s
Tamponlanmış aspirin	Çok	Aynı
Enterik kaplı salisilatlar	Çok	Aynı
Salsalat	Disalcid	1,5-3,0 g/24s BID
Diflunisal	Dolobid	0,5-1,5 g/24s BID
Kolin magnezyum trisalisilat	Trilisate	1,5-3 g/24s BID-TID
Propionik asit		
İbuprofen	Motrin, Rufen, OTC	OTC: 200-400 MG QID Rx: 400-800 mg; max 3200 mg/24s
Naproxen;Enterik	Naprosyn; Anaprox OTC: Alleve	250, 375, 500 mg BID 225 mg BID
Fenoprofen	Nalfon	300-600 mg QID
Ketoprofen	Orudis; Oruvail	75 mg TID; q gün
Flurbiprofen	Ansaid	100 mg BID-TID
Oksaprozin	Daypro	600 mg; günde 2 tb
Asetik asit deriveleri		
İndometazin	İndocin, İndocin SR	25, 50 mg TID-QID; SR:75 mg BID; NADİREN >150 mg/24s
Tolmetin	Tolectin	400,600,800 mg; 800 ila 2400 mg/24s
Sulindak	Clinoril	150, 200mg BID; bazıları TİD'e çıkar
Diklofenak (artı misoprostol)	Voltaren; Cataflam; (Arthrotec)	50,75 mg BID-QID (50 mg BID)
Etodolak	Lodine	200, 300 mg BID-QID Max:1200 mg/24s
Fenamatlar		
Meklofenamat	Meclomen	50-100 mg TID-QID
Mefenamik asit	Ponstel	250 mg QID
Enolik asitler		
Piroksikam	Feldene	10, 20 mg q gün
Fenilbutazon	Butazolidin	100 mg TID 600 mg/24s'e kadar
Naftilkanonlar		
Nabumeton	Relafen	500 mg BID 1500 mg/24s'e kadar
Selektif COX-2 inhibitörleri		
Selekoksib	Celebrex	100, 200 mg q gün-BID

Simon LS'nin izniyle modifiye edilmiştir. NSAIDs: overview of adverse effects. In: UpToDate, Rose BD (Ed), Waltham, <http://www.uptodate.com>'dan bulunabilir. 1 Mart, 2005'de erişilmiştir.

fenak ekzimer laser fotorefraktif keratektomi sonrası postoperatif ağrı kontrolünde kullanılmaktadır. İki yeni topikal nonsteroidal ilaç piyasaya sürülmüştür. *Bromfenak* (Xibrom) ameliyat sonrası enflamasyon tedavisinde kullanılmaktadır. *Nepafenak* (Nevanac) aktif metabolitinin penetrasyonunu arttırmak üzere geliştirilmiş bir ön ilaçtır.

Topikal NSAİİ kullanımına bağlanan keratit ve korneal perforasyon gibi ciddi kornea problemleri bildirilmiştir. Çoğu vaka diklofenakın şu an piyasada olmayan bir jenerik formundan kaynaklanmıştır ancak jenerik olmayan ketorolak ve diklofenakla da bildirilmiş vakalar vardır. Problemler RA, kuru göz veya epitelyal defektleri ve sürekli topikal stero-

id kullanımı gibi predispozan durumları olan hastalarda gelişmekte gibi görünmektedir. Hastalar olası komplikasyonlar açısından uyarılmalı ve şaşırtıcı durumların varlığı halinde bu ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır.

Guidera AC, Luchs JI, Udell IJ. Keratis, ulceration, and perforation associated with topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ophthalmology*. 2001;108(5):936-944.

Metotreksat

Metotreksat pürin ve primidin metabolizması gibi folat bağımlı metabolik yollara müdahale eden bir yapısal folik asit analogudur. Hastalığı modifiye eden etkisinin bir kısmı antienflamatuar aktiviteye sahip ekstraselüler adenosin artışıyla uyarılıyor olabilir. Metotreksat, haftalık olarak ve genellikle 7,5-10 mg başlangıç dozuyla verilir ve yavaş yavaş maksimum 25mg'lık doza hastalık cevabına göre çıkarılır. Tüm hastalar folik asit desteği alırlar. Önemli yan etkileri hepatik fibroz, intestinal akciğer hastalığı, kemik iliği toksisitesi ve kısırlıktır. Daha hafif problemler arasında mide irritasyonu, stomatit ve döküntü vardır.

Hidroksiklorokin

Hidroksiklorokin (Plaquenil) genellikle romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılan bir antimalaryal bileşiktir (klorokin [Aralen] yüksek retinal toksisite riski taşıyan ve nadir kullanılan benzer bir ilaçtır). İlacın belli hücrel içeriklerdeki pH'ı hafifçe artırarak etki ettiği düşünülmektedir. Azalmış sitokin üretimi ve azalmış lenfosit proliferasyonu gibi pek çok ek etkileri vardır. Tedaviye cevap bir miktar ilacın yarı ömrü (1-2 ay) ve kararlı durum düzeyine çıkmak için gereken süreye bağlı olarak aylar hatta yıllar alabilir.

Hidroksiklorokin en güvenli immünomodülatör ilaçlardan biridir. Gastrointestinal semptomlar oluşabilir ve nadiren de miyopati gelişebilir. İlacın ilk başlandığı dönemde hastalar, olası siliyer kas fonksiyonuna geçici bir etkiden kaynaklanan kendini sınırlayıcı akomodasyon azalmasından yakınabilirler. Hidroksiklorokin kullanımına bağlı retinopati (öküz gözü makülopatisi) nispeten az görülür. Hastanın retinopati risk düzeyini belirlemek için yaşı, ilaç kullanım süresi, önceden var olan retinal hastalık ve renal veya hepatik hastalık varlığı gibi faktörlere dayanarak bir izlem protokolü geliştirilmiştir. Günde 6,5 mg/kg'ın üzerindeki dozlar da riski arttırmaktadır. İlacın yağ dokuda depolanmadığı, bu yüzden ilaç dozunun hastanın gerçek değil- yağsız vücut ağırlığına göre ayarlanması gerektiğinin unutulmaması gerekir. Başka bir deyişle, kısa ve şişman bir hasta, aynı kilodaki ince ve uzun bir hastaya göre daha yüksek toksisite riski taşımaktadır. Yüksek riskli hastalara en azından Amsler şeması ve/veya görme alanı testlerini içeren yıllık muayeneler yapılmalıdır. Hastalara evde kendilerini kontrol etmek üzere Amsler şemaları verilmelidir, çünkü hafif parasantral değişiklikler toksisitenin ilk belirtileri olabilir. Retinopati daha kapsamlı olarak TKBK Cilt 12, *Retina ve Vitreus*'ta tartışılmıştır.

Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, et al. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2002;109(7):1377-1382.

Sülfasalazin

Etki mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen Sülfasalazin (Azulfidine) RA tedavisinde etkindir. Diğer sulfa ilaçlarda da olduğu gibi yan etkiler öngörülemez hipersensitiviteye bağlı (cilt reaksiyonları, aplastik anemi) veya doz bağımlı olabilir (gastrointestinal sistem semptomları, baş ağrısı). Sülfasalazin genellikle hidroksiklorokin ve metotreksat gibi ilaçlarla kombine olarak kullanılır.

Altın Tuzları

Altın tuzları düşük yararlanım ve hematolojik, renal ve dermatolojik reaksiyonlar gibi yüksek yan etki profili sebebiyle nadir kullanılır.

Antisitokin Tedavi ve Diğer İmmünosüpresan Ajanlar

İmmün cevabın daha detaylı anlaşılması özgün medyatörleri hedefleyen ilaçların geliştirilmesine imkan tanımıştır. Aktive olmuş immün hücreler tarafından üretilen sitokinler bağışıklık yanıtını azaltabilir ya da arttırabilirler. Tümör nekroz faktörü α (TNF- α) RA ve diğer enflamatuvar hastalıkların patogeneğinde yer alan bir proenflamatuvar sitokindir. Piyasada halen 3 TNF- α antagonisti mevcuttur. *Etanercept* (Enbrel) IgG molekülünün Fc parçasıyla birleşmiş bir rekombinan TNF- α reseptör proteinidir. Serbest TNF- α 'ya bağlanarak hücre zarı reseptörlerine saldırmasını engelleyerek çalışır. *İnfliksimab* (Remicade) ve *adalimumab* (Humira) ise dolaysız olarak TNF- α 'yı hedef alan değişik tip antikorlardır. Etanercept ve adalimumab haftada bir cilt altına enjeksiyonla uygulanır. İnfliksimab IV infüzyonla her 4-8 haftada bir uygulanır.

Bu ilaçlar genellikle iyi tolere edilir ancak ciddi yan etki potansiyelleri vardır. Tüberküloz ve atipik mikobakteri gibi fırsatçı enfeksiyonların gelişimi, olası demiyelizan hastalık ve lenfoma gelişimi gibi riskleri içermektedir. Diğer riskler arasında sitopeniler, kalp yetmezliği, ilaçlara karşı antikor gelişimi ve lupus benzeri sendrom da yer almaktadır. Oftalmologlarca, bu ilaçların demiyelinizasyona bağlı optik nörite ve nadiren de üveit alevlenmesine sebep olduğunun rapor edildiğini bilinmelidir. Ayrıca bu ilaçlar çok da pahalıdır, örneğin infliksimabın yıllık maliyeti ortalama 8 tedaviye göre hesaplanırsa yaklaşık olarak 12.000 dolardır. Bu problemlere rağmen, bu ilaçlar otoimmün hastalıkların tedavisinde çok etkili olabilir ve bağışıklık yanıtının özgün şekillerini hedef alan immün tedavilerin habercisidir. Anakinra (Kineret) hücre yüzeyindeki interlökin 1 (İL-1) reseptörlerine bağlanarak İL-1'i inhibe eden bir başka antisitokin ilaçtır. Metotireksat gibi diğer hastalık modifiye edici ilaçlarla birlikte kullanıldığında etkinliği artar. Abatacept'e (Orencia) diğer ilaçlara yeterli cevap vermeyen RA tedavisinde onay verilmiştir. Bu ilaç T-hücre aktivasyonunda yer alan T-hücre reseptörü CD28'i bloke eder ve inatçı hastalıkta çok etkili olabilir. Rituksimab (Rituxan) kemoterapide kullanılan bir B-hücre azaltıcı monoklonal antikorudur ve aynı zamanda diğer tedavilere cevapsız RA tedavisinde de kullanılır.

Leflunomid (Arava) aktive lenfositler gibi hızlı bölünen hücre popülasyonlarını hedef alarak primidin sentazı engeller. Olası yan etkileri karaciğer toksisitesi, nöropati ve do-

ğumsal defektlerdir. Bu ilaç aşağı yukarı metotreksat kadar etkilidir ve genellikle metotreksatın tek başına etkisiz olduğu durumlarda metotreksatla kombine edilir.

Siklofosfamid (Cytoxan) ve klorambüsil (Leukeran) çok güçlü immünoşüpresif etkileri olan alkilleyici ajanlardır. Birincil etki mekanizmaları DNA molekülünün çapraz bağlanması yoluyla hücresel süreçlerin durdurulmasıdır. Bu ilaçların da infertilite, kemik iliği baskılaması, artmış enfeksiyon riski ve ileride malignensi oluşumu (özellikle siklofosfamid kullanımına bağlı mesane kanseri) gibi yan etkileri vardır. Sonuç olarak bu ilaçlar Wegener granülomatozu gibi faydaların olası risklere göze almaya değeceği inatçı ve yaşamı tehdit eden hastalıklara karşı kullanılmak üzere saklanır. Siklofosfamid bunların en sık kullanılanıdır ve günlük oral dozlarda veya tekrarlayan İV pulse tedavi şeklinde verilir.

Azatiopirin (Imuran) purin metabolizmasına etki eden bir antimetabolittir. En sık görülen yan etkiler gastrointestinal semptomlar ve kemik iliği baskılamasıdır. Toplumun yaklaşık %10'unda ilacın metabolizmasında önemli olan tiyopürin metiltransferaz (TPMT) enzimi düşüktür. Düşük TPMT düzeyleri daha belirgin kemik iliği baskılaması ve toksiteye sebep olduğu için enzim düzeyi ölçümü risk altındaki hastaların belirlenmesinde yararlı olabilir.

Siklosporin (Neoral, Sandimmune) ve *takrolimus (Prograf)* özellikle T-helper hücrelerde interlökin-2 ve diğer sitokinlerin transkripsiyonunu inhibe eden ilaçlardır. Daha çok transplant hastalarında doku reddini engellemek için kullanılırlar ama otoimmün hastalıkların tedavisindeki yararlılıkları da giderek daha çok kabul görmektedir. Her iki ilacın da en önemli yan etkileri nefrotoksisite ve hipertansiyondur. Diğer olası problemler arasında nörolojik semptomlar, enfeksiyonlar ve malignensi vardır. Bu tür risklerden dolayı bu ilaçlar standart tedavilere cevap vermeyen inatçı vakalar için saklanmaktadır. Nadir görülmekle birlikte sistemik siklosporin kullanımına bağlı papilödem, halüsinasyonlar ve açıklanamayan göz ağrısı bildirilmiştir.

Mikofenolat mofetil (CellCept) lenfositlerde guanozin üretimini inhibe ederek hücresel proliferasyon ve antikor üretimini azaltır. Bu da aslında transplant hastalarında kullanılan ve giderek immünolojik hastalarda daha fazla kullanım bulan bir ilaçtır. Başlıca yan etkileri gastrointestinal semptomlar, kemik iliği baskılaması ve artmış enfeksiyon riskidir. Sonuç olarak diğer ilaçlara ilaveten kullanılabilecek, hastalarca iyi tolere edilebilecek bir ilaç gibi görünmektedir. Bu ilaç nispeten yeni olduğu için otoimmün hastalıkların tedavisindeki rolü tam açıklanamamaktadır.

Cush JJ, Kavanaugh A, Stein CM. *Rheumatology: Diagnosis and Therapeutics*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

Fraunfelder FT, Fraunfelder FW. *Drug-Induced Ocular Side Effects*. 5th ed. Boston: Butterworth-Heinemann; 2001.

Harris ED, Jr, et al. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th ed. St. Louis: Elsevier; 2005.

Güncel Web sitesi. <http://www.uptodate.com>.

Yazarlar bu bölümdeki katkılarından dolayı Dr. Karen Ringwald ve Dr. Susan Ballinger'e teşekkürlerini sunarlar.

Pratikte ve İşte İstatistiğin Kullanılması

Çeviri: Dr. Alp Alaluf, Dr. Memed Acar

Hastalara bir bakım standardı geliştirmekte, klinik araştırmaların rolü yaşamsaldır. Böyle bir araştırma en iyi, çalışmanın planlanmasından veri analizi ve yorumlanmasına kadar, klinisyen, istatistikçi ve epidemiyoloğun çabalarını birleştirdikleri disiplinler arası bir yaklaşım ile gerçekleşir. Seçilecek çalışma şekli, cevaplandırılacak araştırma sorularına, mevcut topluluğa, harcanabilecek kaynak ve çabaya bağlıdır. Bir çalışma istatistiksel bir birliktelik bulursa, bu birliktelik ancak-şans, tarafgirlik ve karıştırıcılık gibi – diğer açıklamalar bertaraf edildikten sonra değerli sayılır. Dahası, bu birliktelik başka çalışmalarda da mevcut bir bulgu ise daha değerlidir. Bu bölüm, klinisyenin klinik araştırmaların sonuçlarını eleştirel bir şekilde gözden geçirmesini ve bu sonuçları oftalmolojinin klinik uygulamasına tatbik etmesini teşvik etmeyi amaçlar.

Yayınlanmış Çalışmalardan Yararlı Bilgiler Edinmek

Tanısal veya çözümsel konularda çalışmalardan işe yarar bir bilgi edinmek için önce cevaplanacak soru değerlendirilmelidir. Eğer veri mevcut ise; Afrikalı Amerikalılarda glokom prevalansı nedir? Afrikalı Amerikalılar ve Meksikalı Amerikalılar açık açılı glokom varlığı için beyaz ırktakilerden daha fazla risk altında mıdır? şeklindeki özel bilgi gerektiren sorulara literatürden cevap bulacak birçok araç mevcuttur. Belli bir cerrahi girişimin sonucu ile ilgili bilgi edinmek de nispeten kolay olabilir. Örneğin, bu sorunun cevabını bulmak kolaydır: Fuchs distrofili bir hastada korneal greftin beklenen yaşam süresi ne kadardır? Ancak başka sorulara cevap bulunamayabilir. Örneğin, bir insan katarakt ameliyatından ne kadar sonra okyanusta yüzmeye gidebilir? Bu sorunun cevabı muhtemelen hiçbir veri tabanında bulunamazken, konusunda uzman olanların tecrübelerinde mevcuttur. Onun için tıbbi literatüre başvurmadan önce bir an durup bu tür bir bilginin literatürde bulunup bulunamayacağını değerlendirmek gerekir.

Bu tür bir bilginin literatürde bulunabileceğine karar verdikten sonra, seçilebilecek çeşitli kaynaklar vardır. Bunlara *Duane's Ophthalmology* gibi genel oftalmoloji kitapları da dahildir. Özel konulara ait daha ayrıntılı bilgiler derleme makalelerde mevcuttur [örneğin, *Survey of Ophthalmology* (www.ophsource.org/periodicals/sop); American Academy

of Ophthalmology (AAO) *Preferred Practice Patterns* (PPP); ve AAO Focal Points (www.aao.org/aao/education/) da bulunabileceği gibi]. Ayrıca, özel tedavi yöntemleri ile ilgili (örneğin, nonarteritik iskemik optik nöropati cerrahisi, involüsyonel alt kapak ektropiyon müdahalesi gibi) üst derece yorumlar Cochrane Library (www.cochraneeyes.org) den de elde edilebilir. Daha özgün ilk kaynak bilgileri için Medline/PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez) kullanıp orijinal makaleleri arayın. Yine de, aşağıdaki dergiler gibi kaynaklardan, ilgilenilen yayın ve derleme makalelerden atıfta bulunulmuş kaynaklara ulaşabilirsiniz.

- *American Journal of Ophthalmology* (www.ophsource.org/periodicals/ajopht)
- *Archives of Ophthalmology* (archophth.ama-assn.org/)
- *Ophthalmology* (www.ophsource.org/periodicals/ophtha)

Online arama yaptığınızda arama sorusunu geliştirip özel anahtar kelimeler kullanın. Uygun anahtar kelimeler kullanarak nasıl arama yapılabileceğinin ayrıntılı bir tarifi PubMedWeb sitesinde bulunabilir. Bu tür aramalar genellikle, temel bilimlerdeki laboratuvar çalışmalarından (hücre kültürü, moleküler biyoloji) hayvan çalışmalarına (yeni ilaç veya özel cerrahi tekniklerin denenmesi); klinik olgu sunumlarından veya olgu serilerinden randomize klinik çalışmalara kadar birçok değişik kaynak sunarlar. İlgilenilen soruya bağlı olarak sorgulama daraltılabilir veya genişletilebilir.

Bu tür aramalar genellikle araştırılan soruya değişik cevaplar önerecek birçok makaleler bulacaktır. Bu aşamada, her çalışmada bazı kritik hususları göz önüne almak önemlidir. Klinisyen, bu hususları dikkatli bir şekilde değerlendirerek, klinik pratiğine aktarabileceği bulguları güvenilir bir şekilde bulabilir.

Yayınlanmış bir çalışmayı değerlendirirken, dikkatli bir okuma için vakit harcamadan önce ilk ve en önemli dikkat edilmesi gereken husus, çalışmada araştırılan ve girişte sunulan sorunun sizin ilgilendiğiniz soruyla uyumlu olup olmadığıdır. Örneğin, klinisyen, açık-açılı glokom (AAG) hastalarında prostaglandin kullanımının faydalı olup olmayacağını saptanması ile ilgili ise, Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT) bulgularını incelemek faydalı olmayacak iken (EMGT de prostaglandinler kullanılmamıştı), özgün ilaç çalışmaları bulguları göz önüne almaya değer olabilir. Buradaki anahtar husus, iki çalışmadaki uygulananların etkileri aynı olup göz içi basıncını (GİB) düşürmek ise de, uygulananların birbirlerinden farklı olmasıdır. Ancak, araştırılan soru AAG hastalarında GİB azaltılmasının yararlı olup olmayacağı ise, iki çalışma da faydalı olabilir. Dolayısıyla, amaç veya giriş bölümünden çalışmada araştırılanın bizim araştırmak istediğimiz hususla ilgili olup olmadığının değerlendirilmesi çok önemlidir.

Daha sonra, çalışmadan çıkan sonucun inanılabilirliğine karar verin. Burada göz önüne alınacak iki soru vardır.

- Sonuçlar değerli, güvenilir ve tekrarlanabilir midir?
- Sonuçlar genellenebilir mi, yoksa sadece belli hastalara mı uygulanabilir?

Bu iki kritik sorunun değerlendirilmesi beraberlerinde birçok başka faktörlerin de incelenmelerini gerektirir: katılanlar/hastalar ile ilgili özel hususlar, örnek büyüklüğü, girişimler, bulgular, istatistik metodolojisi ve sonuçlar.

Katılımcılar ve Planlama

Çalışmaya katılanların seçiminin (hangi hastaların dahil ve hangi hastaların hariç edileceğinin) net bir tanımı var mıdır? Bu tanım çalışmanın planlanmasındaki esası gösterir. Bu bir klinik tabanlı çalışma mıydı, çok merkezli miydi yoksa bir topluluk tabanlı çalışma mıydı? Terapötik denemelerde, hasta dahil ve hariç etme ölçütleri, bir girişimle tedavi edilen ve edilmeyen kişilerin özelliklerini belirler. Kolay zararlanabilecekleri düşünülerek bazı özel hasta grupları çalışma harici bırakılabilir. Örneğin, oküler hipotansif ilaç deneme çalışmalarının çoğu çocuk ve hamileleri çalışma harici bıraktıkları için, çoğu oküler hipotansif ajanın bu iki grupta kullanımı ile ilgili çok az emniyet ve etkililik verisi mevcuttur. Spesifik bir oküler hipotansif ajanın bir çocuk veya hamilede kullanımı ile ilgili bir karar verilmesi gerekirse, bilgilerin çoğu sadece bireysel olgu sunumlarından veya retrospektif vaka serilerinden edinilebilir.

Bundan sonra göz önüne alınması gereken, ilk basamağı bir girişimi belli katılımcılara uygulayan *seçim tarafgirliği* olup olmadığını araştırmak olan, özellikli bir çalışmanın sonuçlarının dolaysız olarak belli hastalara uygulanıp uygulanamayacağına karar verilmesidir. Burada sorulacak sorular: Girişim rastgele mi uygulanmıştı? Tedavi grubu ile kontrol grubu mukayese edilebilir midir? Bir girişimi özellikli bir katılımcıya rastgele uygulamanın amacı, randomizasyonun tarafgirliğin aza indirmesine yardımcı olmasıdır. Eğer kontrol grubunda mevcut olmayan özel karakteristiklere haiz katılımcılar belli bir girişim uygulanması için seçilirlerse, girişimin gerçek tedavi edici etkisinin değerlendirilmesini güçleştirecek şekilde, girişimin etkisinin gerçeğinden az veya çok bulunacağı muhtemeldir. Bu seçim tarafgirliği, iyi niyetli bazı klinisyenlerin daha ilerlemiş safhadaki hastalarını daha invaziv girişime dahil etmelerinde görülebilir. Böyle bir seçim tarafgirliğinin, daha invaziv tedavilerin daha kötü tedavi sonuçları vereceği yönünde bir bulgu vereceği muhtemeldir. Bir girişim rastgele bölüştürülürse, katılımcı seçim tarafgirliğini azaltacak şekilde, herhangi bir tedavi grubuna katılmak için eşit şansa sahip olur. Ancak, randomizasyon her zaman katılımcı grupların benzer olmasını garantilemez. Grupların benzer olup olmadıklarına karar vermek için, sonucu etkileyebilecek hususlarda katılımcıların özelliklerinin incelenmesi gerekir. Örneğin, laserlerin diabetik retinopati tedavisindeki etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, retinopatinin ilerlemesi veya gerilemesinde muhtemel etkileri olabileceği için, diabetik kontrol, kan basıncı ve kullanılan ilaç tipleri iki grupta da benzer olmalıdır.

Bir çalışmanın sonuçlarının uygulanabilirliğini ve genellenebilirliğini değerlendirirken göz önüne alınması gereken diğer bir husus çalışmaya alınan katılımcılardaki mevcut hastalığın derecesidir. Sadece bir hastalık derecesindeki hastalar mı çalışılmıştır, yoksa katılımcılar hafif, orta ve ciddi seviyelerdeki değişik hastalık evrelerinden de seçilmişler midir? Klinik denemeler genellikle, sonuçları benzer hastalık seviyelerine uygulanabilecek ve genellenebilecek şekilde seçilmiş bir hastalık derecesini araştırırlar. Sık yapılan bir yanlış, belli bir hastalık derecesi için edinilmiş bulguları değişik derecede hasta olan tüm hastalara genellemektir. Örneğin, belli bir tedavi, trabekülektomi uygulanmış hafif glokomatöz hasarı bulunan hastalarda etkili olmuş ancak ileri glokomatöz hasarı olanlarda etkili olmamışsa, bu çalışmanın sonuçlarının uygulanması sadece erken glokomatöz hasarlı

hastalarla sınırlanmalı, ileri glokomatöz hasarı olanlara da genellenmemelidir. Böylece, çalışma sonuçlarının genellenebilirliği, çalışmaya dahil edilen katılımcıların özellikleri ile belirlenir ve bu sonuçların uygulanması benzer karakteristiklere sahip hastalarla sınırlandırılmalıdır.

Model Büyüklüğü Saptanması

Çalışmaya başlamadan önce model büyüklüğü (çalışmadaki katılımcıların sayısı) saptanmış mıydı ve öyle ise model büyüklüğünün saptanmasında hangi ölçütler kullanılmıştı? Her klinik çalışmanın amacı, girişim yapılırsa da yapılmıyorsa da sonucu aynı olacağını söyleyen *null hipotezini* (geçersizlik olasılığı) çürütmektir. Model büyüklüğü, null hipotezini çürütme olasılığını en üst düzeye çıkaracak şekilde hesaplanır. Tahmini model büyüklüğü genellikle, tedavinin sonuca etkisinin (örneğin, görme keskinliğinde artış, GİB da düşme, katılanlar arasında maküler ödemin çözülme oranı) umulan büyüklüğüne bağlıdır. Genellikle, büyük bir tedavi etkisi bekleniyorsa, gerekli model büyüklüğü, küçük bir tedavi etkisi beklenen çalışmaya göre daha düşüktür. Tahmini etki büyüklüğü genellikle mevcut literatürden bulunur. Model büyüklüğüne dikkatli bir şekilde karar verilmelidir. İlk sonuçlar önceki etki büyüklüğü tahminlerini doğrulamadığında, çalışmanın ortasında model büyüklüğünü değiştirmek uygun değildir.

Girişim ile İlgili Hususlar

Girişim açıkça tarif edilmiş miydi ve tekrarlanabilir mi? Birçok ilaç çalışmasında, ilacın konsantrasyonu yayında bildirilmiştir ancak ilahtaki diğer bileşenlere ait ayrıntılar açıkça belirtilmemiş olabilir. Benzer bir şekilde, cerrahi çalışmalarda, diğer cerrahların yapabilecekleri şekilde işlem net bir şekilde tarif edilmelidir. İlâveten, genellikle belirtilmeyen kritik bir husus, girişimin tekrarlanabilirliğinin bilinmesinin önemidir. İlaçların faydalarını değerlendiren çalışmalarda, ilaç içeriğinin ve yoğunluğunun standardizasyonu kesindir çünkü ilaç üreticileri katı federal kurallara uymak zorundadırlar. Çalışma süresince ilacın içeriği ve yoğunluğu test edilebilir. Bu test, ilacın istikrarlı bir şekilde hazırlandığını doğrular. İlaç çalışmalarının aksine, cerrahi çalışmalarda benzer katı istikrar genellikle yoktur ve bildirilmez. Cerrahi işlem, farklı cerrahların her vakaya aynı şekilde uygulayabilecekleri bir işlem olmalıdır. Değişik cerrahi yöntemlerin mukayese edildiği veya ilaç ile cerrahinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, girişimin uygulandığı tüm katılımcılara cerrahi yöntem tekrar edilebilir bir şekilde uygulanmış olmalıdır. Her ne kadar cerrahi standardizasyon mükemmel olamasa da, çalışmaya başlamadan önce tüm cerrahların eğitimi, çalışma esnasında cerrahi işlemin bazı özel bölümlerinin gözlemlenmesi ve ameliyat sonrası bakım standardizasyonu ile tek düzenlilik yolunda çok mesafe kat edilmiş olacaktır.

Sonuç ile İlgili Hususlar

Sonuç ölçümleri açıkça tarif edilmiş miydi ve güvenilir/objektif bir şekilde ölçülmüş müydüler? Ölçümler genellikle çalışılan hastalık için özgündür. Ancak, çoğu oküler çalışma, görme keskinliğinin ölçülmesini içerir. İlâveten, oküler çalışmalar, görme alanı değeri-

lendirmesi, renk görme, GİB, maküler ödem gibi yapısal değişiklikler veya retinaya sıvı sızması gibi farklı klinik ölçümler içerebilirler. Çalışmanın başlangıcında, çalışmanın birincil ve ikincil sonuçları açıkça belirtilmelidir. Bu sonuçlar daha sonra çalışmanın null hipotezini desteklediğini mi, çürüttüğünü mü anlamada kullanılır. Çoğu çalışmada sadece sonuç ölçümleri değil, sonuç ölçümlerinin aralıkları da belirtilmelidir. Örneğin, birincil sonuç ölçümü, görme keskinliğindeki artış ise, bunun 2 sıralık (10 harf) veya 3 sıralık (15 harf) bir artış olduğu belirtilmelidir. Benzer bir şekilde, sonuç ölçümlerinin büyüklüğü, GİB, göz içi yangı ve ağrı giderilmesi gibi diğer ölçümlerde de açıkça belirtilmelidir.

Görme araştırmalarındaki sonuçların çoğu ölçüm hatalarına maruzdur (örneğin, görüş; GİB; optik koherans tomografi [OKT]:optical coherence tomography [OCT] ile ölçülen maküler kalınlık). Bu sonuçların değerlendirilmesi, değişik merkezlerde ve değişik gözlemciler tarafından standardize edilmeyi gerektirir. Örneğin, lensteki değişikliklerin değerlendirilmesi için, lensin görünümünün özellikli tarifi, halihazırda kullanılan lens kesifliklerini değerlendirmek için kullanılabenzer standart fotoğraflarla mukayese gibi yöntemler faydalı olacaktır. Aynı zamanda, gözlemlerde ölçüm tarafgirliği olasılığını azaltacağı için, sonuç ölçümleri değerlendirmesini yapan kişilerin girişimi bilmemeleri arzu edilir. *Ölçüm tarafgirliği*, gözlemcinin, belli bir sonuç değişkenini girişimin şekline bağlı olarak gerçek değerinden az veya çok ölçmesi ile ortaya çıkar. Böyle bir eksik veya fazla ölçme muhtemelen çalışmanın sonucunu etkileyecektir.

Değerlilik

Bir çalışmanın değerliliği (1) yeterli izlem süresi, (2) tüm katılanların izlemine bağlıdır. Bir çalışmayı değerlendirirken, girişimden sonra katılımcıların yeterli süre takipleri yapıldı mı? Çalışmanın sonucunda tüm katılımcılara ait sonuçlar bildirilmiş mi? sorularının sorulması gerekir. Çalışmaya katılanların takip süresi, belli bir sonucun fark edilip edilmemesine yol açabilir. Örneğin, ambliyopi tedavisinde kapama yerine atropin göz damlası kullanılması, laser veya ilaç tedavisi sonrası maküler ödem çözülmesi, katarakt cerrahisi sonrası görme keskinliği artması gibi hususların değerlendirilmesinde 3–6 aylık bir takip süresi yeterli olabilir. Öbür yanda, glokomun yavaş ilerleme hızından dolayı, glokomda görme alanı kayıplarını değerlendiren çalışmalarda yıllar süren takip sürelerine ihtiyaç vardır. Böylece, gerekli takip süresinin saptanmasında, hastalığın tipik ilerleme hızı önemli bir yol göstericidir.

Bir çalışmanın değerliliğinde tüm katılımcıların izleme devam etmeleri de çok önemlidir. Bu, takip sırasında ölüm gibi bazı nedenlerden dolayı takipten çıkmalarla her zaman mümkün olmayabilir. Takip süresince ölüm dışı nedenlerden dolayı takipten çıkanların çıkış nedenleri mutlaka araştırılıp belirlenmelidir. Çünkü bu, katılımcının verilen tedavi ile ilgili sorunu olduğunu düşündürebilir. Örneğin, bir ilaç çalışmasındaki katılımcı, ilaç yan etkisine bağlı sık sık yanma ve batma hissederse çalışmadan ayrılabilir.

Klinik ile İlgili Hususlar

- Mevcut ortamda girişim klinik olarak uygulanabilir mi?
- Sonuçlar klinik olarak önemli mi?
- Tüm klinik olarak önemli sonuçlar değerlendirilmiş mi?
- Tedavinin etkisi hem istatistiksel hem de klinik olarak anlamlı mı?

Klinik ile ilgili hususlar bir çalışmanın sonuçlarının hastaların tedavisinde kullanılıp kullanılmayacağı kararını veririr. İlk düşünülen husus çalışılan girişimin muhtemelen pratikte kullanılıp kullanılmayacağıdır. Girişim çok pahalı ise, sadece birkaç doktor tarafından uygulanabiliyorsa, artık genel kullanımda değilse böyle bir çalışmayı değerlendirmekte pek yarar yoktur.

Sonra, dikkatimizi değerlendirilen sonuçlara yönlendirmeliyiz. Genellikle, iki grup arasındaki farkı saptamaya çalışan istatistiksel testler verinin tabiatına bağlıdır. Eğer veriler *normal dağılımlı* iseler (yani, az veya çok çan eğrisine uyuyorlarsa) ve devamlı bir tabiatı varsa (örneğin, diyabetik maküler ödemde göz içi steroid enjeksiyonunun değerini araştırılan bir çalışmada maküler kalınlık) kontrol grubu ile tedavi grubunu karşılaştıran bir Student t testi yapılabilir. Kategoriler şeklinde belirtilen (var veya yok; küçük, orta veya büyük) normal dağılımlı veriler için ki-kare testi kullanılır. Normal dağılımlı olmayan veriler için, Wilcoxon rank sum testi gibi nonparametrik testler kullanılır. Tüm bu testler, iki grup arasındaki farkın sadece tesadüfi olma olasılığını gösteren bir P değeri verirler. Böylece, P değerinin < 0.05 olması demek iki grup arasındaki farkın tesadüfen olma olasılığının %5'in altında olması demektir. P değeri ne kadar düşük ise, farkın tesadüfi olma olasılığı o kadar düşüktür ve fark daha büyük olasılıkla gerçek bir farktır.

İstatistiksel fark tek önemli etken değildir. Aynı anda *klinik olarak anlamlı* fark da olması gerekir. Görme ile ilgili araştırmalarda görme keskinliği genellikle birincil sonuç değişkendir. Ancak, değerlendirilen fark büyüklüğü, 3–5 harflik veya görme keskinliği kartında 1 sıralık veya daha az bir iyileşme ise, bu fark ölçüm hatası sınırları içinde kalır ve klinik olarak anlamlı bir sonuç sağlamaz. Klinik olarak anlamlı fark, görme keskinliği kartında 2 sıralık veya görüşte 10 harflik bir artıştır. Benzer olarak, bir oküler hipotansif ilaç çalışmasında, 1mm Hg lık bir fark ölçüm hataları sınırlarında kalıp klinik olarak anlamlı olmaz iken, 3mm Hg veya daha üstü bir fark anlamlı olabilir. Böylece, istatistiksel bir test, istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterse bile, iki girişim arasında klinik olarak anlamlı bir fark bulunup bulunmadığının saptanması için farkın büyüklüğüne ve tabiatına bakılır. Bu nokta aydınlatılmalıdır çünkü sadece hem istatistiksel olarak hem de klinik olarak anlamlı girişimleri uygulamalıyız. Bu primer sonuç değişkenlerinin değerlendirilmesine ilave olarak, çalışma, girişimin emniyeti ile ilgili ikincil kliniksel önemli değişkenleri de değerlendirmelidir. Bu değişkenler, takipten çıkma oranları, ağrı, alerjik reaksiyonlar, sistemik reaksiyonlar ve ölümü de içerir.

Klinik Çalışma Modelleri

Bir hastalık süreci ve onun uygun yönetimi hakkındaki bilgiler birçok çalışma modellerinden elde edilebilir. Deneysel olmayan çalışmalar olarak da bilinen gözlemsel çalışmalarda, insanlar, kişisel özelliklerine, davranışlarına, belli bir hastalık, durum veya hastalığın belli bir komplikasyonunu açığa vurup vurmadıklarına göre değerlendirilirler. Araştırmacı sadece ne olduğunu not eder ve hastanın davranışına (örneğin, sigara içmek) veya maruz kaldığına (örneğin, bir ilaç kullanımı veya laser tedavisi) doğrudan müdahale etmez. Tipik klinik denemeler olan deneysel çalışmalarda, kişiler, tedavinin genellikle tarif edilmiş bir davranışı (örneğin, antioksidan gıdalardan zengin bir diyetin yenmesi) veya terapötik veya önleyici bir girişimin (örneğin, glokomlu hastalarda oral nöroprotektif ajanlar veya ileri yaşa bağlı maküla dejeneresansı [YBMD] sonucu görme kaybı riski olan hastalarda antioksidan vitamin takviyeleri kullanılması) belirlediği bir tedaviye tabi tutulurlar.

İyi yönetilmiş ve uygun yorumlanmışsa, her çalışma modeli değerli bilgiler verir. Gözlemsel çalışmalar en iyi, hastalığın varlığını ve ilerlemesini tarif etmek, hipotez oluşturmak, bir girişim için mevcut hipotezlerle ilgili verilerin uygun bir şekilde değerlendirilmesi için kullanılırlar. Ancak, bir girişimin etkileri ile ilgili en iyi kanıt randomize klinik denemelerden ve aynı veya çok benzer sorulara cevap verecek şekilde tasarlanmış klinik denemelerden, meta-analizden, elde edilir (Şekil 16-1).

Olgu Sunumları

Tek bir hasta hakkındaki bir sunum, belli koşullar altında olağan dışı şeyler olabileceğini göstererek değerli bilgiler sağlayabilir. Ciddi bir hastalığın olağan dışı görünümünü bildirmek, başkalarının bu durumu tanımasına yardımcı olabilir. Örneğin, Friedman, görürde sağlıklı ve toksoplazmoz, sifiliz, Behçet sendromu, sarkoidoz, lupus ve herpes gibi retina vaskülitisi ile birlikteliği bilinen bir durumu olmayan retinal vaskülitli bir hasta bildirdi. Beyin magnetik rezonans görüntülemesi tipik multipl skleroz (MS) bulguları gösterdi. Her ne kadar MS hikayesi olan hastalarda retina vaskülitisi gelişebileceği biliniyorsa da, MS in ilk bulgusu olarak retina vaskülitisi ile ortaya çıktığı bildirilen ilk olgu idi.



Şekil 16-1 Değişik çalışma modellerinin güvenilirlik piramidi. (Medical Research Library of Brooklyn'den adapte edilmiştir. <http://library.downstate.edu/ebm/2100.htm> adresinden ulaşılabilir.)

Yazar, retina vaskülitinin nedeni, daha sık rastlanılan nedenler araştırıldığı halde açıklanamadıysa, hastanın MS açısından da değerlendirilmesini önerdi.

Olgu sunumları, tedavinin etkinliği veya nedensel mekanizmalarla ilgili bilgi sağlayamaz. En fazla, daha evvelden şüphelenilmemiş bir etkinin veya mekanizmanın mevcut olabileceğini önerebilir. Aşağıda belirtilen diğer çalışma modelleri etkinliği ve mekanizmaları saptamakta kullanılabilir.

Olgu Serileri

Olgu serileri bir hastalığın doğal seyri veya aynı şekilde yönetilmiş hasta gruplarındaki prognoz ile ilgili değerli bilgiler sağlayabilen, hastaların ilk başvurularının, hikayesinin ve/veya takiplerinin araştırılmasıdır. Konuların seçim yöntemleri, hasta özelliklerinin değerlendirilmesi, izlemin süresi ve tamlığı olgu serisinin kalitesini belirler ve klinisyenler, bir olgu serisinin sonuçlarının kendi hastalarına uygulanabilirliğine karar verirken bu hususları göz önünde bulundurmalıdır.

Olgu seçim faktörleri

Genellikle, olgu serileri üçüncü basamak başvuru merkezi olarak da çalışan üniversite tabanlı klinik pratikteki hastaları kullanır. Buralarda belli ciddi hastalıkları olan hastalara hizmet verilebilir veya yaygın olarak mevcut olan tedavilere cevap vermeyen özellikteki hastaların oranı yüksek olabilir. Olgu serilerindeki hastaların bulgu ve prognoz özellikleri birinci basamak göz doktorunun gördüğü hastalarınkilerden dramatik olarak değişik olabilir. Margherio ve arkadaşlarının bir olgu serisi, retina uzmanları tarafından görülmüş yaşa bağlı maküla dejeneresansına ikincil koroid neovaskülarizasyonlu ardışık hastaların özelliklerini bildirmiştir. Hastanın termal laser tedavisine veya verteporfin ile fotodinamik terapiye uygun olup olmadığını belirleyen neovasküler lezyonun konumu ve tipi tüm neovasküler lezyonları temsil eden bir örnek olmamış olabilir, çünkü hastayı ilk görmüş olan göz doktoru, kimisi termal laser ile kolayca tedavi edilebilir olduğu, kimisi de herhangi bir tedaviden yarar göremeyecek kadar büyük olduğu için tüm olguları sevk etmemiş olabilir. Olgu serilerindeki hastaların toplandığı zaman aralığının, hastalığın tıbbi tedavisindeki gelişmelerden dolayı, hastaların prognozuna büyük bir etkisi olabilir. Bunun çarpıcı bir örneği, highly active antiretroviral therapy (HAART) nin kullanılmasından sonra sitomegalovirüs retinitli HIV hastalarının prognozunun nasıl değiştiğidir.

Hasta özelliklerinin değerlendirilmesi

Olgu serilerindeki ölçüm yöntemleri, testler ve diğer değerlendirmeler tipik olarak standardize değildir ve yüksek derecede değişkenliğe konu olabilir. Genellikle, olgu serileri birkaç göz doktoru tarafından sağlanmış mevcut tıbbi kayıtların tekrar gözden geçirilmesiyle hazırlanır. Bu tür verilerin geriye dönük toplanmasının, hastalar arasındaki ayrıntıların derecelerinin seviyelerini ayırt etmede ve eksik veya kayıp bilgilerle ilgili zaafı vardır. Örneğin, oftalmolojik ofislerde, teknisyenler, muayene odaları, aydınlatma ve/veya görme keskinliğinin ölçümünde kullanılan kartlar farklı olabilir. Standardize olmayan muayene koşullarının oluşturduğu değişkenliğe ilave olarak, görme keskinliği bazı kart-

larda tamamı okunmuş son sıra (20/25) olarak kaydedilirken, diğerlerinde harf sayısı olarak (20/25 + 2) şeklinde kaydedilmiş olabilir.

Takibin tamamlanabilirliği ve süresi

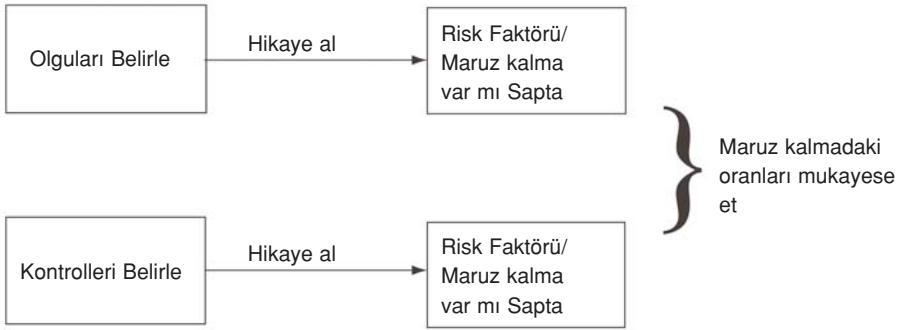
Hastaların seyrini bildiren olgu serilerinde, takip sürelerinin farklılıklarına titizlikle uyulması gerekir. Genellikle olgular uzun bir dönemden toplanırlar, örneğin 1996 -2000 yılları arasında toplanmışlar ve veriler 2005 yılında tarandı ise, 5–9 yıl arasında bir takip süresi beklenecektir. Özellikle zaman içinde giderek artacak şekilde değişen karakteristikler için (örneğin glokomlu hastalarda standart sapma), tüm hastalarda gözlenmiş bir değişikliğin ortalamasını bildirmek, hastalığın seyri hakkında yeterli bir tanımlama sağlamaz. Takip süresi değiştikçe, veriler, tedavinin başlanmasından 1, 2 ve 3 yıl sonrakiler gibi, belli takip sürelerini belirtecek şekilde sunulmalıdır. Kornea grefti yetmezliği gibi, araştırılan, bir olay ise, sağkalım analizi değişen takip süreleri için uygun sonuç verebilir. Hastaların tümü takip süresi boyunca takip edilmemişse, bildirilen olgu serisi görüşünde, takip kaybindan doğan bir tarafgirlik olabilir. Özellikle, olgu serileri tıbbi kayıtların taranmasına dayalı ise, takip kayıpları zaman içinde hastaların gidişatı ile çok ilgili olabilir. Örneğin, ven dal tıkanıklığına bağlı maküler ödemli hastaların olgu serisinde, bazı hastalar maküler ödemleri düzeldiği ve görmeleri arttığı için geri gelmemeyi seçmiş; bazı hastalar görmeleri daha da azaldığı için başka bir göz doktoruna başvurmuş; bazıları da büyük bir değişiklik olmamış ama başka bir bölgeye taşınmış olabilirler. Takipte kalan hastalar olağandışı iyi veya kötü hastalık seyirlerine sahip olabileceği için, hastaların büyük bir kısmı tüm takibe katılmamışsa, hastaların seyri ile ilgili sınırlı bir genelleştirme yapılabilir.

Olgu-Kontrol Çalışmaları

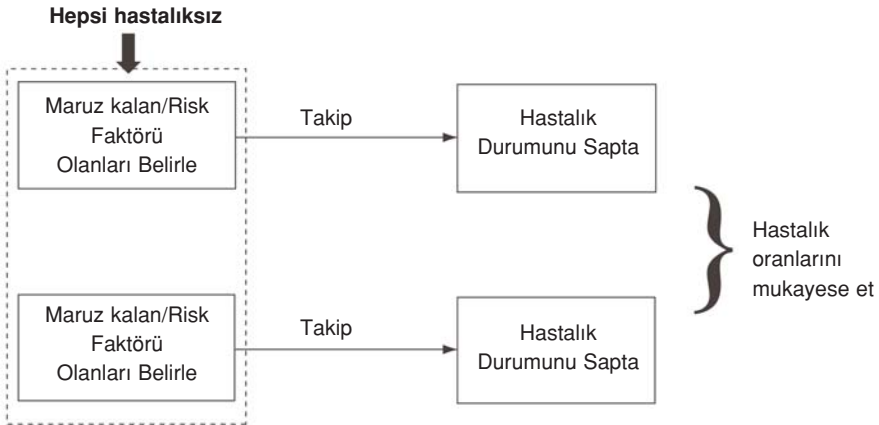
Olgu-kontrol çalışmaları maruz kalma veya olası risk faktörleri (örneğin, sigara içme, tıbbi durumlar, tedaviler) ile sonuç (örneğin, görme keskinliği kaybı, glokom gelişimi, kornea grefti yetmezliği, katarakt cerrahisi) arasındaki ilişkiyi araştıran gözlemsel bir çalışma modelidir. Olgu-kontrol çalışmalarında, araştırılan hastalığa sahip bir grup (olgular) ve hastalığa sahip olmayan benzer bir grup (kontroller) seçilir. Olguların ve kontrollerin özellikleri ve geçmişte maruz kalışları mukayese edilir. Eğer bir bulgu olgularda kontrollere göre daha sık (veya daha nadir) ise hastalık ile ilişkisi vardır diye düşünülür (Şekil 16–2).

Laboratuar bulgularından, olgu sunumlarından ve olgu serilerinden oluşturulan, bir faktörün bir hastalıkla ilişkisi olduğuna dair hipotezlerin araştırılması için uygulanan ilk yaklaşım genellikle olgu-kontrol çalışmalarıdır. Her zaman olmasa da, tipik olarak, olgu ve kontroller halihazırda mevcut gruplardan seçilir ve hasta hikayesi ile maruz kalış hasta görüşmelerinden ve/veya tıbbi kayıtların taranmasından elde edilir. Böylece, genellikle daha fazla takip süresi ve sıklığı gerektiren kohort çalışmalara (sonradan tartışılacak) kıyasla, olgu-kontrol çalışmaları nispeten daha ucuza ve hızlı yapılabilirler. Ayrıca, kayıt-

Olgu-kontrol çalışması



Kohort çalışma



Şekil 16-2 Gözlemsel çalışma modellerinin basitleştirilmiş şeması.

lar taranır ve hastalar sorgulanır iken, birçok faktörün hikayesi birleştirilirse, birçok olası risk faktörü aynı anda değerlendirilebilir.

Ancak bu avantajlar, hasta kayıtlarından ve görüşmelerinden elde edilmiş maruz kalış verilerinin birleştirilmesinden doğan hatalar ile genellikle gölgelenir. Daha önce olgu serileri için tarif edilmiş sorunlara ilave olarak, olgu-kontrol çalışmaları, maruz kalış ile hastalık arasındaki gerçek ilişkiyi zedeleyecek birçok tipte tarafgirlikten muzdarip olabilir. Tıkanmaya neyin neden olduğunu anlamaya yönelik bir çalışmada, retinal ven tıkanıklı hastalar (olgular) tüm ilaçlarını (örneğin aspirin) aldıklarını daha çok hatırlarken, geçmiş yaşam tarzlarını sorgulamada o kadar motive edilmemiş kontroller ilaçlarını aldıklarını daha az hatırlayabilirler. Böylece, gerçekte aspirin kullanımı kontrol ve olgular arasında aynı oranda olsa bile, son 6 ay içinde aspirin kullanım oranı olgu grubunda kontrolle-

re göre daha yüksek çıkabilir. Ortaya çıkan aspirin kullanımına maruz kalışın daha yüksek oluşu sadece *hatırlanma tarafgirliğine* bağlı olabilir.

Olgu-kontrol çalışmalarında sık rastlanan diğer bir zorluk, uygun kontrol grubunun seçimidir. Örneğin, retina ven tıkanıklığı olgularına kontroller genel oftalmoloji pratiği sunan bir ortamdan seçilirlerse, bu ortamların çoğunda yoğun bir miyop refraktif tashihi uygulandığı için, olgulardaki miyopi oranı kontrollerdekine göre çok düşük olabilir. Olgu ve kontrollerdeki miyopi oranlarının mukayesesi, miyopinin belirgin bir koruyucu etkisi olduğunu gösterecektir. Halbuki bu ilişki tamamen seçim tarafgirliğine bağlanabilir. Birçok olası tarafgirliğin ayrıntılı bir tartışması bu bölümün sınırları dışındadır. Daha ayrıntılı bir tartışmaya çoğu epidemiyoloji ders kitabından ulaşılabilir.

McGwin ve ark. ateroskleroz üzerine yapılmış büyük bir çalışmanın derlenmiş veri tabanından statin kullanımı ile YBMD ile arasındaki ilişkiyi araştırdı. Çalışma katılımcılarından gerekli muayenelerin birinde fundus fotoğrafı çekilmişti ve olgular maküler drüzen ve/veya pigmenter değişikliklerin varlığına göre sınıflandırılmışlardı. Eski muayenelere ait elektronik kayıtlar statin kullanımı açısından değerlendirildi. 871 YBMD lı olgunun 11%inde, 11,717 kontrolün 12,3%ünde statin kullanma öyküsü mevcuttu. YBMD ile ilişkili olduğu bilinen bazı faktörleri de göz önüne alarak, yazarlar, kontrol grubundaki statin kullanma oranının hafifçe daha yüksek oluşunu istatistiksel olarak anlamlı buldular ve mevcut verilerin statinin koruyucu etkisini desteklediğine karar verdiler. Hastalar bir ateroskleroz çalışmasından alındığı için, bu çalışmada yazarlar, verileri prospektif standart metotlarla topladılar. İlaç kullanımının geçmişte değil, şimdiki kullanımını sorgulayan standardize anketler kullanıldığı için, veriler tam ve nispeten tarafgirlikten uzaktı. Ancak, bu sefer de, drüzen ve pigmenter değişikliklerin ilaç kullanımından önce de mevcut olup olmadığını veya daha sonra geliştiklerini bilebilmemiz mümkün değildir. Erken YBMD lı hastaların çoğu asemptomatik olduklarından, bu kişiler fotoğrafları çekilmeden çok önceden maküler değişikliklere sahip olabilirlerdi.

Kesit Çalışmaları

Kesit çalışmaları da maruz kalış veya risk faktörlerini bir hastalık veya durumun olup olmasına ilişkilendirir; ancak, maruz kalışın zamanı veya sırası ile hastalığın gelişimi bilinmemektedir. Bir göz doktorunun randevularına gelmiş tüm hastalarında lensin durumunu kaydettiği (fakik, psödo-fakik veya afakik) ve tüm hastalardan kan numunelerinin alındığı bir çalışma, kesit çalışması için bir örnektir. Hastalar, katarakt ameliyatı geçirip geçirmediklerine (olgular durumu) ve kolesterol seviyeleri ile cinsiyetlerine göre (olası risk faktörleri) sınıflandırılabilirler. Yüksek kolesterol seviyesi ile artmış katarakt cerrahisi arasındaki ilişkiyi doğrulayacak bir bulgu olarak, katarakt cerrahisi geçirenlerde kolesterol seviyesi ortalamalarını geçirmeyenlere göre çok daha yüksek bulabiliriz. Ancak, kolesterol seviyesi yükselmesinin, lensin kesifleşmeye başlamasından ve katarakt cerrahisinden önce mi olduğu bilinemeyecektir. Ayrıca, diğer tüm vaka kontrol ve kohort çalışmalarında olduğu gibi (ileride bu konuya değinilecektir), ortaya çıkan belirgin ilişkinin karıştırıcı faktörlerden kaynaklanıp kaynaklanmadığına dair zihinlerde bir şüphe oluşmaktadır.

Bu çalışmada, yaş, bir karıştırıcı faktör olarak işlev görmüş olabilir çünkü kolesterol seviyelerinin yaşla birlikte artış sergilediği ve katarakt cerrahisi olasılığının da yine yaşla birlikte yükseliği bilinmektedir. Araştırmacılar stratifikasyon ve/veya regresyon analizlerinden faydalanarak yaş ile ilgili ayarlamalar yapıp kolesterol-katarakt cerrahisi ilişkisinin yine var olup olmadığını kontrol edebilir.

Kohort Çalışmaları

Kohort çalışmaları da bir çeşit gözlemsel çalışma tipi olup, olası risk faktörleri ile hastaların sergilediği sonuçlar arasındaki ilişkileri araştırmak amacıyla kullanılırlar. Kohort ya da izlem çalışmalarında ilgili hastalığın görülmediği kişiler, olası risk faktörlerinin varlığı ya da yokluğuna göre belirlenip sınıflandırıldıktan sonra, hastalığın gelişimi değerlendirilir (Bkz. Şekil 16-2).

Beaver Dam Göz Çalışması, çeşitli oküler durumlar ve pek çok farklı olası risk faktörlerinin incelendiği çok sayıda kohort çalışmasını barındırmaktadır. Wisconsin, Beaver Dam'da yaşamını sürdüren yaklaşık 5000 kişi ile görüşülmüş, muayeneleri yapılmış ve 10 yıl boyunca takip edilerek ortaya çıkan oküler hastalık olguları gözlenmiştir. Araştırmacılar hastaların ilk muayenedeki durumları ile 5-10 sene sonraki insidansları inceleyerek YBMD, diyabetik retinopati, glokom ve katarakt gibi hastalıklar üzerinde rol oynayan olası risk faktörlerini araştırma imkanına sahip olmuştur. Örneğin, araştırmacılar ilk muayenede geç dönem YBMD görülmeyen katılımcıları, bazı risk faktörleri (yaş, cinsiyet, pigmenter değişim mevcudiyeti, druzen özellikleri) açısından sınıflandırarak, bunların geç dönem YBMD gelişiminde oynadıkları rolü gözlemleme imkanına sahip oldular. Pigmenter değişim sergileyen gözlerde geç dönem YBMD insidansı %15 olarak belirlenirken, pigmenter değişim göstermeyen gözlerdeki insidans %0.4; yumuşak ve belirsiz druzen olgularındaki insidans %20 iken, bu tarz bir druzen izlenmemiş gözlerdeki insidans %0.8 olarak belirlendi.

Beaver Dam Göz Çalışması, prospektif veri toplanan popülasyon-bazlı kohort çalışmalarına bir örnektir. Ancak, olası risk faktörlerini sergileyen ya da sergilemeyen gruplar klinik-bazında olabilir ve veri toplama işlemi de retrospektif karakter arz edebilir. Örneğin, Strahlman ve ark., bir gözünde zaten neovaskülarizasyon meydana gelmiş hastaların diğer gözünde koroid neovaskülarizasyonu gelişimi üzerine çalışmalar gerçekleştirdiler. Hastalar bir gözlerinde neovaskülarizasyon ile muayeneye geldiklerinde, klinikte diğer gözün retina fotoğrafı çekiliyordu. Hastalar yeniden çağrılarak diğer gözde neovaskülarizasyon gelişimi açısından muayene edildiler. İlk gözde neovaskülarizasyon tanısı konulduğunda büyük ve konfluent karakterde druzen mevcut olan hastaların, diğer gözlerinde neovaskülarizasyon gelişmesi riski daha yüksek olarak tespit edildi. Daha önceki ziyaretlerinde çekilen retina fotoğrafları hastaların medikal kayıtlarından elde edildiğinden, veri toplama işlemi retrospektif karakterde kabul edildi. Ancak hastalar diğer gözlerinde önceden var olan druzen statülerine göre sınıflandırıldıklarından ve neovaskülarizasyon insidansı konfluent druzen görülen ve görülmeyen gruplar arasında kıyaslandığından, çalışma bir kohort çalışması olarak değerlendirilmektedir.

Kohort çalışmalarının risk faktörleri ile hastalık arasında güçlü bağlantılar ortaya çıkarabileceği bilinmektedir ancak, bu çalışma tipinin esas zayıf noktası, risk faktörüne sahip katılımcıların risk faktörüne sahip olmayanlardan çeşitli açılardan farklılıklar sergileme-

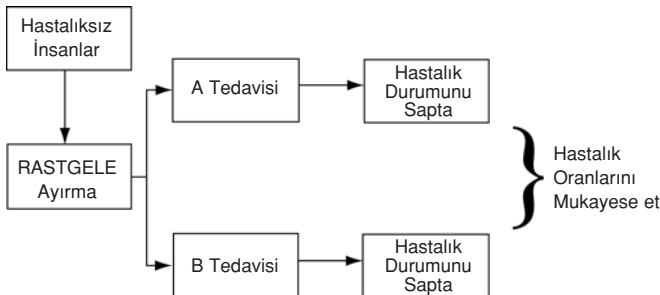
sidir. Eğer risk faktörüne sahip olanlar, hastalığın insidansını etkileyen diğer faktörler açısından, risk faktörüne sahip olmayanlara göre farklılıklar içeriyorsa, ortaya çıkan ilişki bu farklılıklardan da kaynaklanıyor olabilir. Bu durum için verilebilecek güzel örneklerden birisi, kornea transplantasyonu esnasında devamlı dikiş yerine aralıklı dikiş kullanılmasıdır. Eğer araştırmacılar hastaları greft başarısızlığı açısından inceleyecek olursa, aralıklı dikiş uygulanmış hastalarda daha yüksek bir greft başarısızlık oranı ile karşılaşılır. Ancak buradan hareketle aralıklı dikiş uygulanan hastalarda greft başarısızlığının daha yüksek olduğu şeklinde bir yargıya varmak gerçeği yansıtmayacaktır. Aralıklı dikişler genelde immünolojik red riskini arttıran stromal vaskülarizasyon gibi durumlardan dolayı greft başarısızlık olasılığı yüksek olan hastalarda kullanılır. Bu gözlerin greft başarısızlığı açısından güçlü bir risk faktörüne sahip olmaları kuvvetle muhtemeldir, dolayısıyla, aralıklı dikiş uygulananlarda greft başarısızlığı da yüksek riske sahip olmaktadır. Bu örnekte, stroma vaskülarizasyonu karıştırıcı etken işlevini üstlenmektedir. Stratifiye analiz ve regresyon analizi gibi istatistiki analiz teknikleri, bilinen karıştırıcı faktörlere karşı modifiye edilebilir. Ancak, çoğunlukla hastalığın insidansına etki eden tüm faktörler bilinmediğinden ya da ölçülemediğinden, karıştırıcı faktörler gözden kaçabilir. Bu nedenle, kohort çalışmaları risk faktörleri ile hastalık sıklığı arasında güçlü ilişkiler ortaya çıkarsa da, somut bir sebep-sonuç ilişkisi olarak değerlendirilmezler.

Klinik Araştırmalar

Klinik araştırmalar bir ciddi farklılık dışında kavram olarak kohort çalışmalarına (bkz. Şekil 16-2) benzer: klinik araştırmalarda hastalar tedavi gruplarına (maruz kalan gruplar) randomize olarak ayrılır (Şekil 16-3). Randomize tedavi gruplaması sonucu genelde, ilgili hastalık ya da araştırma konusu durumun gelişimi açısından tüm bilinen ve bilinmeyen risk faktörleri bakımından benzer tedavi grupları meydana gelir. Diğer çalışmaların güvenilirliğini körelten karıştırıcı değişkenlerin etkilerini anlamlı ölçüde azaltabilmenin tek yolu randomize tedavi gruplandırmasıdır. Son derece hayati bir öneme sahiptir.

Ancak, klinik araştırmalar sonucu elde edilen sonuçların geçerli kabul edilmesi için randomizasyon tek başına yeterli değildir. Daha önce gözlemsel çalışmaların kalitesinin yükseltilmesi hususunda belirtilen tüm noktalar, randomize klinik testlerde de uygulanmalıdır.

- test amacının doğru olarak tanımlanması
- dahil edilme ve hariç tutulma koşullarının net olarak ortaya konulması
- yeterli örnek sayısı
- standardize işlem uygulanımı



Şekil 16-3 Klinik denemenin basitleştirilmiş şeması.

- önceden tanımlanmış ve objektif nitelikte primer ve sekonder sonuç ölçümleri
- uygulanan tedaviye karşı kör olan değerlendiriciler, hastalar ve tedaviyi yürütenler
- tüm hastaların izleminin tam olarak gerçekleştirilmesi

Pek çok medikal yayın tarafından kabul edilmiş CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) kılavuzları, araştırma planlamasında dikkate alınması gereken hususlar ve klinik araştırma raporlarının içermesi gerekenler konusunda ayrıntılı bilgi vermektedir.

İyi bir planlanmış, düzgün yürütülmüş, randomize karakterde bir klinik araştırmanın sonuçlarının yorumlanmasında güçlükle karşılanılmaması gerektiği halde, klinik araştırma sonuçlarının yorumlanmasında genelde iki sorunla karşılaşılır. Bunlardan ilki, hastaların şu sebeplerden ötürü veri analizi dışında tutulmasıdır: tüm uygunluk ölçütlerine uygun olmamaları, yan etkilerin ortaya çıkmasına bağlı olarak tedaviye ara vermeleri, ya da tedavi rejimine uyum sağlayamamaları. Hastaların değerlendirme dışı bırakılması bir klinik araştırmanın sonuçlarını ciddi oranda tarafsız olarak etkileyebilir çünkü değerlendirme dışı bırakma sebepleri neredeyse her zaman, bir şekilde araştırma sonuçlarının ölçümü ile ilişkili olmaktadır. Bir intention-to-treat analizi (tedavi etme eğilimi analizi) klinik araştırmadaki tedavi için seçilmiş tüm hastalara dair verileri içerir ve primer analiz olarak değerlendirilmelidir.

İkinci sorun, hasta altgruplarına (gençler ile yaşlıların, ya da hipertansif olanlarla olmayanların değerlendirilmesi gibi..) ait sonuçların yorumlanmasında ortaya çıkar. Bütününde tedavinin faydası olmasa dahi, araştırmacılar tarafından altgruplara bakıldığında, neredeyse her zaman tedaviden istatistiki olarak yarar sağlamış bir hasta alt grubu belirlenebilmektedir. Altgruplar arasında tedavinin etkileri açısından minör nitelikte farklılıklar olması, randomize varyasyon nedeniyle beklenen bir sonuçtur. Belli bir alt grubun tedaviden diğerlerinden daha fazla fayda sağladığı yargısı; bilhassa araştırma verileri incelenmeden önce bir alt grubun belirlenmesi halinde, altgruplar arasında tedavi değişkenliği olduğuna dair istatistiki bulgular mevcut olduğunda ve ilgili sonuç için biyolojik olarak mantıklı bir açıklama var olması halinde, en güçlüdür.

Klinik Araştırmalara Yönelik Sistematik Derlemeler ve Meta-analizler

Müdahalelerin değerlendirilmesi açısından en güçlü bulgular, belli bir hastalık ya da olgu için müdahale yöntemleri üzerine yoğunlaşmış 2 ya da daha fazla klinik araştırmanın bulgularını bir araya getiren sistematik derlemeler ya da meta-analizlerden sağlanır. Tek bir tedavi yöntemi üzerine birden fazla sayıda yüksek kaliteye sahip randomize klinik araştırma sayısına sahip örnek, oftalmoloji alanında son derece az olsa da, Cochrane Eyes and Vision Group bu tipte analizleri yayınlamaktadır. Örneğin, Leyland ve Zinicola, katarakt ekstreksiyonu ardından mültifokal ve monofokal göziçi lenslerinin karşılaştırılması üzerine 3 çok-merkezli ve 5 tek-merkezli randomize klinik araştırmanın sonuçlarını derledimilerdir. Çoklu araştırmalardan elde edilen verileri bir araya getirmek için özel istatistikî yöntemler kullanmak suretiyle yürüttükleri değerlendirme sonucunda; tashihli ve tashihsiz uzak görme keskinliği açısından iki lens tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamazken, mültifokal lenslerde istatistiki olarak anlamlı ölçüde yakın görmenin daha iyi olduğunu ve gözlüğe daha az ihtiyaç duyulduğunu, ve yine mültifokal lenslerde kamaşma, hale görme, düşük kontrast duyarlılığının da anlamlı boyutta daha fazla olduğunu tespit ettiler.

Friedman SM. Retinal vasculitis as the initial presentation of multiple sclerosis. *Retina*. 2005;25:218–219.

Klein R, Klein BEK, Tomany SC, et al. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 2002;109:1767–1779.

- Leyland M, Zinicola E. Multifocal versus monofocal intraocular lenses after cataract extraction (Cochrane Review). From *The Cochrane Library, Issue 3*, 2005. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Margherio RR, Margherio AR, DeSantis ME. Laser treatments with verteporfin therapy and its potential impact on retinal practices. *Retina*. 2000;20:325–330.
- McGwin G Jr, Xie A, Owsley C. The use of cholesterol-lowering medications and age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2005;112:488–494.
- Moher D, Schutz KF, Altman DG, for the CONSORT Group. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised clinical trials. *Lancet*. 2001;357:1191–1194.
- Rothman KJ, Greenland S. *Modern Epidemiology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1998.
- Strahlman ER, Fine SL, Hillis A. The second eye of patients with senile macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1983;101:1191–1193.

Tanısal ya da Tarama Amaçlı Testlerin Yorumlanması

Tanısal ya da kontrol amaçlı testlerin nasıl yorumlanacağını öğrenmenin en iyi yolu en basit ve en belirgin niteliklere sahip bir klinik olguyla işe başlanmaktadır: çeşitli araştırmacılar tarafından iyice araştırılmış ve geniş kitleler üzerinde denenmiş ikili (evet/hayır) sonuç sistemine sahip bir tarama testi, şüpheye yer bırakmadan varlığı ya da yokluğu kesinlikle anlaşılabilen bir hastalık ve tarama esnasında hakkında hiç bir şey bilinmeyen bir hasta. Rutin oftalmik pratikte ve kontrol ile tanısal testlerin incelenmesiyle ilgili araştırmalarda karşılaşılan daha karmaşık nitelikler, kademeli olarak dahil edilir. Böyle bir araştırmanın rapor edilmesinde, araştırmacılar bu karmaşıklık yaratıcı öğeleri değerlendirmiş olmalı ve bu yayınları okuyan okuyucu da bu komplike edici hususlara dikkat edilip edilmediğini sorgulamalıdır.

Basit Olgu

Yüz çocuğa, pediatrik şaşılık için yapılan bir hipotetik tarama testini düşünelim. Kapsamlı bir muayene sonucunda 30 çocukta şaşılık ortaya çıkarken 70’inde çıkmasın. Tarama testi sonucu ise 60 çocuk anormal, 40 çocukta ise normal çıksın. Tarama testini geçemeyen çocuklardan sadece 20’sinde gerçekten şaşılık olsun, diğer geçemeyen 40’ında olmasın. 10 şaşılık hastası tarama testini geçebilsin. Tablo 16-1’de sonuçlar verilmiştir.

Veriler 2x2 tablosunda sunulmuştur. Bu tablodan, tarama testi hakkında pek çok bilgi edinilebilir. “Gerçeğin” yatay satırda verildiğini, tarama testi sonuçlarının ise dikey sütun-

Tablo 16-1 Şaşılık için Klinikte Tarama Testi

Tarama Testi Sonucu	Şaşılığı Olan	Şaşılığı Olmayan	Toplam
Anormal	Gerçek Anormal (20)	Yalancı Anormal (40)	60
Normal	Yalancı Normal (10)	Gerçek Normal (30)	40
Toplam	30	70	100

na yerleştirildiğini unutmayın. Doğruluk, “gerçekten normal” olanlar ile “gerçekten anormalların”ın toplanmasıyla elde edilir. Tarama testinin performansı aşağıda tarif edilmiştir:

- *Duyarlılık*: Test doğru olarak her 30 şaşılıklı çocuktan 20’sini tespit etmektedir (%67).
- *Özgüllük*: Test doğru olarak her 70 şaşılık görülmeyen çocuktan 30’unu tespit edebilmektedir.
- *Pozitif prediktif (öngörücü) değer (PPD)*: Eğer bir çocuğun test sonuçları anormal ise, çocuğun gerçekten şaşı olma ihtimali 1/3 (20/60) dür (%33).
- *Negatif prediktif (öngörücü) değer (NPD)*: Eğer bir çocuk tarama testini geçerse, çocuğun gerçekten hastalığı taşıyama ihtimali 3/4 (30/40) olarak gözükme-dir (%75).
- *Doğruluk*: Kontrol testi 100 olgunun 50’si için doğru çıkmaktadır (%50).

Duyarlılık ve özgüllük cazip ölçümlerdir çünkü kolay anlaşılır kavramlardır. Duyarlılık, ilgili hastalığa sahip olan ve testi geçemeyen olgu sayısının yüzdesi iken, özgüllük, testi geçen ve hastalığın olmadığı olguların yüzdesidir. Hem duyarlılık hem de özgüllük açısından, büyük oranda kullanılan örnek sayısı baz alınarak, güven aralığı limitleri belirlenebilir. Ancak, ne duyarlılık ne de özgüllük kavramlarının bir toplumdaki sağlıklı olan ve olmayan kişilere ait rölatif frekansı dikkate almamaları, negatif bir unsurdur. Örneğin, eğer bahsetmiş olduğumuz şaşılık testi bir alışveriş merkezindeki çocuklara tarama testi olarak uygulansaydı, Tablo 16-2’deki durum ortaya çıkabilirdi.

Duyarlılık hala %67, özgüllük ise yine %41 dolaylarındadır. Ancak taramadaki başarısızlık sonucu, sadece 58 hastalığı olmayan ve 2 gerçekten şaşılığı olan çocuk kapsamlı muayeneye yönlendirilecektir. PPD ve NPD problem konusunda bizi uyarır. Bu alışveriş merkezi popülasyonu için PPD (eğer birisi pozitif test sonuçlarına sahipse, hastalığın gerçekten var olma ihtimali nedir?) 2/(2+58), ya da sadece %3’tür. NPD ise (eğer birisi negatif test sonuçlarına sahipse, hastalığın gerçekten var olmama ihtimali nedir?) 39/(1+39), ya da %98’dir. Ancak dikkat edilmesi gereken husus, yapılan taramaların amacının hastalığın olmadığı insanların içini rahatlatmak değil, tedavi edilebilir hastalıkların tespit edilebilmesini sağlanması olduğudur. Şurası açıktır ki, şaşılıkların %67’sini tespit eden ve klinik bir toplumda %33 PPD sergileyen bu test, daha geniş bir toplumda kullanıldığında son derece yetersiz kalmıştır. Dolayısıyla, toplum içinde hastalığın prevalansını da hesaba kattığı için, PPD ve NPD, daha geniş toplumlarda kullanılabilecek tarama testi değerlendirme parametrelerdir. Elbette, PPD ve NPD, hastalığın sık görüldüğü bir klinik toplumda değil de, geniş bir toplumda hastalık prevalansı temel alınarak hesaplandıklarında daha önemli olurlar.

Tablo 16-2 Şaşılık için Alışveriş Merkezinde Tarama Testi

Tarama Testi Sonucu	Şaşılığı Olan	Şaşılığı Olmayan	Toplam
Anormal	Gerçek Anormal (2)	Yalancı Anormal (58)	60
Normal	Yalancı Normal (1)	Gerçek Normal (39)	40
Toplam	3	97	100

Karıştırıcı Etkenler

No 1: Sürekli nitelikte sonuçlara sahip bir tarama testi

Şimdi, tarama testinin, ikili sonuç sisteminin aksine, sürekli nitelikte bir değeri olduğunu düşünelim. Göziçi basıncı (GİB) bu tipte bir değişkendir. Varsayalım ki, insanlar, kapsamlı bir muayene sonrası glokom görülenler ve görülmeyenler olarak iki gruba ayrılabilir. Bu durumda, mmHg cinsinden her GİB değeri için, bu GİB değeri üstündeki insanlar kontrolü geçememiş, altındaki insanlar ise geçebilmiş olarak sayılabilir; yani bu GİB değeri için sonuçlar evet/hayır ikili sistemine dönüştürülmüş olur. Duyarlılık ve özgüllük yüzdeleri, her GİB için elde edilebilir ve grafik olarak sergilenebilir (Şekil 16-4).

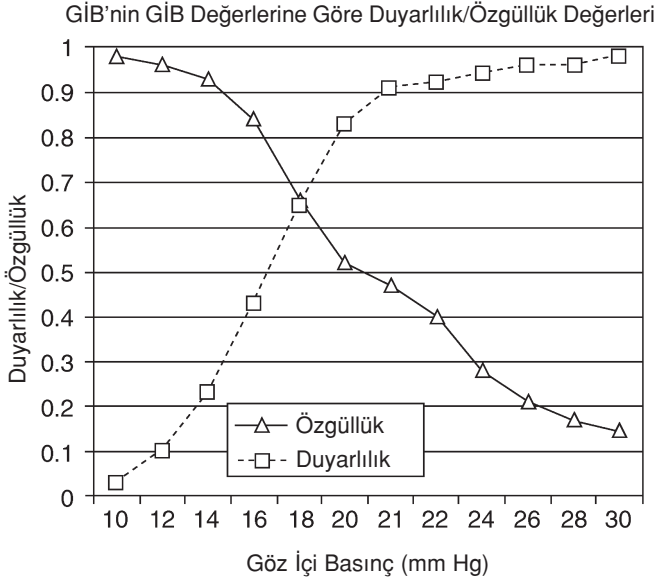
Dolayısıyla, her GİB seviyesi için, ikili duyarlılık/özgüllük değerleri serisi ortaya çıkar. Bu seriler grafik olarak da gösterilebilir: genelde duyarlılık y ekseninde, özgüllük ise x ekseninde gösterilir. Bu şekildeki grafikler, *Receiver Operating Characteristics* (ROC) eğrisi olarak bilinir (ROC eğrisi esasen ilk radyo setlerinin sinyali gürültüden ayırma yeteneklerinin tespit edilmesi amacıyla tasarlanmıştır). GİB'ın, glokom olguları ile glokom olmayan olguları ayırt edebilme yeteneği Şekil 16-5'de gösterilmiştir; bu veriler popülasyon-bazlı Baltimore Eye Survey'den (Göz Araştırması) alıntılanmıştır (Veri noktaları aslında adımlarla birleştirilmişti ancak sürekli eğri grafiğiyle gösterilmeleri daha kolay olmuştur).

GİB'nın glokom için iyi bir kontrol parametresi olmadığı aşikardır çünkü eğri, üst-düzy duyarlılık ile üst-düzy özgüllüğün bir arada görüldüğü yer olan ROC grafiğinin sol üst kısmına doğru güçlü bir kıvrılma sergilememektedir. Baklava şeklindeki semboller farazi bir optimal kontrol testini temsil etmekte; üçgen semboller ise 50-50 duyarlılık-özgüllük olasılığına sahip, şansını denemekten daha belirleyici olmayan bir kontrol testini temsil etmektedir. "Normal" GİB için genelde kullanılan sınır değer 21mmHg olup, %91 duyarlılık ve %47 özgüllük sergiler. Duyarlılık ve özgüllüğün optimal kombinasyonu 18mmHg'de izlenir; duyarlılık %65, özgüllük ise %66'dır. GİB'ın kontrol metodolojisi açısından performansı yetersiz olsa da, GİB gibi bir sürekli değişken testinde, duyarlılık ile özgüllük değerlerinden birinden fedakarlık etmek gerektiği gözlenmektedir. Bir test sonucunun ne kadar fazla özgün olmasını istiyorsak (x ekseninin sol tarafı), duyarlılık değeri o kadar azalacak; aksi durumda ise bu sefer özgüllük o kadar düşüş gösterecektir. Bir ROC eğrisi, ROC grafiğinin sol üst kısmında optimal bir duyarlılık-özgüllük ikilisi belirleyerek, optimal bir sınır noktası tespitinde yardımcı olabilir.

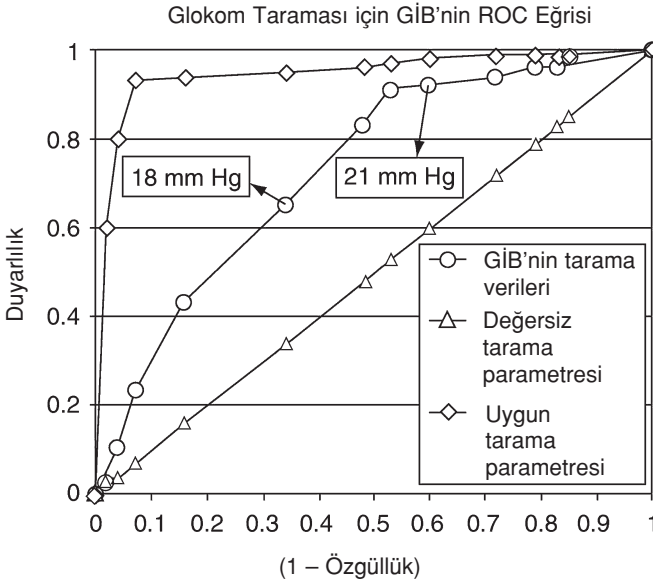
Uygun bir sınır noktası belirlenmesinde dikkat edilecek diğer önemli faktörler kontrol edilecek toplumun niteliği ve duyarlılık ile özgüllüğün aynı derecede öneme sahip olup olmadığıdır. Eğer tanı konamaması sonucu körlük meydana gelme riski varsa ve yanlış-pozitif test maliyeti ihmal edilebilecek kadar düşükse, yüksek duyarlılık ve daha düşük özgüllüğü olan bir uygulama yapılması mantıklı olacaktır. Geçici görme kaybı olan ve dev hücre arteriti olmasından şüphe edilen bir hastaya uygulanacak eritrosit sedimentasyon hızı testi için bir sınır değeri verilmesi, buna bir örnek olabilir.

No 2: tanı evet/hayır'dan ibaret değildir, tutarlı ve kişisel ölçütlere sahiptir

Elbette, glokomun varlığı ya da yokluğu, glokomun nasıl tarif edildiğine bağlı olarak değişir. Hiç bir test ya da muayene, glokomda zarar görmüş olan ilk optik sinir lifini tespit edemez. Dolayısıyla, araştırmalarda, glokomun tanısına yönelik kişisel olsa da, tutarlı ve doğrulanabilir bir ölçüte göre hareket edilmelidir. Bu ölçütün uygulanması halinde, erken dönem bir glokom hastasının tanı konulmadan sağlıklı olarak sınıflandırılması riski



Şekil 16-4 GİB seviyelerine göre GİB'nin duyarlılık/özgüllük değerleri. Apsisteki GİB'nin her bir değeri için duyarlılık ve özgüllüğün karşılık değerleri gösterilmiştir. (Tielsch JM, Witt K, et al.'nın. *Blindness and visual impairment in an American urban population: the Baltimore Eye Survey. Arch Ophthalmol. 1990;108:286.*'daki verilerinden)



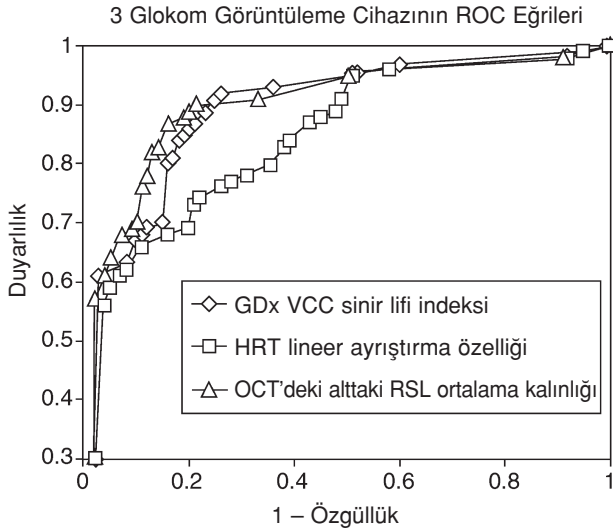
Şekil 16-5 Glokom taraması için GİB'nin ROC eğrisi. Bu ROC eğrisi, ordinattaki duyarlılık ve apsis-teki (1-özgüllük) değerleri ile Şekil 16-4'teki verilerin yeniden çizimini içermektedir. (Tielsch JM, Witt K, et al.'nın. *Blindness and visual impairment in an American urban population: the Baltimore Eye Survey. Arch Ophthalmol. 1990;108:286.*'daki verilerinden)

mevcuttur. Böyle bir hastayı doğru olarak glokom olarak tanımlayan bir test, yanlış-pozi-tif olarak hatalı bir şekilde sınıflandırılmaktadır. Bununla beraber yeni tanı yöntemlerinin yorumlanması hali hazırda uygulanan testlere göre glokomun daha erken yakalanmasını sağlayabilir. Problem yeni bir tanı testi ile karşılaştırılabilecek bir altın standardın olmamasıdır. Halbuki yeni bir test eğer diğerleri ile kıyaslandıysa, uzun süreli takibin faydala-rından yararlanılmasa bile sonradan glokomu olabilecekleri görmek için test hala değer-lendirilebilir. Farklı tanı testlerinin ve farklı tarama yöntemlerinin göreceli etkinliklerinin karşılaştırılmasında ROC eğrileri oldukça faydalıdır. Son literatürlerden alınan iyi bir ör-nek Şekil 16-6'da gösterilmiştir. Bu çalışmada optik diski ve sinir lifi tabakasını görüntü-leyen 3 cihaz, sağlıklı gözlerle glokoma bağlı görme alanı kaybı olan gözleri ayırt edebil-me yetileri açısından karşılaştırılmıştır.

ROC eğrilerinin kullanım özelliikle, tamamen farklı ölçüleri olan veya farklı birimler-le sonuçlar veren testleri karşılaştırmada yararlıdır. ROC eğrisi altında kalan alan (EA-KA; Area under curve:AUC) karşılaştırılan testlerin göreceli etkinliklerinin özet ölçümü-dür. Bir testin kullanım açısından başarılı olabilmesi için EAKA'nın 0.5'ten iyi olması gere-kir (Bkz. Şekil 16-5).

No 3: hastalığın önceden test edilebilme olasılığı

Hastaya tarama veya tanı testleri yapılmadan önce vakanın özelliklerinin iyi bilinmesi ge-rekmektedir. Glokom vakasında, belki de vakanın bilinen bir birinci derece akrabasında glokom hikayesi veya normalden daha ince bir merkezi kornea kalınlığı olabilir (her ikisi de glokom için risk faktörü). Bu veriler bize, hastanın, genel toplumdan seçilen herhangi



Şekil 16-6 Glokom görüntüleme cihazının ROC eğrileri. Her bir cihaz için gösterilmek üzere seçilen tek parametre yazarın çalışmasında en iyi performansı gösteren parametre idi. HRT lineer ayrıştırma özelliği: Medeiros et al.'nın referansı ile Bathija et al.'nın raporundan; OCT ve GDx parametreleri tedarikçi firmanın standart test sonuçlarından. Bu üç parametre için ROC eğrileri altından kalan alan açısından hiçbir istatistiksel fark yoktu. (Grafik Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, et al.'nın Comparison of the GDx VCC scanning laser polarimeter, HRT II confocal scanning laser ophthalmoscope, and Stratus OCT optical coherence tomograph for the detection of glaucoma Arch Ophthalmol 2004;122:827-837'den elde edilen verileri ile yeniden çizilmiştir.)

bir kişiye göre, glokom açısından 3 kat daha fazla pretest olasılığına sahip olduğunu göstermektedir. Bu hastada bir tanı testi glokom tanısı koyma yetimizi ne kadar artırabilir? Pozitif bir test sonucu ile nispi glokom riski ne kadar artar?

Bu problem için, glokom pretest olasılığının ve test sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi ile elde edilen ve posttest olasılığını veren *Bayes kuramı* uygulanır. Bu kuramın, istatistiksel uygulamaları içinde, en yararlı olanı, *olabilirlik oranı* ve bundan türetilen pozitif ve negatif beklenen değerlerdir. Olabilirlik oranı terimi karmaşık gibi görünse de duyarlılık ve özgüllük değerleri ile hesaplandığı için anlaşılması çok basittir. İlk olarak, pozitif testin olabilirlik oranı, duyarlılığın 2×2 veya ROC eğrisinde bulunabilen (1- özgüllük) değerine bölünmesidir. %80 duyarlılığı ve %90 özgüllüğü olan bir test için pozitif olabilirlik oranı $0,8/(1-0,9)$ 8'dir. İkinci olarak, bir negatif testin olabilirlik oranı (1- duyarlılık) değerinin özgüllüğe bölünmesidir. %80/%90 olan aynı örnek için negatif olabilirlik oranı $(1-0,8)/0,9$ veya 0,22'dir. Pozitif olabilirlik oranı 1'den başlayıp sonsuza gider-ne kadar büyük o kadar iyi. Negatif olabilirlik oranı ise 0'dan 1'e kadardır; ne kadar küçük o kadar iyi. Eğer amaç hastalığın tanısını koymaksa, pozitif olabilirlik oranı büyük olan test daha iyi testtir. Tam tersi olarak eğer amaç hastalığın tanısını dışlamak ise negatif olabilirlik oranı düşük olan test daha iyi testtir.

Eğer pozitif olabilirlik oranı hastalığın pretest olasılığı ile çarpılırsa elde edilen değer hastalığın posttest oranıdır. Nitekim, örnekteki pozitif aile hikayesi, ince korneası ve pretest oranı 3 olan hastanın eğer pozitif olabilirlik oranı 8 olan pozitif bir testi varsa glokomun posttest oranı toplumdaki herhangi birine göre 24 kat artar.

Şimdi 65 yaşında, glokom için hiçbir risk faktörü olmayan ve hastalık için pretest olabilirlik oranı %1 olan bir kadın hastayı düşünelim (Tablo 16-3). Bu hastanın glokom için bir pozitif test sonucunun olması hastalık olasılığını %7.5'e çıkartmaktadır. Bunun yanında 85 yaşında güçlü bir aile hikayesi, ince korneası ve 30mmHg göz içi basıncı olan bir erkek hasta, %50 pretest olabilirlik oranına sahip olabilir. Bu hastanın test sonuçları negatif olsa bile hasta halen %18,2 ile 65 yaşındaki kadından daha yüksek posttest olasılığı sahip olabilir. Bu örnek bize, tanı testine başvurma kararı alırken pretest olasılığının ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Sıklıkla klinik pratikte, hastalıkla sağlıklı durum arasında, "glokom şüphesi" denen ara bir tanı kategorisi bulunmaktadır. Böyle bir kategorinin istatistiksel olarak başarılı tedavisinin bir diğer avantajı da olabilirlik oranında duyarlılık/özgüllük değerlerinin olması ve bu değerlerin ROC eğrilerinde olmamasıdır. Duyarlılık/özgüllük ve ROC eğrileri,

Tablo 16-3 Duyarlılığı %80 ve Özgüllüğü %90 Olan Bir Teste Örnek ve Pretest Olasılığına Göre PPV ve NPV'deki Değişim

Pretest olasılığı	Pozitif Bir Testin Tahmini Değeri	Negatif Bir Testin Tahmini Değeri
%1	%7.5	%99.8
%10	%47.1	%97.6
%50	%88.9	%81.8
%90	%98.6	%33.3

bu sınırdaki vakalar için iki kategori gerektirirler: hastalıklı olanlar (Ör. glokomu olan) ve hastalıklı olmayanlar (Ör. glokomu olmayanlar). Fakat bu sınır kategori için ayrıştırılmış olabilirlik oranı oluşturulabilir ve bu oran böylelikle bu özellikleri (Ör. glokom şüphesi) gösteren hastaların riskini yansıtır.

No 4: testlerin birleştirilmesi

Kimi zaman klinisyenler tanı oluştururken iki test kullanırlar. İkinci test birincisi pozitif ise yapılırlar. Her bir test için ayrı ayrı klinik araştırmalar tamamlandı ise bu iki testin olabilirlik oranı biliniyor olabilir. Bu iki olabilirlik oranını ve pretest olabilirliğini kullanarak posttest olabilirliğinin hesaplanması oldukça caziptir. Ancak bu çok da akıllıca değildir çünkü bu iki test de birbirinden tamamen bağımsız değildir.

Bu örnek üzerinde düşünün: Stratus OCT cihazı bir tanı testi olarak kullanılmakta ve eğer test pozitif ise GDx testi yapılmaktadır. Medeiros ve arkadaşlarının kaynakları ile her bir testin olabilirlik oranı elde edilir. Her ne kadar teknolojileri farklı olsa da iki test de sinir lifi kalınlığını ölçerler ve birbirleri ile yüksek oranda uyumludur. Bu iki testin birbirlerinden tamamen bağımsız olmamaları nedeniyle bu iki test stratejisinin gerçek performansı, pretest olabilirliği ve iki olabilirlik oranından elde edilen posttest olabilirliği ile karşılaştırıldığında tatmin edici olmayabilir.

Diğer bir test bileştirme stratejisi ise her iki testin uygulanması ve eğer sonuç pozitif ise testin pozitif olması ile karşılaştırılmasıdır. Bu kombinasyonun en iyi çalıştığı durum ise özgüllükleri yüksek olan (çünkü bu yolla testleri kombine etmek özgüllüğü bozmaktadır) ve hastalığın farklı taraflarını araştıran (örneğin glokom için fonksiyonel test ve yapısal test) testlerin kombine edildiği durumlardır. Bir klinik örnek olarak glokomun varlığını araştırmak için optik sinir görüntülemesinin ve görme alanının kullanımı verilebilir.

No 5: klinik uygunluk

Şimdiye kadar gözden geçirilmekte olan klinik testin fiziksel ve finansal olarak hasta için külfetli olmadığı farz edildi. Testin performans özellikleri bir boşluk içinde değerlendirilmişti. Fakat tüm testler, yan etkiler, tekrarlanma gereği ve başarısız olma durumunda yeni bir test eklenmesi gereği gibi bazı külfetler taşımaktadır. Bir test, hastalığın yakalanmasında, olabilirlik oranında küçük bir artışı sağlarken eğer pahalı veya ağırlı bir durum yaratıyorsa, bu testin klinik uygunluğunun olduğu söylenemez.

No 6: genellenebilirlik

Yeni tarama ve tanı testlerinin araştırmaları, çoğunlukla klinik olarak bulguları olan hastalar üzerinde yapılmaktadır. Bu testler toplum tabanlı örneklemelerin araştırmalarında test edildikten sonra kabul edilebilirler (Geniş toplum tabanlı araştırmaların pahalı olmaları nedeniyle). Çünkü yeni testlerde elde edilen bilgiler toplum üzerinden değil, hastalar üzerinden elde edilen bilgilerdir ve bu durum testin genellenebilirliğinin sorgulanmasına neden olabilir. Yeni testler, tanı koymadaki yararlılıkları açısından değerlendirilirken bile hastaların özellikleri ofis pratiğindeki hastaları yansıtmayabilmektedir. Örnek olarak, kesin glokom tanılı hastalarla genç ve hastalısız insanlar çalışılabilir. Bu mükemmel bir duyarlılık ve özgüllük sağlamakla birlikte sınırdaki glokomu olan ve yaşlı olan hastalarda uygulanamayacaktır.

Özet

Tarama ve tanı testlerinin etkinliğinin değerlendirilmesinde ölçümlerin çok çeşitli olması mümkündür. Duyarlılık ve özgüllük basit ve anlaşılabilir en kolay olanlarıdır ancak hedef toplumda hastalığın prevalansını hesaba katmamaları bunların dezavantajlarıdır. Bu durumda PPV ve NPV daha yararlıdır. Devamlı değişken sonuçları olan testlerde ROC eğrileri özgüllük ve duyarlılık arasındaki ilişkiyi daha anlaşılabilir hale getirebilirler. Bunlar aynı zamanda tanı testlerini başka tanı testleri ile karşılaştırmada kullanılabilir. Bir hastalığın olabilirlik oranı ve bunun pretest olasılığı üzerine etkileri tarama ve tanı testlerinin uygulanacakları klinik parametrelerin içeriğinin değerlendirilmesinde önemli faydalar sağlar.

Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, et al. Comparison of the GDx VCC scanning laser polarimeter, HRT II confocal scanning laser ophthalmoscope, and Stratus OCT optical coherence tomograph for the detection of glaucoma *Arch Ophthalmol* 2004;122:827-837.

Riegelman RK. *Studying a Study and Testing a Test: How to Read the Medical Evidence*. 5th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

Tielsch JM, Witt, et al.'nın. Blindness and visual impairment in an American urban population: the Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol*. 1990;108:286.

Yararlar, Riskler, Olasılıklar ve Hastaların Beklenen Sonuçlarının Tartışılması

Hastalar için bilimsel çalışmaların sonuçlarının değerlendirilmesi bir hekim adına en önemli görevdir. Hekim kelimesinin Yunancası olan *physician* kelimesinin kökeni 'eğitmek'tir. Hekimler, ana sorumluluklarının, hastayı, hastalıkları, tedavileri, korunma yöntemleri ve hastalığın sonuçları ile ilgili eğitmek olduğunu her zaman hatırlamalıdır. Tüm bildiklerimizle bile, karmaşık bilimsel analizlerin oluşturduğu bulguların yorumlarının, hastalar adına yapılamaması hekimin önemli bir görevini başaramadığını gösterir.

Çoğu bilimsel çalışmanın sonucu ya yüzde olarak ifade edilir, ya da hastalığın durumundaki tam değişim ile ilgili bilgi verirler (YBMD'nın varlığı gibi) veya devamlı sonuçları (GİB gibi) bildiriler. Somut bulgular hastalarla açık sözlülükle paylaşılmalı ve tartışılmalıdır. Bununla birlikte odds oranını veya mutlak, nispi (rölatif) risk gibi kavramları tartışmak ise son derece zordur. Risk ev sahiplerinin sele karşı evlerini sigortalatmalarında ki gibi, olası sonuçların dağılımının içindeki kayıp olarak tanımlanabilir. Ancak klinik araştırmalarda risk tanımı bir olayın koşullu olasılığıdır ve genellikle karşıt olaylar için kullanılırlar. Bu durum özel bir an veya bazı etkilerle karşılaşma açısından, şahsın hastalık için 'risk altında' veya 'risk içinde' olması gibi hayati öneme sahip olabilir.

Gruplar için ayrı ayrı risklerin karşılaştırılması için 2 önemli özet vardır. *Atfedilen risk* grupların hesaplanan riskleri arasındaki mutlak farktır. Nispi risk iki risk ölçümlerinin oranıdır. Atfedilen risk ölçümün birimine bağlıdır bununla beraber nispi riskin ise birimi yoktur. Çünkü bu iki risk ölçümünün oranıdır. Oküler Hipertansiyon Tedavi Çalışmasında (OHTÇ:Ocular Hypertension Treatment Trail; OHTT) glokom gelişimi açısından, tedavi edilenler ile edilmeyenler karşılaştırıldığında mutlak atfedilen risk 5 yıl için %5 (%4,5-

%9,5) olarak bulunmuştur. Tedavi edilmemenin nispi riski, tedavi edilme ile karşılaştırıldığında %211 (9,5/4,5) bulunmuştur.

Bu iki özet, verilerle tutarlılık göstermektedir fakat, tedavi edilen ve edilmeyen bu iki grubun tahmini riskinin yorumu oldukça büyük farklılıklar gösterebilir. Sayısal olarak ele alındığında oküler hipertansiyonu olup tedavi edilmeyen birinde glokom oluşma riskindeki artışın %5 olması küçük görünebileceği gibi, oküler hipertansiyonu olup tedavi almayan birinde glokom gelişmesi riskindeki %211'lik artış da oldukça büyük görünebilmektedir. Yorumlamaya yardımcı olabilecek anahtar bir bilgi ise '*sonucun temel olasılığı*'dır Günlük hayatta insanlar kazaya bağlı ölümlerinin nispi risklerini katlayarak, uçağa binmeye hevesli olabilirler çünkü ters sonucun temel olasılığı oldukça düşüktür. Eğer uçulan her bir milyon mildeki atfedilen riski %5 olan iki havayolu şirketi arasında seçim yapma şansı olduğunda bu oran pek de küçük gibi gelmeyecektir. Bu yüzden hastalara temel olasılık veya beklenen sonuçların verilmesi hastaların bunları kullanarak daha kolay yorum yapabilmelerini sağlamaktadır. Bu, özellikle, risk oranının %100'den daha düşük olduğu durumlarda daha doğrudur ve yanlışlıkla atfedilen risk olarak yorumlanabilir. Örnek olarak, %10 ile %13 arasında olan bir ters sonuç oranının farkı nispi riski de içine alarak yaklaşık %30 gibi tanımlanabilir fakat bunlar temel olasılıkla aynı şeyler değildir. Bu %30 kelimesi %10 ile %40 arasındaki bir karşılaştırma gibi gelse de aslında değildir.

Gözlemsel çalışmalarda araştırmacılar sonuçlarını odds oranı olarak sunabilirler. *Odds* (farklılık) *oranında* maruziyeti olup hastalığı olanın (vaka) odds'u (farklı olma) ile maruziyeti olup (sigara içme gibi) hastalığı olmayanın (kontrol) odds'u karşılaştırılır. Hastalık nadir görülen bir hastalık ise odds oranı bu maruziyetin nispi riskine yaklaşır. Çünkü karşılaştırılan bu iki durumunda paydası, hastalığın nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle 1'e yakındır. Örneğin, nispi olarak nadir görülen geç YBMD'nın olası riskleri üzerine yapılan meta analizlerde sigara içimi için odds oranı 2,35'dir. Bu değer, sigara içmeyenler ile sigara içenler karşılaştırıldığında geç YBMD gelişme riskinin %235 olarak yorumlanabilir.

Bir *risk faktörü* hastaların gönüllü veya gönülsüz olarak karşılaştıkları faktördür ve hastalığa göre olasılığı artar veya azalır. Bu yüzden risk faktörü hastalığın vuku buluşunu etkiler. Özel faktörlere maruz kalmak klinik olarak anlamlı olabilir veya olmayabilir. Örneğin, emniyet kemeri takmak YBMD açısından klinik olarak anlamlı değilken sigara içmek anlamlı olabilir. Risk faktörlerinin bir alt kümesi hastalığın temelinden etkili olan '*nedensel risk faktörleri*'dir. Çünkü gözlemsel çalışmalarda nedensel risk faktörleri ile nedensel olmayan risk faktörlerini ayırt etmek zordur, araştırmacılar sıklıkla tümevarım yoluyla yönelimli nedensel ölçütleri, risk faktörlerinin, nedensel mi yoksa nedensel olmayan risk faktörleri mi olduğunu anlamak için kullanırlar. The Surgeon General'in 1964' teki raporunda sigara ve sağlık ile gözlemsel verilerdeki nedensel ilişkilerin tanımlayıcı ölçütlerle birlikte yorumlanması bir çığır açmıştır.

Klinik denemeler ve gözlemsel çalışmalardan elde edilen araştırma bulgularının yorumlanması sırasında her bir hastanın bulgularının genellenebilirliği göz önünde bulundurulmalıdır. Buradan çıkan sorular, çalışmaya alınma ölçütleri hastaya uygulanacak olan faktörleri içeriyor mu? Ya da bulgular hastada sonuca ulaşmayı sağlıyor mu? Anlaşılması zorunlu olan bir kavram da *bireysel etki* ve *ortalama etki* arasındaki ayırımdır. Örnek olarak, OHTÇ'daki araştırmacılar, GİB'ndaki 1 mm Hg'lık artışın glokom gelişme riskindeki yaklaşık %10'luk artışla ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Bu tüm oküler hipertansif hastalarda GİB'i 1 mm Hg düşürmenin glokom riskini %10 azaltacağı anlamına mı

ya da bu bazı hastaların risk düşüşlerinin %10'dan daha fazla veya daha az mı olacağı anlamına gelir? Doğru cevap *ortalama etki*'nin bireysel hastalara değil tüm oküler hipertansiyon hastalarına ait bir ifade olduğudur. Bu kavramın toplum tabanlı olduğunu ve düşük kolesterol seviyelerinin sağlık açısından avantajlarına benzediğini anlamak önemlidir. Tıpta, bir çalışmadaki tedaviden bulunan ortalama etkinin bir geçmişi vardır ve hastalığı olan veya çalışmaya dahil edilenlere tedavinin yarar sağlaması umularak uygulanır. Böylelikle genelde oküler hipertansiyonu olan hastalarda GİB'nın düşürülmesi amacı yararlıdır ancak elde edilen fayda hastadan hastaya değişmektedir.

Literatürdeki neden sonuç ilişkileri, çalışmaya alınan popülasyon ile alt gruplardaki bireysel etkilerin aynı olduğu varsayımı yapılmadığı sürece, bireysel etkilerle ilgili sonuç çıkarmanın mümkün olmadığını gösterir. Araştırmanın bir amacı, bireysel özellikleri bireysel etkilere mümkün olduğunca yaklaştıran bireysel etkilerle ilgili tahminleri düzeltmeye devam etmek olmalıdır. Hasta bakımının bir amacı tedavi kararı verilirken hasta ve hekimin ilgili riskler bakımından tam bir anlaşma içinde olması gerektiğidir.

Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:701-713

Rubin DB. Bayesian inference for causal effects: the role of randomization. *Ann. Statist.* 1978;6:34-58.

Smoking and Health: Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service. Washington, DC: US Dept of Health, Education, and Welfare, Public Health Service;1964. Public Health Service Publication No.1103.

Tomany SC, Wang JJ, Van Leeuwen R, et al. Risk factors for incident age-related macular degeneration: pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology*. 2004;111:1280-1287

Klinik Pratiğin Değerlendirilmesi ve Geliştirilmesi için İstatistiğin Uygulanması

Göz sağlığında artan kalite ve içerikteki değişimlerden haberdar olmak için sigortacıların, profesyonel kurumların, hekimlerin, hastanelerin ve hastaların ölçüm ve tarama sistemlerini anlamaları ve uygulamaları gerekmektedir. Donabedian'ın kalite organizasyonunun 3 ayrı elemanı olan yapı, süreç ve sonuç göz sağlığının izlenebilmesi için örgütlü bir çatı sağlar. *Yapı* sağlık hizmeti sisteminin nasıl dizayn edildiğini, örneğin hastanın ilk olarak kimi göreceğini, çeşitli tanı testleri uygulanırken hangi yollara başvurulacağını ve bakım masraflarının finansal anlaşmalarının nasıl olacağını gösterir. *Süreç* bakımın içeriğidir ve sağlık hizmetini sunanın neler yapıp yapmayacağını gösterir. Süreç kalitesinin prensibi olan 'doğru şeyi doğru zamanda yapma'ya, yapı 'doğru kişi tarafından doğru yerde' prensibini ekler. *Sonuç* sağlık hizmetinin sonucudur veya bu prensibin '... bu yüzden doğru sonuç oluşur' şeklinde tamamlanmasıdır.

Çeşitli önemli istatistiksel prensipler ve teknikler sağlık hizmetinin zenginleştirilmesini sağlamak ve kullanmak için uygulanır. Başlangıçta sistem planlanırken konuların geçerlilikleri, güvenilirlik ve toplumun önyargıları mutlaka göz önünde tutulmalıdır. Eğer sistem tüm olayları değerlendirmek için dizayn edilmediyse, sistem uygulamaya konul-

duktan sonra kaygıların, yanıtsız veya kayıp verilerin örneklemelerinin tarif edilmesi gerekecektir. Özellikle farklı sağlayıcıların karşılaştırılmasının sonuçlarının analizleri, istatistiksel ve klinik farklılık, karmaşıklıklar ve ayarlamalar, uygun karşılaştırmanın yapılması, analizler kullanılırken tanımlanmış sonuçların gözlemlenen değişkenliklerinin kapsamı, önemli sorular doğurabilir. Sistemi geliştirmek için gerekli olan son bölüm, devamlı geri besleme sürecini kolaylaştıracak bunun sayesinde de performansın takibi ve geliştirilmesini sağlayacak olan veri sunum yöntemleridir. Karşılaştırmalarla ilişkili bölümler zaman içinde anlaşılması için önemli hale gelirler.

Değerlendirme Sisteminin Tasarlanmasının Bölümleri

Kullanışlı bir sistemin ilk gereksinimi kaliteyi ve değerlendirilecek özellikleri yansıtan önerilmiş göstergelerdir. Bu *geçerlilik* olarak tanımlanır. Oftalmologların sıklıkla karşılaştıkları sorulardan biri hastanın göz muayenesi esnasında gözünün büyütülüp büyütülmediğidir ki, bakımın kalitesinin ölçülmesinde diyabetik bir hastanın yılda en az bir iki kez retinal muayenesinin yapılması çeşitli ulusal değerlendirmelerde kullanılır. Dilate muayenenin yapılıp yapılmadığını ne gösterebilir? Altın standart olarak da bilinen, tek ve en iyi yol tüm oftalmolojik muayenenin videoya kaydedilmesidir ki bu sayede değerlendiren kişi büyütücü damlaların damlatılmasından sonra indirekt oftalmoskop ile veya aynalı kontakt lens ile dilate muayenenin gerçekten yapıldığı not edebilir. Uygulama kılavuzlarına göre bir alternatif altın standart ise periferi de içeren retina fotoğraflarının elde edilmesidir. Şunlar da ayrıca dilate muayenenin yapıldığı sonucuna çıkartabilir: (1) dilatasyon yapan damlaların göze damlatıldığını gösteren belge; (2) 'normal' veya 'anormal' olarak kaydedilmiş, periferik dilate muayene yapıldığını gösteren ve 'perifer' veya 'P' harfi ile gösterilen şema gösterimlerinin varlığı; (3) perifer ve periferik bulguların kaydedildiği retina diyagramı veya çizimi. Tüm bunların yer aldığı, geçerli ölçümlerin yapıldığı bir şemanın varlığı dilate göz muayenesinin yapıldığını gösterirken bunların olmaması bu muayenenin yapılmadığını gösterir. Bir altın standart için vekillerin kullanılmasına *yapısal geçerlilik* denilir.

Bahsedilmesi gereken bir diğer geçerli ölçüm ise, altta yatan belge veya değerlendirilen servisin değiştirilmeden, farklı koşullarda tekrarlandığında aynı cevabı vermesi olan *güvenilirlik*'tir. Koşullar ne kadar değiştirilmeli? İlk olarak bir klinisyen bir tıbbi şemayı gözden geçirebilir, dikkati dağılmış ve yorgun olabilir. Test veya gözden geçirme aynı klinisyen tarafından farklı bir zamanda tekrar edildiğinde analiz aynı sonuçları verir mi? Tekrarlandığında hataları en aza indirmek için tasarlanmış değerlendirmelerin iyi test-tekrar-test güvenilirliği ve tekrarlanabilirliği olduğundan bahsedilebilir. İkinci veya üçüncü tekrarda aynı araç ve gereçler kullanılarak aynı sonuçlar elde edilebilecek mi? İkinci olarak, eğer bir kişi aynı konuda bir kaç ölçüm sonucunda aynı sonuçları elde ediyorsa, iyi derecede bir *intrarater* (gözlemciler arası) güvenilirliğinden söz edilebilir. Üçüncü olarak, (verileri elde edip analizlerini gerçekleştiren eğitim ve destek sistemleri gibi) ölçümler, pek çok farklı insanın uygulayarak aynı sonuçlara ulaşabileceği şekilde tasarlanmalıdır. Bu özelliğe sahip ölçümlerin iyi bir *interrater* güvenilirliğine sahip olduklarından bahsedilebilir.

“İyi” bir uyum seviyesi olup olmadığının belirlenmesi için iki genel istatistiki teknik kullanılmaktadır. Bunlardan birincisi iki farklı test arasındaki benzer yanıtların sayısının tespiti ve sonra da bu sayının değerlendirmesi, gerçekleştirilen toplam öge sayısına bölünerek bir “yüzde uyuma” ulaşılmasıdır. İkinci bir yöntem ise, 2 ya da daha fazla kişi ya da unsur arasındaki uyumu ölçen ve bazen gözlemcilerin sadece şansa bağlı olarak uyum sergiledikleri κ (*kappa*) *istatistiğidir*. 0.70 üzeri Kappaların iyi bir uyum sergiledikleri kabul edilirken; 0.50 ya da üzeri orta seviyede uyumlu; 0.30 altı olanlar ise uyumsuz olarak değerlendirilmektedir.

Geçerli ve güvenilir bir ölçüm belirledikten sonra, *popülasyon* yani özgün olarak ölçümün tatbik edileceği popülasyon üzerinde durulmalıdır. Öncelikle, *inkluzyon* ve *eksklüzyon* ölçütleri (kimler ölçüm uygulanacak popülasyona dahil edilecek ve kimler hariç tutulacak) dikkatle tanımlanmalıdır. Örneğin, oftalmologların verdiği sağlık hizmetlerinin kalitesi üzerine bir çalışma, retina uzmanlarını hariç tutup, yalnızca, hastalarını en az %50 oranında gören genel oftalmologların dahil edilmesi şeklinde yürütülebilir.

İkinci olarak, ilgili popülasyonun, anlamlı farklılıkların bulunabilmesi için yeterli olgu frekansına sahip olup olmadığının tespit edilmesi gerekir. Belki de olgular çok nadir (“zemin etkisi”) ya da çok sık (“tavan etkisi”) meydana geldiklerinden bu tarz bir ölçüm sistemini uygulamanın pek bir yararı olmayacaktır. Genelde, bu gibi hususlar, en azından bir pilot analiz gerçekleştirilmeden açıklığa kavuşmaz; ancak çoğunlukla sistem tasarlanırken bu hususlara gereken önem verilmemektedir. Bununla beraber, nadir olgular (endoftalmi ya da üçüncü sinir palsisi görülen hastalardan düzgün sonuçlar alınması vs..) da, hi, sık rastlananlar olgular (cerrahiden sağ çıkanlar ya da postoperatif olarak görme yetisini kontrol ettirenler vs..) gibi, klinik açıdan anlamlı olabilir. Dolayısıyla her iki tipte, bu açıdan ölçülmelidir. Bu tarz kararlar, istatistik ve klinik olarak anlamlı farklılıklar bulunması için gereken gözlem sayısı (örnek sayısı) hakkında bilgi sahibi olunarak verilmelidir.

Üçüncü olarak, ölçümler, ilgili popülasyonda kolayca uygulanabilmelidir (geçerlilik ve güvenilirlikleri yanında). Fazla ek çalışma gerektirmeyen sistemler, takip pratiği açısından daha makbuldür. Dolayısıyla, fatura dosyaları, çeşitli özgün kalite süreçleri hakkında bize bilgi verebilir (glokomlu hastaların düzenli görme alanı testlerinin performansı ya da intraoküler cerrahi sonrası suprakoroidal kanama sonuçları gibi).

Bir Takip Sisteminin Uygulamaya Konulması

İdeal bir takip sistemi, hekimin ilgili tüm hastaları takip edebilmesini sağlayabilir. Bu takdirde, istatistiki analizler maksimum yeterlilikte gerçekleştirilirken, nadir ya da sık görülmeyen olguların da daha güvenilir olarak hesaplanmasına imkan sağlar. Ayrıca, %100 analiz sayesinde eksik hastalara bağlı istatistiki önyargılar en aza indirgenmiş olur. İdari veriler açısından, verilerin erişilebilir elektronik formatlarda mevcut olması, %100 incelemeyi olanaklı kılar. Örneğin, intraoküler cerrahi (özel CPT kodları olarak tanımlanmıştır) geçirmiş olan her hasta belli bir dönem içinde tanımlanabilirken, bunun ardından 30 ya da 90 gün içinde gerçekleştirilen cerrahiler (yine CPT kodlarına göre), ve retina dekolmanını ya da endoftalmi gibi özgün komplikasyon tespitleri de (ICD kodlarına göre) izlenebilir.

Bunun aksine, her glokom hastası için bir hedef basınç aralığı belirlenip belirlenmediği gibi sürecin kalitesi hakkındaki sorular, %100 incelemeye alınmaz çünkü bu tip veriler (hedef basınç aralığı) mevcut idari veribankalarında tutulmaz (kayıt ve fatura bilgileri tutulur). Ayrıca, eğitilmiş bir araştırmacı, bu gibi bilgileri hasta dosyalarından çıkartabilir. Ekstra olarak faturalanan gonyoskopi gibi diğer süreçsel kalite ölçümleri, fatura bilgilerinin bulunduğu veribankalarının analiz edilmesiyle tanımlanabilir.

Dolayısıyla, kalite göstergesi olabilen pek çok yapı, süreç, ve sonuçlar elektronik veribankalarında tutulmadığından, sadece sınırlı sayıda hasta üzerine araştırma yaparken kullanılmaları mümkün olur. Hasta kayıtlarının elektronik olarak tutulması gittikçe yaygınlaştığından, bu tarz araştırmalar daha kolay sürdürülebilecektir çünkü özgün süreçler de bu sayede erişilebilir hale gelecektir.

Buradan hareketle, belli bir küçük popülasyonun araştırılması, daha geniş bir hasta havuzundan örnekler alınmasını gerektirir. Öncelikle, ilgilenilen hasta topluluğu net olarak belirlenmeli ve açık dahil etme ve hariç tutma ölçütleri ortaya konmalıdır. İkinci olarak, uygun hastaların bir listesi (mümkün olduğu kadar eksiksiz bir şekilde) hazırlanmalıdır. Üçüncü adımda ideal olan, örneklerin çalışmayla ilgili olmayan kişilerce randomize olarak seçilmesidir. Araştırma için dosyaları sağlık hizmetini veren kişilerin sağlaması uygun olmayacaktır çünkü onlar muhtemelen en eksiksiz dosyaları seçeceklerdir. Son 20 ya da bu civardaki ardışık sıralı hastanın seçilmesi de bir çözüm olmayacaktır çünkü seçilmiş olan grup, ilgili süre boyunca sağlık hizmeti alanları tam olarak yansıtmayacaktır (klinik bazı zamanlar aşırı kalabalık olabilir ve bundan dolayı muayene evrelerinin bazı önemli kısımları o dönemlerde atlanmış olabilir).

Örnekler seçildikten sonra, kayıtlar tekrar incelenir. Bu incelemede uygulanması gereken standartlar nelerdir? Hangi ölçütlere dikkat edilmelidir? Bulgular açıkça göstermektedir ki evet/hayır ile sınırlı net ölçütlerin varlığı, yoruma açık daha belirsiz karakterdeki ölçütlere kıyasla (araştırmacının kalitenin genelde iyi ya da kötü olduğuna dair yargısı), bilhassa interrater güvenilirlik açısından, daha güvenilir niteliktedir. Oftalmoloji açısından, *American Academy of Ophthalmology* (AAO) kurumu, *Preferred Practice Patterns* (Tavsiye Edilen Pratik Yöntemler) ve *Referanslar* yayınlamış olup, bu kaynakların ikisi de net ölçütler olarak kullanılabilir. Benzer şekilde, *American Board of Ophthalmology* (ABO) kurumu da *Office Record Review Module* olarak tanımlanan bir ölçütler dizisine sahiptir. Bu ölçütlere, ilgili WEB sitelerinden ulaşabilirsiniz (<http://www.aao.org/aao/education/library/benchmarks> ve <http://www.abop.org/recert/recertorl.html>).

Bir çok araştırmada, hasta dosyaları mevcut olmayabilir, ya da veri ve vizitler açısından eksik olabilirler. Bulunamayan hasta dosyalarının bulunması için çaba sarf edilmelidir. Eğer bu gayretler bir sonuç vermezse, bulunamayan hasta dosyaları kayıt edilmeli ve randomizasyondan bunlar yerine başka dosyalar seçilerek araştırmaya dahil edilmelidir. Eğer bulunamayan hasta dosya sayısı spesifik bir miktarı geçerse, bu takdirde araştırmanın istatistiki önyargı (bias) içermesi riski ortaya çıkabilir. Muayeneleri eksik olan hasta dosyaları için, mevcut muayenelerim karşılayabileceği özgün araştırma ölçütleri olabilir. Her vizitin kontrolünü gerektiren araştırma ölçütlerinin var olması durumunda; (1) hasta çalışma dışı bırakılabilir, (2) sadece eksik muayeneleri içeren kısımların haricinde tutulabilir, (3) eldeki veriler aracılığıyla kayıp veriler istatistiki olarak modellenilebilir, (4) ya da eksik vizitler ölçütlerle uyumlu ya da uyumsuz olarak değerlendirilebilir (genelde bu so-

nuncu tercih edilir). Burada mühim olan adımlar, nelerin yapılacağına karar verilmesi ve bu kararların ilgili süre boyunca süreklilik arz edecek şekilde uygulanmasıdır (ayrıca kararlar, veri ve sonuçlar ile birlikte rapor edilmelidir). Son olarak, belli bir vizit hakkındaki verileri eksik olan hastalar araştırma ölçütlerine uygun değil şeklinde değerlendirilir bu durum aslında, bir olgunun hasta dosyasında belirtilip belirtilmediğine karar vermek anlamını taşır.

Üzerinde durulan hususlardan birisi de incelenecek hasta dosyalarının sayısıdır. İhtiyaç duyulan örnek büyüklüğü, altta yatan performans oranı ile amaçlanan farklılık miktarına göre değişir. Genelde, her iki uç ihtimalde de (aşırı nadir ya da aşırı sık rastlanan), daha büyük sayıda örnek gerektirir. Araştırmacı ne kadar küçük bir farklılık miktarını istatistiki olarak anlamlı kabul etmek isterse, o kadar çok sayıda örneğe ihtiyaç duyar. Sağlık hizmetinin kalitesinin ölçülmesi için takip sistemi kurulması sürecinde önem arz eden öğelerden birisi de, örnek miktarının belirlenmesi için güç hesaplamalarının gerçekleştirilmesidir.

Bir başka konu ise, ölçümün hangi yoldan uygulanacağıdır çünkü bu yol ya da yöntem, sonuçlar üzerinde önemli etkilere sahip olabilir. Mesela, diabet hastalarındaki dilate göz muayenesi, kalite göstergesi olarak ele alınabilir. McGlynn ve ark. (2004), hasta dosyalarını baz alan bir inceleme yönteminin kullanılmasıyla (daha önce belirtildiği üzere), diabet hastalarında sadece %19'luk bir yıllık dilate göz muayene oranı elde edilebildiğini bildirdi. Ancak fatura bilgileri kullanıldığında, bilhassa dilasyonun sağlandığını içerecek ölçüde faturalama sistemine sahip bir oftalmoloğa göz muayenesine gitmiş olan kişilerde, bu oran neredeyse %50'ye çıktı. Şurası açıkça görülmektedir ki, verileri kullanan ölçümün geçerliliği üzerine ciddi sorunlar mevcuttur.

Kullanılan yöntem ne olursa olsun, sistematik hatalar ortaya çıkabilir. Öncelikle, ya gözlemci ya da verileri kaynağından aktaran kişi tarafından veriler yanlış kaydedilmiş olabilir. İdari veri bankalarıyla alakalı hatalar arasında kodlama sorunları, veri giriş problemleri, ve hatalı tanımlar sayılabilir. Yukarda sayılanlara ek olarak, hasta dosyalarının incelemeğinde, verileri aktaran kişi ya da bu aktarılmış verileri sonradan kalite skorlarının hesaplanmasında kullanan kişilerin hatalı yaklaşımlarına da rastlanabilir. Bu gibi hatalar (1) tüm personelin direkt olarak eğitilmesi, (2) beklenen aralığın dışında değerler sergileyen olguların yeniden kontrol edilmesi, (3) ve tüm olguların %5-10'unun iki kere kontrol edilmesiyle en aza indirilebilir.

Sonuçların Analiz Edilmesi

Sonuçlar bir kere bir araya getirildikten sonra, uygun şekilde anlaşılmalı ve kullanılmalıdır. Beklenen performanstan ciddi sapmalar göstermek üzere tasarlanmış projeler için, herhangi bir farklılığın anlamlı olup olmadığını ortaya koyan uygun istatistiki testlerin geliştirilmesi hayati önem taşır. Pek çok ölçüm için, ortalama performans karşılaştırmaları tatmin edicidir. Ancak, diğerleri için performansın kıyaslanmasının en önemli yolu, sağlık hizmetlerinin belirli eşiklere ulaştığı kişilerin kullanılmasıdır. Örneğin araştırmacılar en az %90 kalite skoruna sahip hastaların yüzdesini öğrenmek isteyebilirler. Bir kez bu ölçümü elde ettikten sonra, bunu diğer sağlık hizmeti sunan kurumlarla kıyaslayabilirler.

Farklılıklar istatistiki olarak anlamlı bulunsa da, klinik olarak anlamlı olmayabilirler. Örnek sayısı arttıkça, istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunması olasılığı da artar. Örne-

ğin, bir sağlık hizmeti vericisi optik siniri %78 oranında kayıtlara geçirirken, diğeri %81 oranında geçirebilir. Yeterli ölçüde büyük bir örnek sayısıyla, bu farklılık istatistiki olarak anlamlı olabilir. Ancak, pek çokları bunun klinik olarak anlamlı olduğunu belirtmek zorunda hissederken, bazıları bunun doktorlar arasındaki teknik açıdan yüksek kalite farkından kaynaklandığını iddia edebilecektir. Aslında, klinik olarak anlamlı farklılıkların değerlendirilmesi, bilhassa örnek sayısının hesaplanmasında son derece faydalıdır.

Belli bir bulgunun ortaya çıkmasına yol açmış, sağlık hizmeti sunan kişinin kontrolünün dışında faktörler de olabilir. Dolayısıyla, araştırmacılar klinik olarak anlamlı bir farklılık bulsa da, diğer faktörleri de değerlendirmeye almak zorundadırlar. Dilate bir muayene için anamnez alınması gibi sürece dair adımlardaki teknik performans açısından, muhtemel karıştırıcı etkenler, hastanın bu işlemi reddetmesi, uygulayacak durumda olmaması, ya da ekstra testleri karşılayacak ekonomik gücünün olmaması olabilir. Kronik hastalıkların sonuçları açısından, karıştırıcı ve diğer faktörlerin ağırlığı, genelde sağlık hizmeti sunan kişinin doğru hareketi sergileyerek sonuçlara etki etme yeteneğine karşı, bilhassa uzun dönemde, galip gelebilir. Örneğin, 20 yıl süresince glokom kaynaklı körlük oranı, fizyolojik şiddet (muayene esnasındaki) ile havuzdaki hastalarda ilerleme olması riskine bağlıdır. Bu şiddet “case-mix”i (olgu karışması) üzerine şüphelerin ötesinde dahi, pek çok sonuca etki eden faktör mevcut olabilir; hastaların normal bakım sürecine geri dönebilme yeteneği, tavsiye edilen tedavileri düzenli kullanma seviyeleri, ve sosyoekonomik ve kültürel durumlarının etkileri gibi. Dolayısıyla, sağlık hizmeti sunan kişinin optik sinir muayenesi gibi muayene adımlarını kullanıp kullanmadığının ölçülmesi uygun olabilirken, 20 yıllık süreç boyunca körlük oranlarının hesaplanması uygun olmayabilir.

Diğer bir deyişle, case-mix ve diğer karıştırıcılar için ayarlamalar yapılsa dahi, uygun kıyaslamaların yapılması için özen gösterilmesi gerekir. Sorulması gereken esas soru, sorulanan gösterge açısından sağlık hizmetini sunan kişinin sorumlu kabul edilip edilmemesi gerektiğidir. Ölçüt tamamen ya da büyük oranda sağlık hizmeti sunan kişinin kontrolü dışındaki bir faktörün etkisi altındaysa, bu kişinin sorumlu kabul edilmesi doğru olmaz. Ancak eğer bu kişiler sorumlu tutuluyorsa, esas suçlandıkları nokta hastalarının ve hasta yakınlarının davranışları olacaktır. Bu şartlar altında, pek çok sağlık hizmeti sunan kişi, dar gelirli ya da kaynakları kısıtlı kişileri hasta olarak kabul etmeyebilecek, ve sadece sorumluluk alabilecek sosyoekonomik yönden güçlü kişilere yönelebileceklerdir. Örneğin, kaynakları kısıtlı bir semtte hizmet veren kaliteli bir hekim, kaynakları zengin semtte hizmet veren daha az kaliteli bir hekime göre daha başarılı sayılabilecektir. Dolayısıyla bu durumun düzeltilmesi için bazı kıyaslamalar ve ayarlamalara ihtiyaç vardır.

İstatistik kıyaslar yaparak ve karıştırıcı faktörleri değerlendirmeye alarak, araştırmacılar, analizlerin sonuçlarını anlamalarına yardım edecek belli bir dizi faktörü tespit etmiş olurlar. Burada kilit adım, ki genelde atlanır, bu göstergelerin genel anlamda sağlık hizmetinin kalitesi açısından ne kadar önemli olduklarıdır (AAO *Preferred Practice Patterns*, her süreç göstergesini “tedavi planının önemi açısından derecelendirir). Eğer atılacak bir adım genel kalite açısından bir duruma işaret etmiyorsa ya da hastanın sağlığının zaman içinde nasıl gittiğine dair bilgi vermiyorsa, uygulanmaması pek bir sorun teşkil etmeyecek demektir.

Kilit analizinin gerçekleştirilmesi için sıkça faydalanan bir teknik, ilgili bağımlı değişkenin *varyansının* ne kadarının, analizin tüm bağımsız değişkenleri tarafından desteklendiğidir. Bu duruma genelde analizde yer verilen değişkenler tarafından “açıklanan” varyans yüzdesi de denir. Açıklanan değişkenlik oranı yüksekse, analizde özgün ölçütlere daha fazla dikkat etmemizin önemli olacağı anlaşılırken, açıklanan değişkenlik oranı düşükse, ölçütlere daha az ağırlık verilebilir. İstatistiki bir perspektiften bakacak olursak, kısa yoldan açıklanan varyansı ifade etmenin yöntemi, analizdeki R^2 değişkenlerinin değerlendirilmesidir. Esas soru, istatistiki (ve klinik) olarak anlamlı değişkenlerin, ne oranda ilgili bağımlı değişkeni açıklayabildiğidir?

Uygulamaların Sürekli Geliştirilmesi Amacıyla Tatbik Edilen

Veri Sunumu Yöntemleri

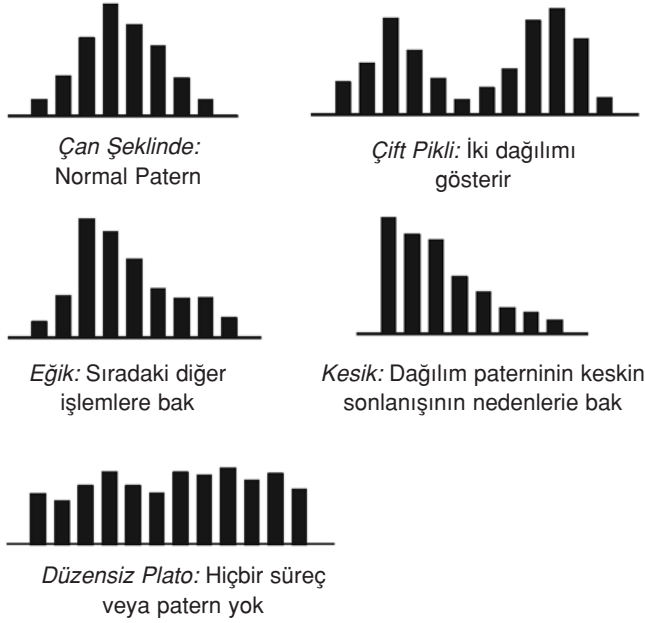
Sistemin temeli tasarlandığında, kurulduğunda, ve analiz edildiğinde; kalite takibi ve geliştirme sistemi hizmetleri, sadece analizlerin sonuçları dağıtıldığında ve işlem ile süreçlerin geliştirilmesi için kullanıldığında daha iyi hale getirebilir. Sonuçların sadece ölçülmesi ve geri-bildirim tabi tutulmasının, performans göstergelerine göre hizmetler üzerindeki iyileştirici etkisinin %3-6 arası olduğu gösterilmiştir. Süreklilik arz eden bir kalite geliştirimi sürecini meydana getiren sistemler, anlamlı ölçüde yüksek performans kazançlarını gösterebilecek kapasitededir. Sürekli kalite geliştirimi (CQI) ve toplam kalite yönetiminin (TQM) yöntemlerinin tartışılması bu bölümün kapsamı dışında olmasına karşın, veri analizi ve sunumu için daha yaygın kullanımı olan bazı faydalı yöntemler mevcuttur.

İlk olarak, verilerin niteliğinin anlaşılabilmesi açısından, bir frekans dağılım ya da *histogram* grafiğinde gösterilmeleri (Şekil 16-7) ya da 2 ya da daha fazla değişkene göre dağılım için bir *saçılım diyagramı* (Şekil 16-8) kullanılması büyük önem taşır. Bu grafikte veriler çan-eğrisi şeklinde bir grafik oluşturarak “normal dağılım” mı sergiliyorlar yoksa asimetrik bir eğri mi çiziyorlar? Bu sorunun cevabı, seçilecek istatistiki yöntem ve analizler açısından büyük önem taşır, ve ayrıca etkili olası faktörlere dair ciddi bilgiler verebilir. Ya da, verilerde 2 farklı altgrup tespit edilerek, altgrupların tanımlanması gibi ilave işlemlerin gerçekleştirilmesine yol açabilir. Örneğin, belli bir hastalık alanı açısından, yalnız başına çalışan bir hekimin vereceği sağlık hizmeti ile, geniş ve tek bir uzmanlık alanında çalışan grupların hizmeti genelde ciddi farklılıklar sergiler.

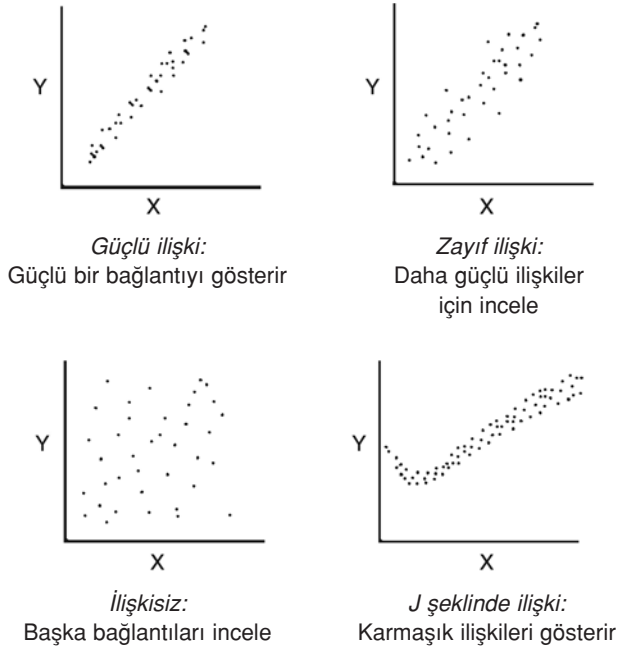
İkinci olarak, bir *pareto grafiğinin* (Şekil 16-9) kullanılması, ilgili kilit faktörlerin kümülatif dağılımına ışık tutar. Bu grafikte histogram ile kümülatif frekans çizgisi bir arada olduğundan, ilgili değişkenin değer aralığında performans değerlendirmesi yapmak mümkün olur.

Üçüncü olarak, bilhassa nadir rastlananlar olmak üzere, olguların oranı, zamanla değişim sergileyebilir. Bu değişimler, daha önceki zaman dilimleri ve diğer kurumlar ile uygulamalarla karşılaştırıldığında, hem klinik hem de istatistiki açıdan anlamlı seviyede midir? *Run diyagramları* ya da *kontrol grafiklerinde* (Şekil 16-10), olgu sıklıklarının zamana göre dağılımı hem Standart Sapma (SS: standart deviation; SD) hem de seviye açısından belirtildiğinden, araştırmacılar bu konuda bazı yargılara varabilir: (1) sapma sergileyen bir veri noktası gerçekten anlamlı bir bulgu mudur yoksa randomize bir hata sonucu mu ortaya çıkmıştır (2) benzer kıyaslamalarla karşılaştırıldığında organizasyon nasıl bir yönde ilerlemektedir.

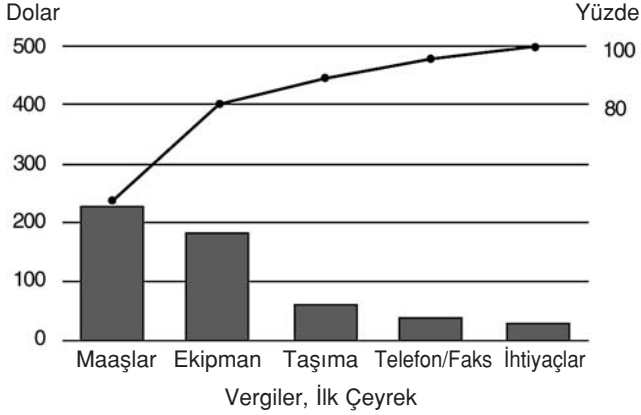
Bu veri analizlerinin amacı, ilgili faktördeki varyasyonların tanımlanmasıdır. Sistemin kurulumuna bağlı olarak ortaya çıkan ve mevcut operatif yapısının bir parçası olan bu faktörlere *olağan sebepler* denir. Bu alandaki performansı arttırmak için, sistemin yeniden tasarlanması ve mühendislik işlemlerine tabi tutulması gerekir.



Şekil 16-7 Histogram tipleri. (Quality Assurance Project'ten türetilmiştir. <http://qaproject.org/methods/rehistogram.html>.)



Şekil 16-8 Saçılım diyagramının yorumlanması. (Quality Assurance Project'ten türetilmiştir. <http://qaproject.org/methods/rescatter.html>.)



Şekil 16-9 Pareto grafiği. (Quality Assurance Project'ten türetilmiştir. <http://qaproject.org/methods/resparetochart.html>)

Örneğin, glokomda, hastalar ne kadar sıkı kontrol edilirse edilsin ve teknisyenler ne kadar iyi eğitilirse eğitilsin tespit edilemeyeceği bilinen bir “güvenilir olmayan” görme alanları oranı mevcut olabilir. Bunun aksine; özgün, tanımlanabilen bir faktöre bağlı olarak ortaya çıkabilen varyansların (genelde özgün bir sağlık hizmeti sağlayan kişi) “özel nedenleri” de olabilir. “Özel nedenlere” bağlı varyansın hızla tespiti, normal oranların dışındaki varyansın yine hızla düzeltilebilmesine olanak tanır. Ancak, hizmetin ve hastalara etkisinin iyileştirilmesine olanak tanıyan asıl faktörler, sistemin genelinin performansının geliştirilmesi ve “olağan nedenli” varyasyonun azaltılmasıdır. Bireysel olarak her hastaya verilen hizmetin iyileştirilmesi, sadece hizmeti sunanların tanımlanması ve rehabilitasyonlarına yardımcı olunmasıyla değil, “eğrinin değiştirilmesiyle” mümkün olabilir.

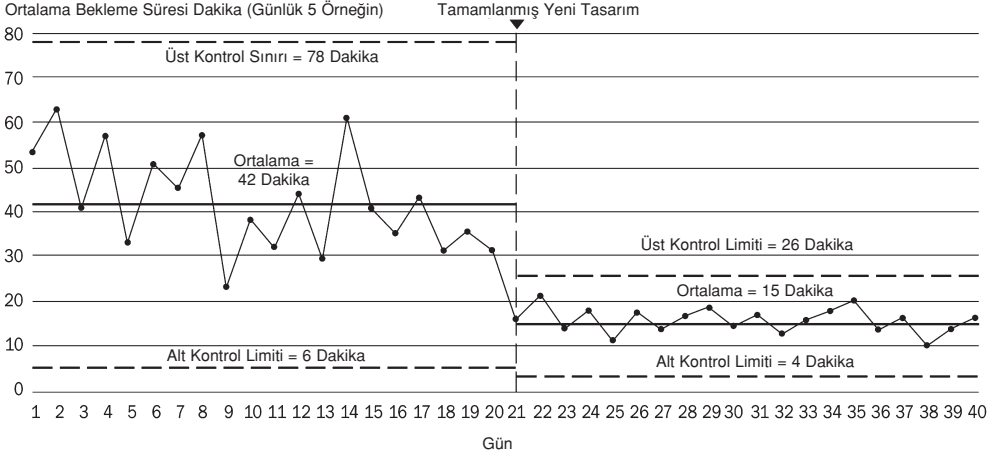
Sürekli Kalite İyileştiriminin Diğer Özellikleri

Sürekli kalite iyileştirimi araçlarının kullanılması aynı zamanda hizmet yapılanmaları ve süreçlerinin nasıl geliştirilebileceği konusunda ciddi ölçüde kafa yormayı da gerektirir. En önemli yollardan birisi, ilk analizlerden önce ve sonra tüm adımları içeren bir *liste* hazırlanması ve bundan hareketle hizmetlerle ilgili sisteme dair bir *akış grafiğinin* meydana getirilmesidir (Şekil 16-11). Özgün bir sonuç için sistemin bütününe bakarak (diabetli bir hastanın yıllık olarak göz kontrolünden geçmesinin sağlanması gibi), araştırmacılar, sürecin serileştirilmesine yönelik fırsatları görebilirler.

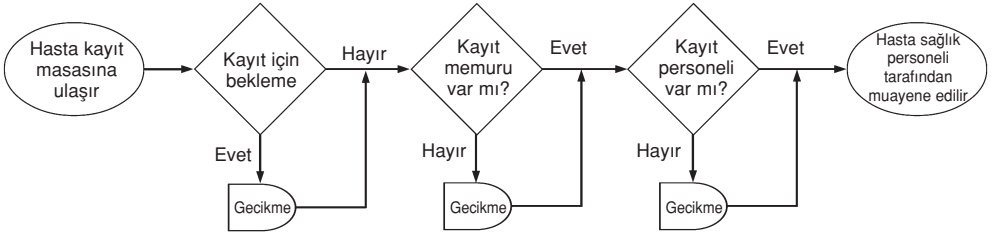
Kullanılabilecek ilave araçlardan birisi de *fishbone* (balık kılçığı) ya da *neden-sonuç* diyagramıdır (Şekil 16-12). Bu grafik sayesinde hizmetin her adımında önemli bir girdi olan personel gibi farklı faktörler üzerinde ayrıntılı bilgi edinilebilir. Tüm bu önemli adımların haritasının çıkarılması problemlerle nerede karşılaşılacağı ve hangi noktalarda iş akışının geliştirilebileceğine dair fikirler verebilir. Bu adımlarda yapılacak değişiklikler ölçülebilirken, sonuçlar da takip edilebilir. Hizmet kalitesinin iyileştirilmesini amaçlayanlar bu yolla sürekli karakterde bir geri-bildirim edinmiş olurlar.

Özet

Sağlık hizmetlerinde kalitenin yükseltilmesi yolunda adil ve anlamlı kalite kontrol yöntemlerinin tatbik edilmesi, önümüze kilit istatistiki kavramlar koymaktadır. Billhassa *kali-*



Şekil 16-10 Yeni tasarım öncesi ve sonrasında ortalama bekleme süresini gösteren kontrol şeması. (Quality Assurance Project'ten türetilmiştir. <http://qaproject.org/methods/resstattools2.html>.)



Şekil 16-11 Hasta kaydının akış şeması. (Quality Assurance Project'ten türetilmiştir. <http://qaproject.org/methods/resflowchart.html>.)



Şekil 16-12 Hastanede kullanılan Fishbone (balık kılıcı) diyagramı. (Quality Assurance Project'ten türetilmiştir. <http://qaproject.org/methods/resc&e.html>.)

te kavramı, devletin ve özel kurumların ödemelerinde ciddi bir ölçüt haline geldiğinden (performansa göre değişen ödeme esası), artık uygun bir kalite kontrol sisteminin yaratılması ve uygulanması şart olmuştur. Gerçektende, kalite kontrol ölçümleri aynı zamanda sigorta şirketlerinin düzenlediği panellere katılacak sağlık kurumlarını belirlemede dahi rol oynadığından, istatistiki açıdan doğru yaklaşımlara ev sahipliği yapan iyi bir planlama ve uygulama bütünlüğü barındıran sistemlere sahip olmak, son derece önemli bir hale gelmiştir. Dolayısıyla, istatistik sadece bilimsel literatürü anlamak ve hastalara daha iyi hizmet vermek için değil, aynı zamanda, oftalmologlar da dahil olmak üzere sağlık sektörü çalışanlarının durumlarını iyileştirmek için de kullanılmaktadır.

- Abrams LS, Scott IU, Spaeth GL, et al. Agreement among optometrists, ophthalmologists, and residents in evaluating the optic disc for glaucoma. *Ophthalmology*. 1994;101(10):1662-1667.
- Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine. *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century*. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
- Donabedian A. Evaluating the quality of medical care. *Milbank Mem Fund Q*. 1966;44(3): suppl:166-206.
- Ferguson TB Jr, Peterson ED, Coombs LP, et al. Use of continuous quality improvement to increase use of process measures in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(1):49-56.
- Fong DS, Sharza M, Chen W, et al. Vision loss among diabetics in a group model Health Maintenance Organization (HMO). *Am J Ophthalmol*. 2002;133(2):236-241.
- Fremont AM, Lee PP, Mangione CM, et al. Patterns of care for open-angle glaucoma in managed care. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(6):777-783.
- McGlynn EA, Asch SM, Adams J, et al. The quality of health care delivered to adults in the United States. *N Engl J Med*. 2003;348(26):2635-2645.
- Oliver JE, Hattenhauer MG, Herman D, et al. Blindness and glaucoma: a comparison of patients progressing to blindness from glaucoma with patients maintaining vision. *Am J Ophthalmol*. 2002;133(6):764-772.
- Schuster MA, McGlynn EA, Brook RH. How good is the quality of health care in the United States? *Milbank Q*. 1998;76(4):517-563.
- Sloan FA, Brown DS, Carlisle ES, et al. Monitoring visual status: why patients do or do not comply with practice guidelines. *Health Serv Res*. 2004;39(5): 1429-1448.

TKBK sorumluları bu bölümde aşağıdakilerden her birinin katkılarının olduğunu bilmenizi ister: Dr. Paul P. Lee, JD; Dr. Maureen Maguire ve Dr. Richard P. Mills, MPH.

Dr. Lee, Pfizer ve Allergan, Inc.'den finansal destek aldığını bildirir. Dr. Mills, Pfizer ve Allergan, Inc. ile yakın ilişkilerinin olduğunu bildirir.