



İÇ HASTALIKLARI

İLİÇİN – BİBEROĞLU – SÜLEYMANLAR – ÜNAL



GÜNEŞ TIP
KITABEVLERİ

CİLT 1

İÇ HASTALIKLARI



EDİTÖRLER

Prof. Dr. Gürler İLİÇİN

Prof. Dr. Kadir BİBEROĞLU

Prof. Dr. Gültekin SÜLEYMANLAR

Prof. Dr. Serhat ÜNAL

KISIM EDİTÖRLERİ

Prof. Dr. Dilek AKTAŞ

Prof. Dr. Nilgün ATAKAN

Doç. Dr. Gülen E. ATTİLA

Dr. Öğr. Üyesi Yusuf AYAZ

Prof. Dr. Mustafa Kemal BALCI

Prof. Dr. Nazmi BİLİR

Prof. Dr. Mustafa CANKURTARAN

Prof. Dr. Ahmet Muzaffer DEMİR

Prof. Dr. Ahmet DEMİRKAZIK

Uzm. Dr. Zeynep TOKER DİNCER

Prof. Dr. Rengin ERDAL

Prof. Dr. Bekir Faruk ERDEN

Prof. Dr. Çetin EROL

Dr. Öğr. Üyesi Mert EŞME

Prof. Dr. Çağatay GÜLER

Prof. Dr. Haldun GÜNDOĞDU

Prof. Dr. Levent Ertuğrul İNAN

Prof. Dr. Erdal IŞIK

Doç. Dr. Onur KESKİN

Prof. Dr. Gülay KINIKLI

Doç. Dr. Onur KIRKIZLAR

Prof. Dr. İ. Kıvılcım OĞUZÜLGEN

Prof. Dr. Şerife Gül ÖZ

Prof. Dr. Tuncay ÖZGÜNEN

Prof. Dr. Emire SEYAHİ

Prof. Dr. Bülent SİVRİ

Doç. Dr. Meliha Çağla SÖNMEZER

Prof. Dr. Abdullah TULİ

Prof. Dr. Ergin TURAN

Prof. Dr. Necmettin ÜNAL

Prof. Dr. İclal YÜCEL



GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

İç Hastalıkları

Copyright © 2024

Bu Kitabın her türlü yayın hakkı **Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.**'ne aittir.
Yazılı olarak izin alınmadan ve kaynak gösterilmeden kısmen veya tamamen kopya edilemez;
fotokopi, teksir, baskı ve diğer yollarla çoğaltılamaz.

Cilt 1 ISBN: 978-975-277-967-9

Cilt 2 ISBN: 978-975-277-969-3

Takım ISBN: 978-975-277-966-2

Yayıncı ve Genel Yayın Yönetmeni: Murat Yılmaz

Genel Yayın Yönetmeni Yardımcısı: Polat Yılmaz

Yayın Danışmanı ve Tıbbi Koordinatör: Dr. Ufuk Akçıl

Yayına Hazırlama: İhsan Ağın

Baskı: Ayrıntı Basım Yayın ve Matbaacılık Hiz. San. Tic. A.Ş.
Saray Mahallesi 126. Cadde No: 20 Kahramankazan / Ankara
Telefon: 0312 802 00 53-54
Sertifika No: 49599

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 şekli 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. Bölümlerin içerik ve bilimsel sorumluluğu yazarlarına aittir.

GENEL DAĞITIM

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA

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

İSTANBUL

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

KADIKÖY

Rasimpaşa Mah. İskele Sokak
No: 4 / A Kadıköy / İstanbul
Tel: (0216) 546 03 47

www.guneskitabevi.com
info@guneskitabevi.com



Yüzüncü Yıl Dördüncü Baskı Önsöz

İç Hastalıkları'nın 4. baskısına hoş geldiniz.

Demek ki ilk baskıdan bu yana 25 yıl geçmiş. İlk baskı bir kamyonet kağıttan oluşturulmuştu ve hataları vardı. İkinci baskıda düzen geldi. Üçüncü baskı örnek bir kitap vasfı kazandı. Dördüncü baskı ise elinizde benzersiz ve eşsiz!

Dördüncü baskıda yaklaşık 624 yazar ve 30 kısım editörü görev aldı.

"İç Hastalıkları"nın ve Güneş Tıp Kitabevleri'nin sahipleri Murat ve Polat Yılmaz kardeşler. Bu arkadaşlara teşekkür borçluyuz. Sayın İhsan Ağın'da teknik yardımlarda bulundu.

Yazarlar içinde ileride daha çaplı kitap oluşturacak arkadaşlar çıkacak. 624 yazar ve 30 kısım editörüne kadar borçlu olsak azdır... Kitabın benimle beraber 4 editörü var. Bu arkadaşlar da çok çalıştılar.

Yüzüncü yılda 4. baskıyı yaptık.

Türk toplumu için yüzüncü yıl mutlu olacak.

Kalın sağlıklı.

Prof. Dr. Gürler İLİÇİN

8 Ekim 2023

ANKARA

Üçüncü Baskıya Önsöz

İç Hastalıkları'nın üçüncü baskısı ile okuyucunun karşısına çıkıyoruz. Kitabın bundan önceki baskıları geniş bir kitleye ulaştı. Üçüncü baskı 35 tıp fakültesi, 19 devlet ve 10 özel hastaneden 445 yazarın katılımı ile oluşarak baştan aşağı yenilendi ve 2011'in literatür verileri ile desteklendi.

Kitabın yayımında emeği geçen editörler, bölüm editörleri ve yazarlara, indeksi hazırlayan Prof. Dr. Hulki Meltem SÖNMEZ'e ne kadar teşekkür etsek azdır. Bunların dışında Güneş Tıp Kitabevleri ilgililerinden başta Sn. Ali AKTAŞ, Sn. Murat YILMAZ, Sn. Polat YILMAZ olmak üzere Sn. Nuran KARACAN, Sn. Turgut YOZGATLI ve Ayrıntı Matbaası yetkililerine teşekkür ederiz.

Böyle hacimli bir kitapta kuşkusuz, istem dışı hatalarımız olmuştur. Bu konuda okuyucunun hoşgörüsüne güveniyoruz.

En iyi dileklerimizle saygılarımızı sunuyoruz.

Editörler Adına

Prof. Dr. Gürler İLİÇİN

İkinci Baskıya Önsöz

“Ödev, her insanın içinde yaşadığı toplumun, topluluğun ve sınıfın konumundan kaynaklanan sorumlulukları içeren bir kavramdır. Bu sorumluluklarımızdan dolayı, bilincimizden ve davranışlarımızdan beklenen isteklerimizi genişletir, bir ahlak ulamın (kategori) ulaşırız. Bu toplumsal ulam ‘ödev’dir.¹”

“Görev” kavramı ile “ödev” kavramı en çok karıştırılan kavramlardandır. Bu karıştırma, yalnız Türkçe’de görülen bir durum değildir. Örneğin İngilizcede de, görev anlamında “duty” “ödev” sözcüğü için de kullanılır. Ancak, kavram olarak görev karşılığında “function”, ödev karşılığında “obligation” iki ayrı anlamı içerirler. Osmanlıca’da bu iki terim de “vazife” ile karşılır. Bu yüzden ki Ziya Gökalp, Kant ahlakını benimserken “vazife”yi, “hak” olarak kabul etmiştir: “Gözlerimi kaparım, vazifemi yaparım”. Kuşkusuz burda “vazife” terimi “görev” karşılığında kullanılmıştır.

Öğretim üyelerinin en önemli “görevi” yayın yapmaktır.

Son yıllarda Türkiye, uluslararası ölçekte giderek artan oranda yayına ulaşmıştır. Türkiye 2002 yılında 9303 adet bilimsel yayın yaparak dünya bilim üretimi sıralamasında 22. sıraya yükselmiştir.² 2001 yılına göre artış oranı %34’dür. Kitap yayınında ise Türkiye’nin durumu çok iyi bilinmemektedir.

“İç Hastalıkları”nı Güneş Kitabevi sahibi Sn. Ali AKTAŞ ile planlıyalı sekiz yıl geçmiş. Kitap, iki cilt olarak ilk kez 1996’da basıldı. Çok tutuldu. Türkiye’nin en ırak bölgelerine kadar ulaştı. Bir yıl önce ikinci basımına karar verdik. “İç Hastalıkları”nın ikinci basımında hemen hemen tüm bölümler yeniden gözden geçirildi. 2002’nin bilimsel yayınlarından yararlanıldı. 28 tıp fakültesi ve 357 yazarın katılımı ile 4218 sayıfeli dev bir esere ulaşıldı. Basım için hiçbir fedakarlıktan kaçınılmadı. Bilginin en iyisi ve yenisi, en iyi kağıt ve ciltle okuyucuya sunuldu.

Kitabın yayımında emeği geçen bölüm editörleri, yazarlar, Öncü Basımevi sahibi Sn. Necip EVLİCE ve dizgide büyük emeği geçen Sn. Kâniye AVAN’a, baskı için Ertem Matbaa çalışanları ile başta Sn. Ali AKTAŞ ve Murat YILMAZ olmak üzere tüm Güneş Kitabevi ilgililerine saygı, sevgi ve teşekkürlerimizi sunuyoruz. Görülecek hataların bağışlanmasında bir kitabın hazırlanmasında karşılaşılan güçlükleri takdir eden okuyucunun hoşgörölüğüne güveniyoruz. Hazırlanan bu eser ile Türk Tababetine olan borcumuzun küçük de olsa bir kısmını ödediğimize inanıyoruz.

Kitabımıza felsefi içerikli önemli bir önsöz yazmış olan Sn. Prof. Dr. Aziz Fuat GÖKSEL ile nöroloji bölümü editörü Sn. Prof. Dr. Korkut YALTKAYA’yı ve bölüm yazarlarından Nilgün Sönmez ACAR’ı kaybettik. Değerli meslektaşlarımızın aziz hatıraları önünde saygıyla eğiliyoruz.

Editörler Adına

Prof. Dr. Gürler İLİÇİN

Prof. Dr. Serhat ÜNAL

¹Timuroğlu, V, Ödevimiz, Cumhuriyet 5 Ekim 2002

²Bursalı, O, 9303 yayın ve 22. sıra, Cumhuriyet Bilim Teknik, 11 Ocak 2003

Birinci Baskıya Önsöz

Son yıllarda yaptığımız tıbbi sohbetlerde bir çok arkadaşımız Türkiye’de “İç Hastalıkları Textbook”u yazma zamanının geldiğini, hatta geçtiğini, zaman zaman dile getiriyordu. Gerçekten, ülkemizde değişik devrelerde değerli yazarların katılımı ile önemli “İç Hastalıkları” kitapları yazılmıştı; ancak bizim düşüncemizdeki yapıt daha kapsamlıydı.

Yaklaşık birbuçuk yıl önce Güneş Kitabevi sahibi sayın Ali Aktaş ile görüşmemizde bu kitabın temeli atıldı. Kitabevi Genel Cerrahi, Pediatri, Kadın Doğum ve İç Hastalıkları “Textbook”ları oluşturmak istiyordu. Süratle editörler belirlendi. Bölüm editörleri seçilerek yazarlara ulaşıldı. Türkiye’ye yayılarak konularında araştırma ve yayınlarıyla tanınan değerli öğretim üyelerinden dev bir kadro oluşturuldu ve sonuçta yaklaşık 300 yazarlı ve 3200 sahifelik bir yapıt ortaya çıktı.

Artık Türkiye’de dahiliye denilince akla Harrison, Cecil gibi Dahiliye kitaplarının yanısıra Şu an elinizde bulunan “Temel İç Hastalıkları” adlı kitap da gelecek.

Beğeni toplayacağına inandığımız yapıtımızı okuyucuların tetkiklerine sunuyoruz. Kitapta bölüm editörü ve yazarı olarak görev alan sayın hocalarımız ve arkadaşlarımıza böyle bir yapıtın kazandırılmasındaki katkıları için saygı ve tebriklerimizi arz ediyoruz. Ayrıca kitabın oluşturulmasında ve indeksin hazırlanmasında yardım eden değerli meslektaşlarımıza minnet borçluyuz.

Tıp fakültelerinin tamamına yakınından 300 yazarın katılımı ile oluşturulan “Temel İç Hastalıkları”nın hazırlanmasındaki güçlüğü takdir edecek olan okuyucunun göreceği hataları hoşgörü ile karşılayacağını ummak istiyoruz.

En iyi dileklerimizle saygılarımızı sunuyoruz.

Editörler Adına

Prof. Dr. Gürler İLİÇİN

İnsanoğlu doğanın gizlerini öğrenme merakına kapıldıktan sonra gerçek anlamda bilim ve bilimsel araştırmalar başlamıştır. Doğal olaylar bir taraftan korku yaratırken, diğer taraftan olayların veya olaylar zincirinin neden ve niçinini düşünmek gibi bir saplantıya da beraberinde getirmiş ve insanoğlu böylece doğa ile savaşa başlamıştır. İşte bilim ve bilimsel araştırmaların kökeninde yatan insanoğlunun bu savaşta başarılı olma azmidir. Ne varki doğanın günümüzde dahi tam anlamı ile kontrole alınamamış afetleri ilk çağlardan başlayarak insanları korkutmuş, tüm bunların insanüstü bir kuvvet veya kuvvetler tarafından insanları kendi anlayışlarına göre terbiye etmek için yapılan olaylar olduğu inancını hakim kılmış ve dolayısıyla “dincilik” akımları başlamıştır. Bilgisiz insanların böylesi bir akıma kapılması son derece kolay olmuş ve bir şeye “inanmanın” şartlanması toplumlarda günümüze kadar süregelen bilim ve bilimsel gelişmelerin en büyük ve güçlü engeli olarak yerleşmiştir. İzahı yapılabilecek, neden ve niçinleri aydınlatılabilecek bir olayın karşısında pes ederek kafa yormamak ve konunun kökenine inmemek ve olayları sadece ilahi kuvvetin bilebileceği gibi dinsel inanışlar ve dogmatik baskılar toplumlarda bilim ve bilimsel araştırmaların en büyük engeli olmuştur. Dogmatik inanışların hakim olduğu bir toplumda belirli bir düzeyden sonra olayların akıcılığını ve bilimsel kökenini bu kimselerle tartışmak mümkün değildir. Ama en fanatik kökten dinciler insanoğlunun kafa yorarak yıllarını alan bilim ve teknolojik gelişme ürünlerini kullanma ve yararlanmadan kesinlikle geri kalmamışlardır. İşin ilginç tarafı bilimsel araştırmalar sonucu insanoğlunun daha kolay ve daha rahat yaşaması için teknolojiye armağan edilen bir yenilik ortaya çıkınca, bu fanatikler hemen kutsal kitaplarda bu yeni buluşun yeri olduğu iddiasını tekrarlayıp cahil kimselerin kendilerine inanma eğilimlerinin perçinlenmesini sağlamaya çalışmışlardır. Bu şekilde dogma ve bilim asırlar boyu savaşmıştır. Orta çağ hristiyanlık dünyasında bunun çok çeşitli örnekleri vardır.

Doğal olaylarla savaşma insanlara pek çok şeyi öğretmiştir. Bugün bilimsel olarak en ince noktasına kadar izahını yapabildiğimiz bir olay veya bir buluş, asırlar boyu insanların amprik gözlemleri ile şekillenmiştir. Tipik bir örnek olarak, Peru’da yaşamış büyük İnka uygarlığı kına kına ağacının kabuklarının (İnka dilinde Quina Quina = Kabukların kabuğu, ilahi kabuk) yüksek ateşle seyreten bir hastalığı tedavi edebileceğini keşfetmeleri gösterilebilir. İnka bu keşfini yaptığı zaman ne malarya plazmodisini biliyordu ve ne de malyanın ne olduğunu. Bu önemli keşfi yakından izleyen hristiyan papazlar kabukların elde edildiği bitkiye Peru’da iken malyaya yakalanan işgalci valinin karısı Contes Anna del Cinchona’nın adını vermişler ve Avrupa’ya getirdikleri kına kına kabukları ile malyalı pek çok hastayı tedavi ederek bitkinin bu gücünün kiliseden geldiği iddiası ile nerede ise 200 yıl din sömürüsü yapmışlardır, tâki Napolyon’un eczacı ünlü bilim adamları Pelletier ve Caveintou tarafından bu kabuklarda kinin maddesinin izole edilmesi ve kimyasal yapısının anlaşılmasına kadar.

Tüm bu örnekleri daha da arttırmak olasıdır. Ancak tüm yaşam bilimlerinde bu denli gelişmelere karşın bazı insanların hala mucizeler peşinde koşması astrologların, şarlatanların tutsakları olması daha bilmediğimiz pek çok şey olduğunu açıkça göstermektedir. Bu bir yerde dogmatik düşüncelerin daha uzun süre yaşamımızı etkileyeceğinin kanıtı olarak alınmalıdır.

Moleküler biyoloji ve gen mühendisliği alanındaki gelişmeler, insanoğlunun bu yöndeki araştırmaları ile transgenic diye adlandırılan canlı modellerinin deneysel amaçlarla yapılabilmesi günümüzde yaşam bilimlerinin hangi düzeylere eriştiğinin tipik kanıtlarıdır. Bundan 20-30 yıl öncesine kadar bizler olayları organ düzeyinden izlerken günümüzde hücrede saklı gizleri en ince noktasına kadar izlemek ve takip etmek olanaklarına sahibiz. Tek bir hücrede membran geçirgenliği iyon akımları ve hücre içi moleküler değişiklikler “One channel single cell patch clamp” tekniklerle izlenebilmekte ve gerek normal fizyolojik olaylar ve gerekse patolojik gelişmelerde yeni yeni mekanizmalarla konular daha detaylı olarak anlaşılmaktadır. Bu konu o denli ileri gitmiştir ki günümüzde herhangi bir reseptörün veya bir hormonun gelişmesini engellemek veya herhangi bir canlıda pek çok değişik patolojik olayları deneysel olarak yapabilmek imkan dahiline girmiştir. Yaşam bilimlerindeki bu gelişmeler kısa bir gelecekte gen tedavisi yöntemlerini (Gene based therapy) gündeme getirecektir.

Şundan kesinlikle eminim ki bu gün yetkili uzmanlarımızın kalemlerinden çıkmış ve çok mahir bir biçimde derlenmiş bu klinik patoloji kitabı, bundan sonraki baskılarında inanılması güç bir biçimde değişikliğe uğrayacaktır. Bilimdeki hızlı gelişmeler bunun tipik kanıtıdır.

Bu önemli eseri Türk Tıp Yaşamına armağan eden tüm değerli bilim adamlarını ve özellikle bilimsel erkini çok yakından bildiğim değerli arkadaşım Prof. Dr. Gürler İLİÇİN’i yürekten kutlarım.

Prof. Dr. R. Kazım TÜRKER

Olası Bir Tıp Felsefesine Önsöz

Gelmiş geçmiş filozofların en “Filozof”u Immanuel Kant, insan düşüncesi tarihinin en zorlu hesaplaşmasını (insan zihninin kendi kendisi ile hesaplaşmasını) gerçekleştirdikten sonra, gereksiz tartışmaları kesip atan bir platform oluşturduğu savı ile, gelecekte herhangi bir metafizik disiplininin var olup olamayacağını sorgulamış; eğer olacaksa, böyle bir metafiziğin görmezden gelemeceği kesin ilkeleri (hiç de saklanmayan bir öğrenme üslubu içinde) açıklamıştı.

Bu yazımızın başlığına bakıp da, onu Yeni-Kantçı bir metafizik karalaması gibi algılamak yanlış olur. Okuyucuya yönelmiş böyle peşin bir uyarının haklı nedenleri vardır. En başta gelen neden, bu kitap bölümünün (ne metafizik anlamında, ne de herhangi bir başka tanım içinde) bir felsefe tezi olmayışdır. Onun hiçbir paragrafı, günümüzün bilgi ve düşünce ortamı içinde var olan, Tıbbı ilişkin pek genel yaklaşımların tematik bir özetini vermek çabasından öte anlam taşımaz. Bu betimleyici çalışmanın her satırı, ilaç kutusundan çıkmış minik bir prospektusun lâıyk olabileceği ciddiyetle, sınırlı bir ciddiyetle, okunmalı ve hoşgörü ile değerlendirilmelidir.

Yazarı bu tanıtma yazısına böyle kısırtıcı bir başlık atmağa güdüleyen bir başka neden daha vardır. O da, Tıbbın (günümüzdeki birçok bilimsel ve teknik disiplinin durumuna benzer şekilde) “Felsefe”nin hem diline, hem klâsik savlarına, hem de metodolojisine iyice yabancılaşmış olmasıdır. Gerçekten, Tıp ve çağdaş disiplinlerin çoğu (“eleştirel analiz” gibi, “alemi parantez içine almak” gibi şık isimlerle adlandırılmış da olsalar) Felsefe’nin spekülâtif yöntemlerini donuk gözlerle izlemektedir. Ama bu yabancılaşma, Felsefe’nin binlerce yıldan beri konu edinip sürekli uğraştığı temalardan Tıbbın koptuğu, ya da o temaları görmezden geldiği anlamına gelmez. Tam tersine, Felsefe’nin bu geleneksel problem alanları, dün olduğu gibi bugün de, Tıp düşüncesinin pratik ve teorik sorunları olmağa devam etmektedir. Tıp, her zaman kendini dayatmış olan bu “temel sorular”a, tarihinin hayli uzun süren bir aşamasında, Felsefe ile içli dışlı olarak, hatta onunla bütünleşerek yanıt aradı. Bugünün tıbbi ise, bu kapsamlı soruların yanıtlarını, spekülâtif felsefe sistemlerinin ürettiği çıkarım zincirlerine yaslanarak değil, kendisini sürekli olarak beslemeğe devam eden ve kendi uğraş alanının teknik sorunlarını çözmeğe yönelik araştırmalarında da Tıbbı sağlam bir örnek oluşturan, “pozitif bilimler”in metodolojisini benimseyerek aramaktadır. Tıp düşüncesinde “felsefi yaklaşım”dan “bilimsel yaklaşım”a geçiş temsil eden evrim, ayrıca incelenmeyi de hak etmiş, çarpıcı bir olgudur. Tıp düşüncesinde gerçekleşen bu dönüşüm kendi başına dikkate alındığında, “Olası Bir Tıp Felsefesi”nin çizgisi de esasen belirlenmiş gibi görünmektedir. O çalışma her halde, “Bilimsel Tıbbın Bir Felsefesi” ya da “Tıbbın Bilimsel Felsefesi” olacaktır.

Böyle bir çerçeve içinde ele alınacak kuramsal sorunları inceleyebilmek için; Felsefenin de, Bilim’in de, Tıbbın da yaratıcısı olan insan düşüncesinin ve onun en değerli edinimi olan “Bilgi”nin gelişim çizgisine kısaca değinmek yerinde olacaktır.

İçgüdüsel davranış repertuarını aşarak, bilgi ve becerilerini çoğaltmada en üstün olanaklara sahip olan canlı: İnsandır. Bu olgunun temelinde yatan gerçek, insan beyninin koşulu refleksler oluşturma ve bunları birbirine ekleme yeteneğindeki üstünlüktür. İnsan türünün, özellikle onun beyin korteksinin son bir milyon yıllık gelişimine paralel olarak, insanın düşünsel (kognitif) yetilerinin de, onun ürünü olan bilgi kitlesinin de şaşırtıcı bir artış gösterdiğini biliyoruz. Bireyin bilgi üretmesi, onun çevresi ile ve çevresindeki nesnelerle etkileşimi sonucu gerçekleşir. Bunun temelinde yatan mekanizma: “operan koşullanma” denilen ve sadece bireyin kendi girişimi ve çabası sonucunda ortaya çıkan bir koşullanma türüdür. Bu olay, Psikoloji açısından “Sınama-Yanımla yolu ile öğrenme” diye bilinen olgunun fizyolojik karşılığıdır. Ancak, insan “solo” yaşayan bir canlı değildir. O, hep toplum içinde ve topluluklar halinde yaşar. Birey her bilgiyi kendisi üretmez; onun en büyük bölümünü başka insanlardan, taklit yolu ile ve iletişim yolu ile, “olduğu gibi” alır. “Dogmatik” ya da “naklı” diyebileceğimiz bu bilgi türünü edinmenin altında yatan fizyolojik mekanizma da “Klâsik yahut Pavloviyen koşullanma” diye bilinen koşullanma olgusudur. Bu yolla öğrenmenin ve öğretme’nin kurumlaşmış biçimine de: “Eğitim” diyoruz. Bilgi ediniminin (ve aktarımının) bu ikinci yolu, bireysel bilgiyi kolektif bilgi haline getirir ve adına “Kültür” dediğimiz anlam sistemini yaratır. Kültür, bireysel edinimlerin kuşaktan kuşağa aktarılmasını (sürekliliğini) ve birikimini sağlar. Kültür içeriğinin özümlemesi yolu ile öğrenme, insan zihnine bir başka olanak daha kazandırır ki bu, birbiri ile çelişen bilgileri bireyin bilincinde yüzyüze getirmek ve onda “doğruyu arama kaygısı”nı uyandırmaktır. Bu ise, insanda “eleştirel düşünce”nin gelişmesi demektir.

İnsan türünde bellek ve usavurma yetilerinin aşırı gelişmesi, ona “bildiklerini yorumlama” ve “varsayımlar kurma” etkinliğini kazandırır. Bu da: “kuramsal düşünme” (theorizing) denilen zihni sürecin ta kendisidir. Şurasını unutmamak gerekir ki, teorik bilgiler binyıllardan beri gerçeklikler ortamında sınanagelmiş, bunlardan birçoğu bu sınamalar sonucunda elenmiş olmakla beraber, böyle bir bilgi türünün varlığı yararını ve değerini hiç yitirmemiştir.

İnsan bilgilerinin en çarpıcı özelliklerinden biri, onların “önerme zincirleri” (totolojiler) halinde birbirlerine çengellenerek, “sistemleşme” eğilimi göstermeleridir. “Bilgi ve beceri sistemleri”; konularının başkalıklarına, yanıt verdikleri gereksinim alanlarının niteliklerine ve onları yaratan “bilgi üretimi teknikleri”nin özelliklerine göre, farklılıklar gösterirler. Sanatlar, bilimler, “fen”ler (teknik disiplinler), inanç sistemleri, normatif bilgi sistemleri, bireysel ve kolektif “tutum sistemleri” (attitude systems), değer sistemleri, “stereotip”ler denilen yaygın kalıp-düşünce örnekleri, fiktif (kurgusal) fakat sınırları ve içeriği belirgin (C.G.Jung’un “dereistik” dediği) kognitif kümeler... hep böyle özgül bilgi türleridir.

Şurası önemli bir gerçektir ki, bu pek çeşitli bilgi orkestrasyonlarının yarattığı ortak öğütünün bireysel bilince ve toplum kültürüne yansımaları ile, bireysel ve kollektif “dünya tasarımı” (Weltbild) ve “dünya görüşü” (Weltanschauung) denilen, bilme ve algılama platformları oluşur. İşte “Felsefe”: bu genel yaklaşımların en tanınmış olanlarından biridir.

Bu platformların en eskisi “Büyü” idi. Büyü: bilimin de, felsefenin de, sanatın da, ahlakın da dadısı ve toptancı bilgi sistemlerinin en eskisidir. Şamanizm-Natürizm aşamasından sonra, “Büyü” ile “Din” arasında bir kopma olmuş; resmi mitolojiler yani “politeizm” Tapınak’da, büyü’de büyücünün kulübesinde ve folklor içinde yerini almıştır.

Felsefe, çok sonraları ortaya çıkmış ve mitolojilerin büyü’den devr almış olduğu “mistik düşünce”ye karşı bir tepki olarak doğmuştur. Felsefe’nin temel savı: “Gerçeğe akıl yolu ile ulaşmak”tır. “Akılcı yorum”a yaslanan ve kendilerine “bilgi dostu” adını veren bazı ilkçağ düşünürleri “en temel” ve “en genel” sorulara yanıt bulmanın, hiçbir gizemli bilgi kaynağına başvurmaksızın, sadece ve sadece akıl yolu ile, mümkün olabileceğini ve mevcut bilgi sistemlerinin içerdiği tüm bilgilerin, “bu temel soruların olası temel yanıtları” üzerine “temellendirilebileceği” iddiasında idiler. Filozoflar, o zamana kadar Din’in yorumladığı konuları (inanca başvurmaksızın) sorguladılar. Varlığın ve yaşamın neliği (mahiyeti), kökeni, geleceği, temel nitelikleri, değişimi ya da değişmeyen özü gibi sorun alanlarında (kendi akıllarının ürünü olan) kuramlar ürettirler. Daha sonra, aklın kendisine eğildiler; Bilgi’yi sorguladılar; “doğru bilgi”nin ne olduğunu, ona ulaşmanın geçerli yolunu araştırdılar. Filozoflar bu yolda “eleştirel düşünce”yi ve aydınlatma yöntemini (diyalektiği) hemen hemen son sınırlarına kadar geliştirdiler. Nihayet, bu insanlar “Değerler”i sorguladılar; “amaç” problemini ortaya attılar; “iyi ile kötü”nün, “güzel ile çirkin”in “asl”ını aradılar, “erdem” sorununu didiklediler; kısacası birçok etik ve estetik kuramları (bu arada siyaset kuramları) üreterek, “nasıl olmalı”, “ne yapmalı?”sorularına yanıt bulmaya çalıştılar. Filozoflara göre Felsefe: Kesin ve genelgeçer “bilgilerin özü”, her türlü bilgi üretiminin de yol göstericisi ve denetçisi idi. Felsefe’nin en çarpıcı özelliği “kuramsal” oluşu, hatta “bizatihi kuram” oluşudur. O, bu özelliğini hep sürdürmüştür. Felsefe’nin amacı: “en gerçek, en temel, en genel, en üstün ve reddedilemez ‘kuram’ı yaratma” ülküsüdür; bir başka deyişle, kuramların kuramını, “her şeyin metateorisi’ni” ortaya koymaktır. Felsefe (bir söylenceye göre Thales’in yardımı ile) Batı Anadolu kıyılarında resmen dünyaya gelir gelmez; bütün bilgi ve beceri sistemlerinin, bütün bilgi üretimi çabalarının sponsor’luğunu üstlenmiş; onursal danışmanlıkla yetinmeyerek, o bilgi sistemlerinden birçoğunu şefkatli -ve lüzumundan fazla güçlü- kolları arasına almış, bir daha da bırakmamaya niyetlenmiştir. Bilimlerin ve sanatların Felsefe ile ilişkileri, uzun, pek uzun bir süre böyle bir “fahri vesayet” tavrının gölgesi altında yürümüştür.

Aslında Bilim’de, Sanat’da, Felsefe’den eskidir. Sanat, “Homo Faber”in ortaya çıktığı Paleolitik çağda vardı; Bilim ise, Galile zamanından çok çok önceleri, Mezopotamya ile Mısır’da Geometrinin ve Astronominin doğuşu ile birlikte, varlığını kanıtlamıştı. Ne var ki, bu uğraş türleri ve bu bilgi sistemleri birhayli zaman, içinde bulundukları çağların hâkim dünya görüşünün (önceleri Büyü’nün, sonra Din’in, sonra da Felsefe’nin etkisi dışına çıkamamış, hatta onlarla büyük ölçüde bütünleşmek zorunda kalmışlardır. Bu zorunlu durum, Tıp için de böyle olmuştur.

Tıp, kökende ampirik (hatta daha kökende, içgüdüsel) bir uğraştır. Edinik bir bilgi ve beceri kitlesi olarak Tıp, daha baştanberi, kendi edinimlerinin kuramsal yorumlarını hâkim dünya tasarımının önermelerine yaslamıştır. Gerçekten Tıp pratiği “Sanat” olma özelliğini hep sürdürmüştür ama; “Teorik Tıp” önceleri Büyü ideolojisine tutunmuş, sonra dini kisveye bürünüp Tıp tapınaklarına yerleşmiş, daha sonra Hipokrat çağının felsefesi ile bütünleşmiş, Rönesans sonrasında da Felsefe’nin sevecen kollarından sıyrılmaya başlayan bilimlerin etkisi altında, “bilimselleşme” sürecine girmiştir. Günümüzde “bilimselleşmiş olan sanatlar” a, bir başka deyişle, kendi uğraş alanında ürettiği bilgileri “bilimsel bilgi üretimi yöntemi” ile kendisi üreten, kalanını da bilimlerden alan, belirli pratik amaçlara yönelik teknik disiplinlere, “Fen” diyoruz. Günümüzün Tıbbı da, böyle yarar amacına yönelmiş bir “bilimselleşmiş sanat”, tam anlamı ile bir teknik disiplin (bir Fen)dir. Bu durumda “Fenni Celili Tıp” diye anılmış olan mesleğimize “bilim” demek yanlıştır. Çünkü saf bilimlerin amacı, temelde, konusuna giren varlık alanını “tanımak” ve “tanıma kavuşturmak”tır (yani ‘deskriptif’dir). Üretilmiş bilgileri insan yararına kullanmak ve bu amaçla bilgi üretmek ise, teknik disiplinlerin işidir.

Tıp, daha baştan beri, asıl başarılarını ampirik edinimlerden sağlamıştır. Bu edinimlerin her biri: bir zamanlar bir yerlerde, birilerinin, sınamaya-yanılma yöntemi ile bulup, geçerliliğini kanıtladığı bilgi ve beceri kalıplarıdır. Hatta “mistik düşünce”yi harekete geçiren psikoterapi (büyü) yöntemleri de bu ampirik edinimlere dahildir. Günümüzde bile bazı şarlatanların bu alanda ortaya koydukları başarılar bunu kanıtlar. Uygulamada kendini kanıtlayan başarı ne olursa olsun, hekimin bir “Tıp Kuramı”na, hatta kapsamlı bir tıp kuramına ihtiyacı vardır. Çünkü ona neyi, niçin yaptığını; neyin ne olduğunu soracaklardır. Dahası, bildiklerini ve uyguladıklarını çırağına ya da öğrencisine, tutarlı bir “öğreti” (doktrin) halinde öğretmesi ondan beklenecektir. Bu kaçınılmaz beklenti karşısında hekim (yahut bir “okul”u temsil eden hekimler dizisi) ne yapacaktır? Elbette, aklı başında insanlar ne yapıyorsa onu yapacaktır. O, kuracağı sistemi, (kendisinin algıladığı alemini ona “anamlı bir bütün” olarak sunan) dünya tasarımının üzerine oturtacaktır. Bunun için de, önce, kendisinin ya da mensup olduğu okul’un sahip olduğu, işeyararlılığı kanıtlanmış edinimlerin her birini, kesin önermelere dönüştürerek, bir araya getirecektir (İslam tıbbındaki “Mücerrebname”ler, bu çalışmaların en tipik örnekleridir). İkinci aşamada, hekim bu önermeler arasında mantıklı bağlantılar (nedensellik bağlantıları) kurmak isteyecektir; örneğin bir “yaşam” kuramı, bir “hastalık” kuramı, bir “sağıtım” kuramı yaratmağa çalışacaktır. Bu aşamada, Kuramcı, uğraştığı konuların (bazı yönleri ile) Tıp alanı dışına taşıtığını görecektir. Örneğin, “Hastalık” konusu “Süreç” konusunu, “sağlık” konusu “Mutluluk” konusunu, “Sağıtım” konusu “Eylem” ve “Amaç” konularını, “Besin” ve “İlaç” konuları da “Madde” konusunu gündem getirecektir. Kısacası, inşasına başlanacak olan “Tıp Öğretisi” için bir bilgi platformu ve bir “temellendirme” gereksinimi, daha baştan, kendini gösterecektir. Hekim, bu temel bilgilerini çağının hâkim dünya tasarımını oluşturan yapıtaşları arasından seçmek

ve onları kullanmak zorunda kalacaktır. “Büyü” ise büyü, “Panacea” ise panacea... ya da ... evet: “Toprak”, “Su”, “Hava”, “Ateş”... ne bulursa onu kullanacaktır.

Bu inşa işleminin üçüncü aşaması, tuğlalar arasına harcı yerleştirmektir. Kuramcı, küme küme ayırdığı sınanmış önermeleri birbirlerine çengelleyebilmek için bunları (bağıntı ifade eden deskriptif önermelerle) birini ötekine ve hepsini birden de o çağın geçerli dünya tasarımına bağlayacaktır. Bu bağlayıcı önermeler, ister istemez, “hipotetik önermeler” yani düpedüz “varsayımlar” olacaktır. Bu “nazari” bütünlük sağlandıktan sonra, Hekim artık günlük işine yani sanatının uygulanmasına dönebilir. Ona “ne yaptığını soranlara da, Hekim’in en kıdemsiz öğrencisi bile, “Doktrin”den alıntılarla, en susturucu yanıtları verebilir. Tıp sanatının ampirik edinimleri ve uygulamadaki başarıları ne olursa olsun, “Teori”nin gerekliliği ortadadır. İlkçağ felsefesinin hediyesi olan “Dört Öge-Dört Suyuk” kuramının iki bin yıldan fazla (hatta ülkemizde 1827’ye kadar) geçerliliğini sürdürmüş olmasına fazla şaşmamak icab eder (Ne de olsa pratikteki başarı teorii geçerli kılar).

Tıbbın “felsefi temellendirilmesi” bu yolda varlığını sürdürürken, “Bizatihi Felsefe”de, en kapsamlı ve en eski sorulara en yeni yanıtlar üreterek, kendi “sorunsal”ları üzerindeki “metateorik” tartışmalarına devam ediyordu. Örneğin, “Ontolojik Sorun” (varlık sorunu): Materyalist ve idealist kampların tartışma konusu idi. Bu sorun, bir yönü ile, “töz” ve “ruh” kavramları ile “Epistemoloji”ye (bilgi kuramı’na) taşıyor, Nominalizm-Realizm kavgasını aşır, bir ucu Rasyonalizm’e ve Descartes’cı düalizm’e, bir ucu Berkeley’de “öznel idealizm”e ya da “Spiritüalistik Monizm”e ulaşıyordu. “Maddeciler” ise, ilkçağda İyonyalılar’ın, arkasından Lucretius’un, ortaçağda İbnirrüşd’ün yolundan geçerek, bilinen materyalist tezleri savunuyorlardı. Genelde saltık (mutlak) ve aşkın (trascendent) varsayımlar üreten İdealist değer kuramlarının karşısında da, göreceli (relatif) ve işlevselci (fonksiyonalist) değer kuramları yer alıyordu. Klâsik anlamda “Felsefe” etkinliklerinin “Din”le hesaplaşmasını hâlâ bitirememiş olduğu yeniçağ’da, yeni ve fakat gelecek açısından çok önemli bir kıpırdanış başgösterdi. Bu da: Felsefe’nin iki bin yıllık vesayetinden kurtulmak isteyen “saf bilim”in bağımsızlık çabası idi. Galile ve Newton ile, önce mekanik ve daha sonra Fiziğin tümü, bağımsızlığını elde etti; Astronomi yeni yörüngesine oturdu; Matematik, pozitif bilimlerin en büyük yardımcısı oldu. Biyoloji’nin yeni (ve bilimsel) kavramları daha çok Tıp içinde ortaya çıkacaktı. Tıp, artık ağır eleştirilere uğramağa başlayan “Dört Öge” kuramından vaz geçmek zorunda kalacak, doğa bilimleri kurulumunu (yani FKB’yi) Tıp eğitiminin ön koşulu olarak kabul edecekti.

Bu yeni çıkış “Tıp düşüncesi” ne yeni yetenekler kazandıracak, bu yolda Tıp, artık kuramsal (felsefi) tartışmaları bir tarafa bırakıp, bu sanatın geleneksel bilgi üretimi yöntemi olan, ampirik “sınama-yanılma” yöntemini disiplinli bir şekilde kullanarak, onu “bilimsel bilgi üretimi yöntemi”ne dönüştürmek için ciddi çabalar içine girecektir. Bu ise, “bilimsel araştırma” anlayışının Tıp alanına yerleşmesi ve “Sanat”ın, “bilimselleşme”ye başlayarak, “Fen”ne dönüşmesi demektir.

Bu yazımın konusu açısından özel önem taşıyan bir noktaya gelmiş bulunuyoruz: O da, “Tıbbın felsefi sorunları” konusudur.

Tıbbın Felsefe’ye yaslanmış olduğu çağlarda bu “tema”lar, Felsefe’nin “öz-be-öz” kendi “Problematic”leri idi.

Yeniçağ içinde ve devamında, hele aydınlanma çağı ile birlikte, bu sorunsalların tartışılması Tıbbın kendi iç-çevre’sinde alevlenmiş ve yepyeni bir kimlik kazanmıştır. Çünkü bu yıllanmış, saçı-başı ağarmış soruların birçoğuna yeni ve daha doyurucu yanıtları artık pozitif bilimler üretmeğe başlamıştı. “Bilimselleşmiş” tıbbi araştırmalar da bunlara yenilerini katıyordu. Böylece, hekimlerin ve tıp kuramcılarının “Ne yapıyorsun?”, “Niçin yapıyorsun?” sorularına vereceği yanıtlar için felsefe sistemlerine başvurma gereksinimleri gittikçe azalıyordu.

Şurasını açıkça belirtmekte yarar vardır ki, bu dönüşümün gerçekleşmesinde en etkili argümanlar “Aydınlanma Çağı”nın Fransız materyalistleri ve özellikle “Ansiklopedist”ler tarafından savunulmuştur. Diderot’nun savlarının en tanınmış olanları: “yaşam”, “ölüm”, “ruh”, “beden”, “hastalık”, ve “sağlık” üzerine yazdıklarıdır. Materyalist tezin en susturucu sözcüsü de La Mettrie idi (ona “Doctor Invincibilis” denilebilir). İdealizm ve Spiritüalizm savlarının çürütülmesinde onun açıkladığı ampirik kanıtların bir çoğu bugün de geçerlidir. Biz hekimler, bu meslektaşımızın gözlemlerinin doğruluğuna en yakın tanıklarız; çünkü onları biz de gördük.

Deskriptif doğa bilimleri alanında olsun, Tıpta ve öteki teknik disiplinler alanında olsun, “bilimsel bilgi üretimi”nin patlama yaptığı On Dokuzuncu Yüzyıl’da, bu disiplinleri “temellendirme” çabalarının yöneldiği ontolojik tartışma ortamında, “maddeci” yaklaşımlar hakim durumda idi; ancak “epistemolojik” tartışma bu disiplinler tarafından aşılamamıştı. Hele sözü geçen yüzyılın sonunda “Radyoaktivite”nin keşfi ve ışık hızının ölçümü ile başlayan sarsıntı ve böylece Fiziğin içine girdiği “Büyük Kriz”, Bilim alanında bile saltık (mutlakçı) savların sarsılmazlığı inancını zayıflattı. İşte bu durumdadır ki, o yüzyılın ikinci yarısında belirginleşmiş olan bir felsefi yaklaşım, “Pozitivizm”, bilim hayranları için cankurtaran simidi yerine geçti. Pozitivizm’in tezi pek basittir: “Ontik gerçek” denilen şeyin varlığını “varsaymak”, yani “Materyalist Tez”i varsayım olarak değerlendirmek, onun önermelerini gözlem ve deneyle doğrulandıkları sürece geçerli saymak; bunun dışında yöneltilecek olan ve “saltık yanıt bekleyen” sorular karşısında da “Bilmiyorum.” diyebilmek. Bu yaklaşımda daha sonraki yüzyılda ortaya çıkacak olan “bilimsel görecelilik” ve “paradigma” kavramlarının öncüsü sayılabilecek görüşler dikkati çekmektedir. “Pozitivist” tip’in (hiç de gülünç olmayan ve ciddiye alınması gereken) bir karikatürü olarak, Sherlock Holmes’un, (kulağının dibinde astronomik ve kozmik gerçeklerden söz eden) Dr. Watson’a verdiği yanıt, bu açıdan, çok ilginçtir: “Azizim Watson, ayın dünya etrafında veya dünyanın ay etrafında dönmekte bulunması umurumda değil! Benim için önemli olan, şu saç telinin kaatle ait olup olmamasıdır. Bu “Pozitivist kaçınma”, çağdaş tıbbın birçok felsefi soruların ağırlığından kendini kurtarmasını sağlamıştır. Bir tür “disiplinli sınama-yanılma yöntemi” olan çağdaş bilimsel bilgi üretimi tekniğinin mantığına da uyan bu bakış açısı ile, “Pozitif Yaklaşım” bilim çevrelerinde yaygınlık

kazanmış; sadece “Pozitif” bilimler (Doğa Bilimleri) alanında değil, “Davranış Bilimleri”, “Beşeri Bilimler”, “Kültür bilimleri”, “Sosyal Bilimler” gibi isimlerle anılan disiplinlerde, hatta “Hukuk” gibi normatif bilgi alanlarında bile, ilgi ve benimsenme eğilimleri yaratmıştır. Keza bu yaklaşım, bilim kuramları geliştirmek isteyen bilim adamlarında projeksiyonlarını ve ekstrapolasyonlarını sınırlandırma alışkanlığı yaratarak, bilimsel kuramlara daha alçak gönüllü ve ulaşılabilir hedefler seçme eğilimini kazandırmıştır. Çağımızın bilim çevreleri, teorilerin açıklayıcı gücünün sınırlılığını pek iyi bilmektedir. Onlar, bugünün ölçüm, gözlem ve deney teknikleri ile, hatta bu günün kavramları ile, “doğrulanmış” bilimsel önermelerin, yarının presizyon (inceliklilik) düzeyinde “yanlışlanabileceğini” peşin peşin kabul etmektedir. Her bilim ve her teknik disiplin, eskiden beri Felsefe’nin klasik sorunsallarından sayılıp da, bugün kendi ilgi ve uğraş alanında varlığını sürdüren soru ve sorunlara, kendi araştırma araçları ile, kendi kavramları ve düşünsel malzemesi ile yaklaşmakta ve onların kendi payına düşen bölümlerini, kendi yöntemleri ile çözmeğe çalışmaktadır. Tıp için de durum tamamen böyledir.

Şimdi, bu temaların Tıp disiplini içindeki görünümelerini belirtmeğe çalışalım.

Tıbbın amacı insan sağlığına hizmet etmektir; “İnsan” ı hastalıklardan korumak ve kurtarmak, onun ömrünü uzatmak, sağlık açısından yaşam kalitesini yükseltmek, ızdıraplarını gidermek, ya da azaltmaktır. Öyle ise, Tıbbın konusu: İnsan’dır, Hayat’dır, Hastalık’dır, Sağlık’dır, Mutluluk’dur. Bütün bu kavramlar etrafında, Tıbbın bugüne kadar ürettiği ve yetkinleştirmekte devam ettiği zengin, geçerli ve tutarlı bilgiler vardır. “Olası bir tıp felsefesi” de ancak bu bilgileri kullanmak zorunda kalacaktır.

Çağdaş Tıbbın tanımına göre “İnsan”: Biyo-psiko-sosyal bir varlıktır.

Biyolojik varlık olarak insan, bir “canlı”dır; “canlılık” denilen olguyu ortaya çıkaran ve sürdüren doğa yasalarına bağımlıdır. On Dokuzuncu Yüzyılın “Mekanizm-Vitalizm” kavgaları günümüzde anlamını tümü ile yitirmiştir. Bugünün Tıbbı (ve Biyolojisi) “Canlı”yı: “Organizma sınırları içinde entropi ilkesine ters doğrultuda işleyen bir süreci, sınırlı bir zaman dilimi boyunca ayakta tutan organize bir sistem” olarak tanımlamaktadır. Bu vasfı ile “Canlı”: “Bir negentropi adacığı”dır. Canlı, bu niteliği “yapısı gereği” taşır ve sürdürür. Söz konusu “yapı”nın en önemli niteliği ve canlılığı belirleyen özelliği, onun milyonlarca (belki trilyonlarca) geri besleme (feed-back) düzeneklerine sahip oluşudur. Bu düzeneklerin işlemesi, organizma’nın işleyişini bir “süredurum” (steady-state) biçimine dönüştürür ve canlı’yı “canlı” kılan şu dört gizilgücü ona kazandırır: (a) Morfolojik potens (biçimsel sürekliliği koruma gücü), (b) Fonksiyonel potens (işlevsel süreklilik), (c) Nutritif potens (beslenme yetisi), (d) Germinatif potens (üreme potansiyeli). Bu süredurum’u ayakta tutan sibernetik düzeneklerin her biri kendi düzeyinde (Fiziğin, Kimyanın ve Moleküler Biyolojinin bize tanıttığı) doğa yasalarına bağımlı olarak işler.

Bu modele göre “Sağlık”: “Canlılığın” yani söz konusu işleyişin, “normal” denilen sınırlar içinde sürüp gitmesidir. Geçen yüzyılda Claude Bernard’ın: “İç çevre’nin kararlılığı” diye tanımladığı ve bu yüzyılda Cannon’un “Homeostasis” olarak adlandırdığı bu olgu, sağlıklılığı bir “denge hali” olarak tanımamızı sağlamıştır. Böylece, “Hastalık” da; bu denge durumunun bozulması, ya da bazı alt-sistemlere ait işleyişin fiziksel ve kimyasal iç koşullardaki “normal” denilen sınırların dışına çıkmış olmasıdır. Aynı şekilde, “sağıttım” (tedavi) de, dışarıdan yapılan istemli müdahale ile, olağan dinamik dengenin yeniden kurulması çabası olarak tanımlanmaktadır.

Hastalık olgusu, baştan sona, Patoloji’nin ve Klinik Tıbbın konusudur. “Olası Bir Tıp Felsefesi”nde bu olgu ancak bir Genel Patoloji kuramı olarak yer alabilir. Çağdaş tıbbın da bu konuda genel kabul görmüş bir kuramı vardır. O da, Hans Selye’nin “Özel ve Genel Adaptasyon Kuramı” olarak bilinir. Eski çağlardan beri bilinen, fakat adı genel bir etiket olarak çağımızda çok kullanılan “Stress” kavramı da bu kuram içinde merkezi bir yer alır. “Stress” kavramının özelliği: Hastalık olgusunun bağımsız bir süreç olarak değil, iki ögeli bir etkileşim süreci olarak (stressor açısından etki, organizma açısından uyum çabası olarak) tanıtılmasıdır.

Tıp ve Biyoloji kuramları açısından ele alınmış olan bir başka soru da, felsefe sistemlerini binyıllardan beri uğraştırmış olan “Teleonomi ve Teleoloji” sorunsalıdır. Çağdaş bilimsel yaklaşımın ana vasfı olan Galile’ci düşünce, olaylar arasında “nedensellik” bağıntısı arar; yani, bilime göre: Olaylar nedenlerin “sonucu”dur. Galile’ye gelinceye kadar çok tutulan Aristo’cu düşünceye göre ise: olaylarda “niçinsellik”(*) bağıntısı söz konusudur. İşte bu, Aristo’nun “telos” ve “entelekia” sözcükleri ile ifade ettiği ve bugün “ereklenim” diye bilinen kavramdır. “Teleonomi”: ereklenim’in (gâiyyet’in) nesnelerin eylemlerinde kendiliğinden tecelli etmesidir (‘eylemsizlik ilkesi’ Newton zamanına kadar bilinmiyordu). “Teleoloji” ise: Canlı maddenin veya dokunun, kendisini hedefe ulaştırarak olan yolun bilgisine sahip olması idi. Büyüsel dünya tasarımıyla önemli bir yer tutan bu yaklaşım, Animizm dönemi’nin insan zihnine bıraktığı bir mirastır. Çağdaş bilimin soğuk baktığı “teleonomi”, canlı varlıklarda varlığı inkar edilemeyecek olan, “ereklenimli görünüm”dür. Bunun, akıl ermez ve mistik bir eğilim olup olmaması ise bir başka konudur. Gerçekten, canlı’nın “yapısı gereği” taşıdığı birçok özellik, “yaşamak için” varolmuş gibi görünmektedir. Onların bu amaca gerçekten hizmet ettikleri olgusu ise reddedilemez. Çağdaş Biyoloji, teleonomi” sözcüğünden, dört gizilgücün (doğa yasalarına baştan sona bağımlı olarak) “zorunlu” işleyişini anlar. “Yaşam” dediğimiz bu olağanüstü olguyu da, bu sürecin bütün teleonomik düzeneklerini de, “Doğal Ayıklanma, ya da Seçim” olgusunun zorunlu bir ürünü sayar. Bu varsayım, uygulamalı biyoloji disiplinlerinin hepsinde olduğu gibi, Tıbbın da işini yürütmesini sağlayabilmektedir. Binlerce yıldır, tarımcılar ve hayvan yetiştiriciler yeni ırkları “teleonomik açıdan” sınadılar, şimdi de Genetik Mühendisliği her gün yeni “teleonomi’ler” yaratıp durmaktadır.

İnsan varlığının “psikolojik” boyutuna gelince:

“Psikolojik varlık” olarak insan: Sadece Psikiyatri’yi değil, Genel Tıbbı da ilgilendirir. Fakat, günümüz tıbbında (geleneksel deyimle “felsefi sorun” olarak) ele alınabilecek olan konu: ne “psikogenez” (yani psikiyatrik bozuklukların ve psikosomatik

hastalıkların ruhsal kaynaklı patogenesis'i), ne de psikoterapilerin" (sadece psikolojik etkilerle hastalıkları tedavi etme'nin) başarılarıdır. Tıbbın psikolojik boyutundaki asıl "sorunsal": "Bilinç" olgusudur. Bilinçli olmak, birey için (felsefi deyimle: "özne" için) reddedilmesi olanaksız (bir anlamda "pozitif") ve kendini dayatan bir olgudur ("Cogito, ergo sum!" "Esse is percipi!"). Ama bu olgu, bu etrafı aşılmaz surlarla çevrilmiş varoluş adacığı (fermeture existentielle), kesinlikle bireysel ve özeldir. Ancak bu konu ile ilgilenmenin ilginç ve felsefi bir yönü tıp uygulamalarına da girmiştir. "Da sein Analyse", "Anthropological Approach" gibi bazı psikoterapi teknikleri, "Başkasının Ben'i" denilen fenomenal varlık alanında varolma türünden, felsefi tartışmaları tıp çevrelerinin gündemine sokmuştur. Hekim, kendi konusuna ne kadar "pozitif" bakarsa baksın, hastasının "iç dünyası"na göz atmamazlık edemez. Her hekim, her gün, "empati" sürecini kullanacak ve kullanmağa devam edecektir. Bunu, sadece kendisi de insan olduğu için değil, hastasına yararlı olmak için ve mesleğini uygulamada başarılı olmak için de yapacaktır.

Bilinç'le beden arasındaki bağıntı sorununa gelince:

Bu konuda, yüzyılımızın başında, ünlü bir hekimin önerdiği hipotezler hala geçerliliğini sürdürür görünmektedir. John Hughling Jackson, şu üç olasılığı dile getirmişti:

1. Ruh, beden aracılığı ile çevresinden ve bedeninden haberdar olan ve özgür istencinin emirlerini beden aracılığı ile uygulatan bağımsız bir cevherdir (Cartesian model).

2. Beden bir otomattır; ruh (daha doğrusu somatik olayların izleyicisi olan bilinç) onun pasif bir seyircisidir ("Epifenomen" - yani "gölge-yaşantı" hipotezi).

3. Ruh bedenden bağımsızdır, ancak ve ancak kendisini bilip, kendisini yaşayabilir (Spiritüalistik monizm veya solipsistik model).

"Ben", diyor Jackson, "İkinci olasılığı daha aklıma yakın buluyorum."

İnsan'ın "sosyal" boyutu tıpta, bir felsefe sorunu olarak değil, Sosyal Bilim konusu olarak, uygulama alanında yer almaktadır. "Epidemiyolojik Yöntem", çağdaş tıbbın en değerli araştırma araçlarından biridir. Aynı yöntem, Halk Sağlığı programlarının uygulanışında da Tıbbın vazgeçilmez araçlarından biridir. Şunu açıkça belirtmekte yarar vardır ki, Tıpta "sosyal varlık olarak insan"ı ilgilendiren ne kadar kavram, ölçüt ve yöntem varsa, bunların hepsi sosyal bilimlerden alınmadır ve Tıp bu çalışmalarında felsefi soyutlamalara kesinlikle yer vermez.

Son olarak, değer sorunlarına gelmiş bulunuyoruz.

En fazla Plastik Cerrahi'yi ilgilendiren estetik kuramlarının olsun, Tıbbın tamamını çok yakından ilgilendiren Etik kuramlarının olsun, ele aldıkları konular, günümüzde, Bilim'in ve özellikle Sosyal Bilimler'in inceleme alanına girmiştir. Bu konularda sürekli sosyal araştırmalar (tutum araştırmaları) yapılmaktadır. Hemen belirtelim ki, "Mutlakçı" değer felsefesi kuramları (en azından Tıp çevrelerinde) artık çekiciliğini yitirmiş, "değer" olgusunu yorumlamada işlevselci ve göreceli (fonksiyonalist ve relativist) bakış açıları ön plana geçmiştir. Etik alanında On Dokuzuncu Yüzyıl başlarında ortaya çıkmış olan "Bentham'cı" hukuk ve ahlak kuramları ve özellikle J.S. Mill ve H. Spencer'in (faydacı) değer felsefelerinin etkisi altında, "iyi"nin "yararlı olan", "kötü"nün de "zararlı olan" anlamına geldiğini savunan görüşler, hayli taraftar bulmuştur. Ancak, burada gözden kaçırılmaması gereken nokta: "İyi" denilen şeyi "kimin için" isteyeceğimiz sorundur. Çünkü herkes bilir ki, birinin iyiliği bir başkasının kötülüğü olabilir. "Deontoloji" sözcüğünün bugünkü anlamı ile yaratıcısı olan J. Bentham, toplumda çoğunluğun benimseyeceğini düşündüğü bir modelle bu sorunun çözülebileceğini söylemişti. Onun "mutluluk aritmetiği" dediği formül, "Kimin için?" sorusunun yanıtını şöyle veriyordu: "Topluluğun olabildiğince büyük bir çoğunluğunu oluşturan bireylerin her biri için, olabildiğince çok mutluluk..."

Bentham, "mutluluğu" aritmetiğe sığan, nicel bir kavram olarak görmüştü. Ancak ona, belki de, "Pound" gibi, "Penny" gibi bir "birim" bulmak gerekcekti. Kanûni Sultan Süleyman ise, birimi: "bir nefes" sıhhat olarak tanımlamıştı.

Yararcı etik kuramına göre: Hekim, hizmeti aracılığı ile sunacağı mutluluğu, sonuçta kendisinin ve çocuklarının ekmeğini güvence altına alacak bir kurallar düzeni içinde sunmalıdır. Bu düzen, öyle bir düzen olmalıdır ki, kendisi o düzen içinde "güvenilir kişi" olsun ve ahlaki nedenlerle ekmeği ondan esirgemesin. Bu düzen öyle bir düzen olsun ki, hekimin mesleği toplumca "güvenilir bir meslek" olarak kabul görsün ve onun mensuplarından hizmetlerinin karşılığı esirgenmesin. Burada, "kurallara uyma yükümlülüğü"nü yaptırıma bağlayan, bir sözleşmenin gereği ortaya çıkmaktadır. Sözleşmenin esası: Hukuktaki ünlü "hüsniyet prensipi", yani "oyunun kurallarına uyma" taahhüdüdür. Oyunun kuralları ikibin beşyüz yıldan beri tekrarlanır. Hipokrat andı dikkatle okunacak olursa bu metnin ne kadar saydam olduğu hemen fark edilir ve onun "yararcı" bir etik kuramına dayandırılmış olduğu da kolaylıkla anlaşılır. Söz konusu ilkelerin bunca zamandır ayakta kalmış olması, onların ne kadar gerçekçi olduğunu gösterir.

Bu yazıda, geleneksel felsefe sorunlarının çağdaş tıptaki görünümü ele alınmıştır. Tıp, Felsefe'den kopup Bilim'e yönelmekle, "Yaşamda en gerçek kılavuz Bilim'dir!" düsturunu benimsemiş ve bilimsel ilerlemenin gerisinde kalmamıştır. Bu yetkinlik, "Değerler Kuramı" açısından da böyledir. Ancak Tıp, bu modern yaklaşımı yeni benimsemiş değildir. Tıp (bir kurum olarak) "yararcı" (yani ayık ve gerçekçi) bir etik kuramını binlerce yıldan beri uygulama alanına sokmuş ve bugüne kadar kullanagelmıştır. Bu tutumun değişmezliği de Tıbbın, hiç değişikliğe uğramamış olan, belki de en "muhafazakâr" yönüdür.

Prof. Dr. Fuat Aziz GÖKSEL

Eğitim ve Öğretim Üzerine

Sorbonne'un cephe duvarına, 1968'de, şöyle bir duvar yazısı yazıldı: "Her öğrenci bir öğretim üyesi (enseignant), her öğretim üyesi bir öğrencidir." Acaba, "öğretim üyesi" yerine, "öğretimci" desek, Türkçe'ye uygun düşer mi? Çok düşündüm, bir kaniya varamadım, öğretim üyesi olarak çevirdim. Kaynağında, öğretmci, mesleği öğretim üyesi olan kişidir, Pek de yakışsız değil, ama Türkçe söylenişinde bir kekrelilik var.

Ben, öğretimden önce eğitimi yeğlerim. Otuz üç yıllık meslek yaşamımda, meslek arkadaşlarıma, hep şunu söyledim: **"Bizler, kendi alanlarımızda öğretim yapmayız. Yapmamız gereken kendi alanımızın eğitimini yapmaktır. Örneğin, fizik öğretimi değildir görevimiz, fizik eğitimidir."** Eğitimi (education), insan yetiştirmenin temel etkinliği sayarım. Eğitim, kişiyi (özellikle çocuğu ve genci) ilk durumundan başka bir duruma getirmektir. Durumu değiştirirken, değişimin olumlu yönde yapılması temeldir. Kişinin birikim olarak sahip olduğu yetileri açığa çıkarıp biçimlendirmek ve olumlama yoluyla geliştirmek, eğiticinin baş görevidir. Türk eğitim tarihinde, öğretimi, eğitimin zorunlu sonucu sayan düşünce, yalnız, Hasan Ali Yücel döneminde geçerli olmuştur.

Bireyi ya da kitleyi eğitirken, eğittiğimiz nesneye, yeni bir biçim, yeni bir nitelik kazandırmaya çalışırız. Eğitim, en insani kurumdur. Çünkü, başka canlıların böyle kurumları yoktur. Biz, bir atı eğitebiliriz, ama eğitilmiş at, bir başka atı eğitemez. Demek, eğitim, insana özgü bir etkinliktir. Kimi zaman, eğitim, amaçlananın tam tersi bir sonuç verir. Bu, eğiticinin, çocuğun ya da gencin (yetişkin de olabilir), kısıtı eğitim nesnesinin üzerinde, herhangi bir nesnenin üzerinde olduğu gibi etkili olmaya kalkmasıdır. Eğiticinin temel yöntemi üç ögeyi içerir. **"Özgürlük, disiplin, yansızlık"**. Öğrenci, her türlü düşüncesini özgürce söyleyebilmelidir. Özgürlüğün temel ilkesi, yargılama ve sorgulama olanağının sınırlandırılmamasıdır. Eğittiğimiz kişiyi, biz öğretenleri yargılama ve sorgulama hakkı, her şeyden önce, insanın temel hakları ve özgürlükleri içinde algılanmalıdır. Hiçbir zaman, öğrencilerimizi, bir kayısı türünü değiştirdiğimiz biçimde değiştirmeye kalkmamalıyız. İnsanın iç dünyasını iç dünyasını hesaba katmayan bir öğretmci, salt öğreticidir. İnsanın iç dünyasını dikkate alırken, disiplini elde bırakamaz. Düşünürken özgür, sorgularken özgür, yargılarken özgür, ama öğrenirken disiplinli olmalıdır öğrenci. Bu disiplin salt çalışma disiplini değildir. Öğrenim yöntemleri bakımından disiplinli davranmalıdır. Bilimsel yöntemlerle yapılmayan bir öğretimden elde edilecek bilgiler, düzensiz bilgilerdir. Düzensiz bilgi, ilkel insanın bilgisidir ve insanı, toplumun gelişme yasalarına koşut hazırlayamaz. Gelişme yasalarına göre değiştirilmemiş insan, çağın dışında kalır. Tıp öğretimi görmüş bir kişi, tıp eğitiminden yararlanmamışsa, insana bakmasını bilemeyecektir. Onun için, hastası bir tecaret nesnesidir. Tıp eğitimi almış kişi, hastaya ve hastalığa karşı yansızdır. Öyle ki, aynı hastalığa sahip kişiler, ayrı insanlardır. Her insanın ayrı bir diyalektik varlık olduğunu kavramamış bir doktor, tıp öğretimi görmüştür, ama tıp eğitiminden geçmemiştir. Sorun buradadır.

Eğitici, şu ilkeyi unutmamalıdır: **"İnsan, kendisini etkilemeden, başka bir insanı etkileyemez."** Bir öğrenciyi eğitmek, bir bakıma, eğiticinin kendisini eğitmesidir. Çok ince bir sanattır eğitim. Baskıyı, disiplini, erkeyi, özgürlüğün hizmetine vermektir. İnsanı özgürleştirmeyi erekleleyen öğretmci ve eğitim dizgesi (sistem), evrensel insana karşı sorumlu insan yetiştirir. Özgür insanı ereklemeyen eğitim, **"kul"** yetiştirir. Kulları bir doktor, öğretmen, yargıç, mühendis ya da yönetici, insana karşı yansız davranamaz, insan için sorumluluk duymaz. Kulu olduğu düşüncenin tutsağıdır. Çünkü, yansız değilse, üç beş dogmanın egemenliğinde, **"yayar"**ı, **"çıkır"**la karıştırır. **"Çıkır"** kavramı, tüm evrensel değerlerin doğasını altüst eder. Çıkır, kimi zaman, bilinçsizlikle de örtüşür.

Bu aşamada, toplumsal bir sorumsuzluk da görülüyor. Anababalar (ebeveyn), çocuklarını uzman ellere teslim ettiklerini düşünüp sorumluluktan kaçıyorlar. Denebilir ki, insanımızı eğitmek amacıyla hiçbir şey yapmıyoruz. Toplumsal yakınma çok, ama sorunu araştırmak isteyen yok. Yetiştirdiğimiz insanların ahlaksal ve anlaksal (zihni) biçimlenmeleri, insanın evrensel değerlerine ters düşüyor. Örneğin, günümüzün öğretmeni, öğrencisini kazanç nesnesi olarak görüyor. Yaşama hazırladığımız insanı, gelir nesnesi olarak düşünüyorsak, her türlü ulusal değerimizi ve toplumsal varlığımızı tehlikeye atmış sayılırız. Karşılaştığımız sorun da bu değil mi?

Öğretici (her aşamadaki öğretmen), kendisini öğretmci olarak kabul etmedikçe, sorunun çözümü yoktur. Hastalıkları bilen, iyileştiren doktor yetiştirebiliriz, ama hastasıyla ilişki kuran, evrensel insanın sorunlarını yanıtlayan doktor yetiştiremeyiz. Evrensel insanın sorunlarını yanıtlayan doktor, aklın yargıçı önünde her durumu yargılayan kişidir. Kısıtı aydındır. Aydınlanmamış hiçbir doktor, toplumun varlığına katkıda bulunamaz. Üç beş dogmanın tutsağıdır o.

Aydınlanmış insan, hiçbir zaman, bilgilerini, becerilerini ve yeteneklerini, eğittiği kişinin ya da iyileştirdiği kimsenin istencini kendisine boyun eğdirmek amacıyla kullanmaz. Hayvan eğitenler için, **"boyun eğdirmeye"** vazgeçilmez bir yöntemdir, ama insan

eğiticileri için, eğittikleri insanı, kendi istençlerine boyun eğdirme, bir başarısızlıktır. Gençleri eğiten kimsenin en önemli özelliği “**ruh tazeliği**”dir. Ruh tazeliğine sahip kimse, toplumun gelişme yasalarına göre kendisini sürekli geliştirir. Hangi yaşta olursa olsun, ruh tazeliği taşıyan öğretmen, gençlerin duyduklarını duyar, bilgi tazeliğine önem verir. Öğretmen kişiliğiyle eğitici kişiliğini bütünleştirir. Öğretimi, öğrencisine bilgi verir, eğitimi biçin verir. Bir tıp öğretimi üyesinin işlevi de, toplumun sağlık ordusuna katmak için yetiştirdiği kimseye, bir yandan tıp sanatının gereksediği bilgileri vermek, bir yandan da, evrensel insanın değerlerine saygının bilincini aktarmaktır. Öğretimi, kendisini eğitimcilikten ayrı tutamaz. Bilgisi sınırlı biri, özellikle çocukları ve gençleri biçimlendirmede sıkıntılara düşer. Eğitim ve öğretimi, bir bütünü oluştururlar. Birine öğretimi vermek, kaynağında, o kişinin, doğal aklını kullanarak bilgi edinmesine katkıda bulunmaktır. Bu da biçimlendirmeyle olur.

Bu yapı, bir disiplini ifade ediyor. Bir konuyu ortaya koymak, onun nasıl yapılacağını açıklamak, her soruyu apaçık yanıtlamak, deneyleri yorumlamak, yürütülen usavurmaları değerlendirmek ve tüm sonuçları, güç beğenir bir öğrenim topluluğuna sunmak değin mükemmel bir disiplin olamaz. Sanırım, en iyi öğretimi yöntemi, hiçbir konuyu ıskalamadan, hiçbir bilgiyi yoksullaştırmadan, soyut ve anlaşılabilir duruma getirmeden basitleştirmektir. Bu güç işi, hiçbir usta yapmamıştır. Öğretim yöntemleri, öğrenmek isteyenlerin yeteneklerinin farklılığının ürünüdür. Bu yapıtı, bu farklılığı gözettiği için önemlidir.

Vecihi TİMURÖĞLU

Yazarlar

Prof. Dr. Osman Abbasoğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Dr. Samira Abdi Abgarmi

Serbest Hekim

Prof. Dr. Turan Acıcan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Gupse Adalı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
İstanbul Ümraniye Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği

Prof. Dr. Cafer Adıgüzel

Medicana Ataşehir Hastanesi
Hematoloji ve Kemik İliği Nakli Ünitesi

Uzm. Dr. Cem Adıyaman

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı

Doç. Dr. Amra Adrović

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Romatoloji

Öğr. Gör. Fatma Elçin Afşar

Atılım Üniversitesi Sağlık Hizmetleri
Meslek Yüksekokulu
Tıbbi Teknikler ve Hizmetler

Prof. Dr. Servet Akar

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Romatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. O. Meltem Akay

Koç Üniversitesi Hastanesi
Hematoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Esen Akbay

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı

Prof. Dr. Hakan Akbulut

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Müge Akbulut

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ali Akdoğan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Romatoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Neslihan Akdoğan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Özer Akgül

İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Hediye Seval Akgün

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Prof. Dr. Barış Akıncı

Özel Muayenehane

Prof. Dr. Seda Banu Akıncı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Yoğun Bakım Bilim Dalı

Prof. Dr. İbrahim Akkurt

Ankara Özel Çankaya Hastanesi
Göğüs Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Müge Akmansu

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Murat Akova

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Yonca Aydın Akova

Özel Bayındır Hastanesi
Göz Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Erhan Akpınar

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Seval Akpınar

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Hematoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Kenan Aksu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Romatoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Feryal Akşan

İstanbul Aydın Üniversitesi

Arş. Gör. Dr. Burak Yasin Aktaş

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Dilek Aktaş

Ankara Damagen Genetik Tanı Merkezi

Doç. Dr. Oktay Halit Aktepe

Abant İzzet Baysal Eğitim ve
Araştırma Hastanesi

Doç. Dr. Tülin Aktürk

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi
Nöroloji Kliniği

Prof. Dr. Ömer Akyürek

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Öğr. Gör. L. İpek Rudvan Al

Hacettepe Üniversitesi Aşı Enstitüsü
Aşı Çalışmaları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Özkan Alan

Koç Üniversitesi Hastanesi
Medikal Onkoloji Kliniği

Prof. Dr. Yasemin Alanay

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Rıdvan Ali

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ali Alkan

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Sevil Alkan

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

Prof. Dr. Ahmet Alpman

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Dr. Serra Alpözen

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı

Prof. Dr. Ali Timuçin Altın

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Öğr. Gör. Dr. Mustafa Altınkaynak

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Alev Eroğlu Altınova

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Savaş Altınsoy

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Uzm. Dr. Enes Altunay

Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan
Uygulama ve Araştırma Merkezi
Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Uzm. Dr. Hayriye Altunay

Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan
Uygulama ve Araştırma Merkezi
Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Zilan Bazancir Apaydın

Ankara Medipol Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi
Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Enes Ardiç

Yüksekova Devlet Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Mustafa Arıcı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Nurok Arık

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Nefroloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Zafer Arık

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Turgay Arınsoy

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Nefroloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Başak Yalıcı Armağan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Fikret Arpacı

Liv Hospital Ankara Tıbbi Onkoloji Kliniği

Prof. Dr. Ethem Murat Arsava

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Orhan Arseven

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Çağatay Arslan

İzmir Ekonomi Üniversitesi
Medical Point Hastanesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Serap Arslan

Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Hanzade Aybükü Ünal

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Algoloji Bilim Dalı

Dr. Abdullah Tarık Aslan

The University of Queensland Faculty of
Medicine Centre for Clinical Research
Brisbane Queensland Australia

Uzm. Dr. Ceyla Ataç

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nöroloji Kliniği

Prof. Dr. Nilgün Atakan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Hüseyin Tuğrul Atasoy

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Dr. Elif Nazlı Serin Ataş

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Aşkın Ateş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Kenan Ateş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Selma Ateş

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Yüksel Ateş

Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Aynur Atilla

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

Prof. Dr. Ayşegül Atmaca

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı

Prof. Dr. Yusuf Atmaca

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Volkan Atmış

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Geriatri Bilim Dalı

Doç. Dr. Gülen E. Atilla

Klinik Biyokimya Uzmanı - Serbest Hekim

Uzm. Dr. Çağlayan Merve Ayaz

Ankara Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları
ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Yusuf Ayaz

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Gözde Şengül Ayçiçek

Etilik Şehir Hastanesi
Geriatri Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Aydemir

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı

Dr. Mehmet Kasım Aydın

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Murat Aydın

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

Doç. Dr. Ömür Aydın

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Aydoğın Aydoğdu

Ankara Endobesity Clinic Medica
International

Doç. Dr. Musa Barış Aykan

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Onkoloji Kliniği

Prof. Dr. Necip Aytağ

İstanbul Hisar Hospital
Gastroenteroloji ve Hepatoloji Kliniği

Öğr. Gör. Dr. Cansu Babahan

Ankara Üniversitesi Kanser Araştırma Enstitüsü

Prof. Dr. Aylin Babalık

İstanbul Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve
Göğüs Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma
Merkezi

Prof. Dr. Cenk Babayigit

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sait Bağcı

Özel Ortadoğu Hastanesi
Gastroenteroloji Kliniği

Doç. Dr. Gülay Şimşek Bağır

Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan
Uygulama ve Araştırma Merkezi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı

Doç. Dr. M. Demir Bajın

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Fzt. Gamze Arın Bal

Hacettepe Üniversitesi Fizik Tedavi ve
Rehabilitasyon Fakültesi
Kas İskelet Fizyoterapisi ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı

Doç. Dr. Tayibe Bal

Abant İzzet Baysal Üniversitesi
Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. H. Yasemin Balaban

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Cafer Balcı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Geriatri Bilim Dalı

Prof. Dr. Mustafa Kemal Balcı

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı

Doç. Dr. Şafak Özer Balın

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Doç. Dr. Kenan Barut

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Romatoloji Bilim Dalı

Dr. Emir Baskovski

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Dr. Volkan Baş

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Başel

İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Yoğun Bakım Anabilim Dalı

Dr. Sümeyye Başer

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sevim Bavbek

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Mustafa Kemal Bayar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Yoğun Bakım Bilim Dalı

Prof. Dr. Nesrin Öcal Baygın

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Göğüs Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Miyase Bayraktar

Özel Uluğbey Tıp Merkezi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Kliniği

Prof. Dr. Taner Bayraktaroğlu

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi
Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Fahri Bayram

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Mehmet Baysal

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Erol Belgin

Ankara Medipol Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi
Odyoloji Bölümü

Prof. Dr. Serdar Berk

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Berkten Berkalp

TOBB Etü Hastanesi Kardiyoloji Kliniği

Doç. Dr. Onat Bermede

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ayşe Coşkun Beyan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sevinç Eraslan (Biberoğlu)

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Heval Can Bilek

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

Prof. Dr. Habib Bilen

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Burak Bilgin

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nazmi Bilir

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Doç. Dr. Fulya Bayındır Bilman

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği

Prof. Dr. M. Serhat Birengel

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Doç. Dr. Elif Birtaş

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Erdal Bodakçı

Eskişehir Şehir Hastanesi
Romatoloji Kliniği

Öğr. Gör. Feyza Bora

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. A. Sedat Boyacıoğlu

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Hatice Bölek

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Yenimahalle Eğitim Araştırma Hastanesi
İç Hastalıkları Kliniği

Doç. Dr. Şermin Börekçi

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. I. İrem Budakoğlu

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Abdullah Büyükçelik

Acıbadem Kayseri Hastanesi
İç Hastalıkları Kliniği

Doç. Dr. Mehmet Cabalak

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

Prof. Dr. Duran Canatan

Antalya Genetik Hastalıkları Tanı Merkezi

Prof. Dr. Başar Candemir

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Doç. Dr. Aslıhan Candevir

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mustafa Cankurtaran

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Geriatri Bilim Dalı

Prof. Dr. Döndü Üsküdar Cansu

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

Prof. Dr. Zeynep Cantürk

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

Doç. Dr. Ethem Turgay Cerit

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Berrin Ceyhan

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Burak Civelek

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Koordinatör
Başhekim Yardımcısı

Prof. Dr. Ahmet Coşar

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Uzm. Dr. Çağlar Coşardereioğlu

Division of Geriatric Medicine and
Gerontology Johns Hopkins University
School of Medicine

Prof. Dr. Hasan Şenol Coşkun

Akdeniz Üniversitesi İç Hastalıkları
Anabilim Dalı
Tıbbi Onkoloji Kliniği

Prof. Dr. Mehmet Coşkun

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nail Çağlar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Özge Çağlar

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nahit Çakar

Amerikan Hastanesi
Genel Yoğun Bakım Bölümü

Prof. Dr. Nuri Çakır

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

Uzm. Dr. Hatice Çalışkan

Amerikan Tıp Merkezi
İç Hastalıkları ve Geriatri Bölümü

Uzm. Dr. Hatice Çalışkan Burgucu

Konya Şehir Hastanesi Endokrin ve
Metabolizma Hastalıkları

Arş. Gör. Dr. Zeynep Cansu Çalışkan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Büşra Betül Özmen Çapın

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Mikrobiyoloji Kliniği

Prof. Dr. Caner Çavdar

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Nefroloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Çağatay Çavuşoğlu

Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve
Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Ayşe Çefle

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Romatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Gülfem E. Çelik

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı

Prof. Dr. İsmail Çelik

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Pınar Çelik

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Süleyman Çelik

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı – Emekli

Prof. Dr. Turgay Çelikel

Acıbadem Sağlık Grubu
Dr. Şinasi Can (Kadıköy) Hastanesi
Göğüs Hastalıkları Kliniği

Uzm. Dr. Emre Çeliksöy

Kocaeli Şehir Hastanesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Prof. Dr. Arif Çımrın

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Güle Çınar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Doç. Dr. Alper Çıraklı

Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Aydın Çiledağ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Melek Çivi

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Yoğun Bakım Bilim Dalı

Prof. Dr. Demet Çorapçıoğlu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı

Uzm. Dr. Süheyla Çöteli

Ankara Etilik Şehir Hastanesi
Geriatri Kliniği

Doç. Dr. Zafer Çukurova

İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği
Yoğun Bakım Ünitesi

Prof. Dr. Cavit Çulha

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Kliniği

Prof. Dr. Nevzat Dabak

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Şennur Dabak

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ülkü Dağlı

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Didem Şener Dede

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ahmet Muzaffer Demir

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nazlım Aktuğ Demir

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Tevfik Demir

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

Prof. Dr. Kubilay Demirağ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Yoğun Bakım Bilim Dalı

Uzm. Dr. Emine Kübra Dindar Demiray

Bitlis Devlet Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Soner Demirbaş

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Şerife Altun Demircan

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

Doç. Dr. İbrahim Demirci

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Kliniği

Uzm. Dr. Ufuk Demirci

Edirne Devlet Hastanesi
İç Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Yavuz S. Demirel

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı

Prof. Dr. Ahmet Demirkazık

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Gülay Demirtaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Nefroloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Olgun Deniz

Bursa Şehir Hastanesi
Palyatif Bakım Ünitesi Geriatri Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Seçil Deniz

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ülver Boztepe Derici

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Oğuzhan Deyneli

Koç Üniversitesi Hastanesi
Endokrinoloji Kliniği

Uzm. Dr. Ömer Diker

Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi
Medikal Onkoloji Kliniği

Prof. Dr. Yalın Dikmen

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Yoğun Bakım Bilim Dalı

Prof. Dr. Kamil Dilek

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Nefroloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Olcay Dilken

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Yoğun Bakım Bilim Dalı

Uzm. Dr. Zeynep Tokar Dincer

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Romatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Haner Direskeneli

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Romatoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Gülçin Telli Dizman

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Prof. Dr. İbrahim Doğan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Nazım Doğan

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Doç. Dr. Özlem Akgün Doğan

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Hakan Doğruel

Antalya Atatürk Devlet Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Kliniği

Uzm. Dr. Rana Tuna Doğrul

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Geriatri Kliniği

Prof. Dr. Burcu Balam Yavuz

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Geriatri Bilim Dalı

Prof. Dr. Gazanfer Doğu

İstanbul Aydın Üniversitesi
Spor Bilimleri Fakültesi

Doç. Dr. Oya Dönmez

İzmir Tınaztepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Bölümü

Prof. Dr. Belda Dursun

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Nefroloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Berker Duman

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Psikiyatri Anabilim Dalı, Konsültasyon-
Liyezon Psikiyatrisi Bilim Dalı

Dr. Emine Şebnem Durmaz

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Makbule Seda Bayrak Durmaz

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı

Arş. Gör. Bekir Mert Durukan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Elif Durukan

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Prof. Dr. Cihad Dündar

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Prof. Dr. Tefvik Ecder

Liv Hospital Vadistanbul
Nefroloji Kliniği

Prof. Dr. Turhan Ece

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Numan Ekim

Ankara Güven Hastanesi
İç Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. H. Meral Ekşioğlu

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği - Emekli

Prof. Dr. Funda Elmacioğlu

İstinye Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
Beslenme ve Diyetetik Bölümü

Prof. Dr. Rıfat Emral

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Yeşim Eralp

Acıbadem Mehmet Aydınlar Üniversitesi
Senoloji Enstitüsü

Uzm. Dr. Dilek Eraslan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı

Doç. Dr. Abidin Erdal

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Nöroloji Kliniği

Prof. Dr. Rengin Erdal

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Prof. Dr. İknur Erdem

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ş. Remzi Erdem

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Bekir Faruk Erden

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Haluk Erdoğan

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Mustafa Erdoğan

Marmara Üniversitesi
Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Romatoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Fatma Ayşen Eren

Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Algoloji Birimi

Dr. Yasin Maruf Ergen

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Gastroenterolojisi Kliniği

Doç. Dr. Bilal Ergül

Ankara Lokman Hekim Hastanesi
Gastroenteroloji Kliniği

Prof. Dr. Ufuk Ergün

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sibel Ergüven

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Emekli Öğr. Gör.

Uzm. Dr. Döne Gülçin Unutmaz Erkaya

İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi
İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Mustafa Erman

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. İmdat Eroğlu

Van Muradiye Devlet Hastanesi
İç Hastalıkları Kliniği

Uzm. Dr. Cihan Erol

Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Onkoloji Kliniği

Prof. Dr. Çetin Erol

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Çiğdem Erol

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Prof. F. Fevzi Ersoy

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Reyhan Ersoy

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

Prof. Dr. M. Eda Ertörer

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Adana Dr.Turgut Noyan Uygulama ve
Araştırma Merkezi Endokrinoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Damla Ertürk

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları
Kliniği

Öğr. Gör. Dr. Sinem Nihal Esatoğlu

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Romatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Bahar Artım Esen

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Dahili Tıp Bilimleri, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Kerim Esenboğa

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Dorina Esendağlı

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Özgen Eser

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Öğr. Gör. Ayla Esin

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Mert Eşme

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Geriatri Bilim Dalı

Prof. Dr. Sibel Ersoy Evans

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Bayram Farisoğulları

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Romatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Hikmet Fırat

Ankara Etlik Şehir Hastanesi
Göğüs Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Ayşe Gelal

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Bilun Gemicioğlu

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Fatma Genç

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi
Nöroloji Kliniği

Prof. Dr. Serap Gençer

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sedef Gidener

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Burçin G. İremli

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı

Prof. Dr. Çiğdem Gökçe

Kadıköy Florence Nightingale Hastanesi
Nefroloji Kliniği

Uzm. Dr. Dilara Turan Gökçe

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Gastroenteroloji Kliniği

Prof. Dr. Ali Necati Gökmen

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Abdullah Gölbol

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Kliniği

Prof. Dr. Yasemin Biçer Gömceli

Üsküdar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Mehmet Gökhan Gönenli

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Metin Güçlü

Bursa Tıp Fakültesi Yüksek İhtisas
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Kliniği

Doç. Dr. Özlem Gül

Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Çağatay Güler

Halk Sağlığı Uzmanı

Doç. Dr. Erkmen Gülhan

Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği

Prof. Dr. Mustafa Güllülü

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Nefroloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Duygu Gülseren

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Yasemin Gülseren

Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi
Tıbbi Viroloji Kliniği

Prof. Dr. Murat Gültekin

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Gör. Ezgi Gülsen

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Doç. Dr. Selcan Gültuna

Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
İmmünoloji ve Alerji Birimi

Prof. Dr. Fatma Gümrük

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Halil Gümüş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Haldun Gündoğdu

Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Cerrahisi Bilim Dalı

Uzm. Dr. Süheyla Ayça Gülenay Gümüş

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
İç Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Engin Güney

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı

Uzm. Dr. Gökçen Güngör Semiz

Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Güneş Gür Aksoy

Özel Muayenehane

Uzm. Dr. Pınar Gürkaynak

Karabük Üniversitesi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Kliniği

Prof. Dr. Adalet Gürlek

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Alper Gürlek

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

Dr. Öğr. Üyesi Fatih Gürler

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Gamze Gürsoy

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Doç. Dr. Deniz Can Güven

Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi
Medikal Onkoloji Kliniği

Prof. Dr. Hülya Güven

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Meltem Gülhan Halil

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Geriatri Bilim Dalı

Doç. Dr. Mehmet Hamamcı

Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Vedat Hamuryudan

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Romatoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Filiz Ekşi Haydardedeoğlu

Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan
Uygulama ve Araştırma Merkezi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı

Doç. Dr. Cem Haymana

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Kliniği

Op. Dr. Seray Hazer

Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Özant Helvacı

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Nefroloji Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan Herdi

Antalya Bilim Üniversitesi
Psikoloji Bölümü

Prof. Dr. Veli Muzaffer Murat Hız

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. A. Şefik Hoşal

Atılım Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Erdal Işık

Psikiyatrist - Psikoterapist - Serbest Hekim

Prof. Dr. Ramazan İdilman

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Aydan İkincioğulları

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk İmmünolojisi ve Allerjik Hastalıkları
Bilim Dalı

Prof. Dr. Mehmet Turan İnal

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Yoğun Bakım Bilim Dalı

Prof. Dr. Dilara İnan

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Levent Ertuğrul İnan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Nöroloji Kliniği

Prof. Dr. Murat İnanç

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Romatoloji Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Şaban İncecik

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ayça İnci

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nefroloji Kliniği

Arş. Gör. Bediz Kurt İnci

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Ahmet Çağkan İnkaya

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Sabir İsrailov

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Muhammed B. Jaiteh

Alanya Anatolia Hospital
İç Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Gökhan Kabaçam

Özel Güven Hastanesi
Gastroenteroloji Kliniği

Prof. Dr. Yasemin Kabasakal

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Seda Kahraman

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Ferda Ş. Kahveci

Acıbadem Bursa Hastanesi
Anesteziyoloji ve Yoğun Bakım Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi İrem Akdemir

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Prof. Dr. İsmail Hakkı Kalkan

TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Umut Kalyoncu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Bahar Kandemir

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Emin Kansu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ve
Kanser Enstitüsü Emekli Öğretim Üyesi

Dr. Canan Şehit Kara

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

Dr. Öğr. Üyesi Emre Kara

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

Dr. Melda Bahap Kara

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

Doç. Dr. Umut Kara

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Banu Karaca

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Ömer Karadağ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Romatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Yeşim Sücüllü Karadağ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ankara Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği

Prof. Dr. Ayşen Karaduman

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Gizem Karahan

Ankara Mamak Devlet Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Prof. Dr. Sema Karakuş

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Sedanur Gülsaran Karaman

Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Hematoloji Kliniği

Uzm. Dr. Dilek Karamanlioğlu

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Prof. Dr. İlkay Karaoğlu

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Remzi Karaoğuz

Lösante Çocuk ve Yetişkin Hastanesi
Kardiyoloji Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Ali Karataş

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Oğuz Karcioğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Özgür Kasapçopur

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Romatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Timuçin Kaşifoğlu

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

Prof. Dr. Taylan Kav

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Halil Kavgacı

Trabzon Medikal Park Hastanesi
Tıbbi Onkoloji Kliniği

Prof. Dr. Ahmet Kaya

Konya Özel Büyükşehir Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Kliniği

Prof. Dr. Akın Kaya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Cansın Tulunay Kaya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Dr. Deniz Ece Kaya

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Biyostatistik ve Biyoinformatik Bölümü

Doç. Dr. Fatima Aerts Kaya

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kök Hücre Bilimleri Anabilim Dalı

Doç. Dr. Filiz Demirel Kaya

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği

Prof. Dr. Selçuk Kaya

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

Prof. Dr. Gülşah Kaygusuz

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sedat Kaygusuz

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Şeyma Betül Kayhan

Bayburt Devlet Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Kliniği

Prof. Dr. Çetin Kaymak

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim
Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Kliniği

Prof. Dr. Gökhan Keser

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Romatoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Gül Sema Yıldırım Keskin

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Onkoloji Kliniği

Doç. Dr. Onur Keskin

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Esra Kaya Kılıç

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

Prof. Dr. Mustafa Kılıçkap

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sadık Kılıçturgay

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Oğuz Kılınç

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Gizem İrem Kınıklı

Hacettepe Üniversitesi Fizik Tedavi ve
Rehabilitasyon Fakültesi
Kas İskelet Fizyoterapisi ve
Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Prof. Dr. Gülay Kınıklı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Romatoloji Bilim Dalı Başkanlığı

Doç. Dr. Sami Kınıklı

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Kliniği

Doç. Dr. Onur Kırkızlar

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Hematoloji Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Tuğcan Alp Kırkızlar

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dahili Tıp Bilimleri İç Hastalıkları

Doç. Dr. M. Cemal Kızırlarslanoglu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Konya Şehir Hastanesi
İç Hastalıkları ve Geriatri Kliniği

Prof. Dr. Süleyman Serdar Koca

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Muhammet Kocabaş

Başkent Üniversitesi
Konya Uygulama ve Araştırma Merkezi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Özcan Kocatürk

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Cengiz Korkmaz

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dahili Tıp Bilimleri Bölümü

Uzm. Dr. Fatmanur Korkmaz

Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Kliniği

Uzm. Dr. Volkan Kozluca

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Oğuz Köktürk

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Süheyla Kömür

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları
Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Ahmet Kömürcüoğlu

İzmir Özel Gazikent Tıp Merkezi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Uzm. Dr. Hasan Tankut Köseoğlu

Sağlık Bilimleri Ankara Şehir Hastanesi
İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji Uzmanı

Prof. Dr. Mustafa Kulaksızoğlu

Necmettin Erbakan Üniversitesi
Meram Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı

Prof. Dr. Figen Kuloğlu

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Özlem Özdemir Kumbasar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. İbrahim Kurt

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Yoğun Bakım Bilim Dalı

Prof. Dr. Özgür Kurt

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Behice Kurtaran

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Öğr. Gör. Dr. Olcay Kurtulan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Aslı Kuruoğlu

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dahili Tıp Bilimleri Bölümü

Dr. Öğr. Üyesi Tuba Kuruoğlu

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

Doç. Dr. Ferit Kuşcu

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Doç. Dr. Oğuz Kuşcu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

Arş. Gör. Dr. Selim Kuşlu

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Yoğun Bakım Bilim Dalı

Prof. Dr. Gülnihal Kutlu

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Murat Kutlu

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Selda Sayın Kutlu

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Aysun Aybal Kutlugün

Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği

Prof. Dr. Işın Kuzu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Reyhan Diz Küçükkaya

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Hematoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Orhan Küçükşahin

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Romatoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. İrem Küçükyıldız

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Elif Küpeli

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Salih Maçın

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Dilek Memiş

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Yoğun Bakım Bilim Dalı

Doç. Dr. Coşkun Meriç

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Kliniği

Öğr. Gör. Dr. Esra Ünsay Metan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı

Prof. Dr. Gökhan Metan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Kübra Mehel Metin

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nöroloji Kliniği

Prof. Dr. Muzaffer Metintaş

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nihal Arzu Mirici

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Dilşad Mungan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı

Doç. Dr. Pınar Mutlu

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Aslı Nar

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı

Prof. Dr. Seda Sancak Nurdan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Dilek Oğuz

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. İ. Kivılcım Oğuzülgen

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Aydan Ongun

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Hakan Oral

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Hematoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Ayşegül Oruç

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Emine Osma

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Oğuz Öğretmenoğlu

Medicana International
Ankara Hastanesi

Prof. Dr. Ö. Berna Çakmak Öksüzoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Etlik Şehir Hastanesi İç Hastalıkları ve Tıbbi
Onkoloji Uzmanı

Doç. Dr. Gürol Öksüzoğlu

Bayındır Hastanesi
Gastroenteroloji Kliniği

Öğr. Gör. Ayşe Öktem

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Ali Öncül

Denizli Devlet Hastanesi
Yetişkin İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları
Kliniği

Prof. Dr. Zeynep Pınar Önen

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Yaşar Ali Öner

İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Fatma Alibaz Öner

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Romatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Metin Önerci

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Banu Önvural

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Doç. Dr. Serra Örsten

Hacettepe Üniversitesi
Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

Prof. Dr. Şerife Gül Öz

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ersan Özasan

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Gastroenteroloji Kliniği

Prof. Dr. Metin Özata

Endokrin - Metabolizma Uzmanı
Serbest Hekim

Prof. Dr. Ömer Özbakır

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Murat Özban

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Yusuf Özbel

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Sümeysa Özberk

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Nefroloji Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Cihangir Özcan

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Prof. Dr. Perihan Ergin Özcan

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Yoğun Bakım Bilim Dalı

Prof. Dr. Osman İlhami Özcebe

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Menekşe Özçelik

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Burcu Özdemir

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Prof. Dr. Nuriye Özdemir

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Huri Özdoğan

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Romatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Mustafa Özdoğan

Memorial Antalya Hastanesi
İç Hastalıkları ve Tıbbi Onkoloji Kliniği

Prof. Dr. Çağdaş Özdöl

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Hasan Özen

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Mehmet Özen

İstinye Üniversitesi Medical Park
Gaziosmanpaşa Hastanesi Hematoloji Kliniği

Arş. Gör. Yeşim Özgüler

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Tuncay Özgünen

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı - Emekli

Dr. Öğr. Üyesi Gökhan Özgür

Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi
Cerrahi Tıp Bilimleri Göz Hastalıkları
Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Seçil Özışık

Koç Üniversitesi Hastanesi
Endokrinoloji, Diyabet ve Metabolizma
Hastalıkları Kliniği

Uzm. Dr. Gül Güzelant Özköse

İstanbul Çam ve Sakura Şehir Hastanesi
Romatoloji Kliniği

Öğr. Gör. Dr. Ece Özogul

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Cemile Özsürekeçi

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Geriatri Kliniği

Uzm. Dr. Mahmut Kürşat Özşahin

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Pınar Öztaş

Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

Öğr. Gör. Dr. Bengi Öztürk

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Mustafa Öztürk

Özel Akhisar Doğu Hastanesi
İç Hastalıkları ve Tıbbi Onkoloji Kliniği

Prof. Dr. Savaş Öztürk

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Nefroloji Bilim Dalı

Dr. Yasin Öztürk

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. A. Ömer Özütemiz

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Ezgi Özyılmaz

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Nil Özyüncü

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Erkan Parlak

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Kliniği

Prof. Dr. Saime Paydaş

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Nefroloji Bilim Dalı

Dr. Mehmet Yasir Pektezel

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Hüsnü Pullukçu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Doç. Dr. Hikmet Saçmacı

Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Emel Sağıroğlu

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Bülent Saka

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

Uzm. Dr. Burcu Meryem Atak Sançmış

Elbistan Devlet Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Kliniği

Prof. Dr. Funda Sarı

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Nefroloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Nuran Sarı

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ramazan Sarı

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

Prof. Dr. Faik Sarıaloğlu

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Öğr. Gör. Elif M. Sarıcaoğlu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Dr. Tuğba Pamukçu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sevgi Saryal

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Bahar Say

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Başak Özgen Saydam

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Kliniği

Prof. Dr. Füsün Saygılı

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

Prof. Dr. M. Murat Sayın

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Gülhane Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Anabilim Dalı

Prof. Dr. Tamer Sayın

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nilgün Sayınalp

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Sabri Sayınalp

Ankara Söğütözü Bayındır Hastanesi
Endokrinoloji Kliniği

Prof. Dr. Abdullah Sayın

İzmir Ekonomi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nedim Yılmaz Selçuk

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Levent Sennaroğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Ahmet Sertçelik

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Prof. Dr. Rüştü Serter

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi
Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı

Prof. Dr. Mehmet Şükrü Sever

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Emire Seyahi

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Ayşegül İnci Sezen

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy
Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Dr. Öğrt. Üyesi Serdar Sezer

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Romatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Uluhan Sili

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Betül Ayşe Sin

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Bülent Sivri

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Dr. Öğr. Gör. Fatma Gizem Sonugür

Ankara Üniversitesi
Kanser Araştırma Enstitüsü

Prof. Dr. Y. Alper Sönmez

Ankara Güven Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Kliniği

Doç. Dr. Meliha Çağla Sönmezer

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Kerim Sönmezoğlu

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Doç. Dr. Zeynep Çelebi Sözen

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı

Prof. Dr. Gülsan Türköz Sucak

İstanbul Medical Park Bahçelievler Hastanesi
Hematoloji Kliniği

Doç. Dr. Nuretdin Suna

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı Ankara Hastanesi

Prof. Dr. Gültekin Süleymanlar

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. İnci Süleymanlar

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Şua Sümer

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nilda Süslü

Kulak Burun Boğaz Uzmanı - Serbest Hekim

Doç. Dr. Ahmet Rıza Şahin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Adana Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Gizem Kumru Şahin

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. İbrahim Şahin

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Onur Erdem Şahin

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sedef Şahin

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Sezgin Şahin

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Romatoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Çağrı Akın Şekerci

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit Şendur

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği

Prof. Dr. Alper Şener

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

Prof. Dr. Filiz Çay Şenler

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı.

Uzm. Dr. Levent Şensoy

Ordu Fatsa Devlet Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Kliniği

Prof. Dr. Evren Şentürk

Koç Üniversitesi Hastanesi
Yoğun Bakım Bilim Dalı

Doç. Dr. Cem Şimşek

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Arzu Taghiyeva

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Türkan Seda Tan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nermin Tanık

Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mine Durusu Tanrıöver

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve
Hacettepe Üniversitesi Aşı Enstitüsü

Prof. Dr. Fatih Tanrıverdi

Memorial Kayseri Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Kliniği

Prof. Dr. İlhan Tarkun

Anadolu Sağlık Merkezi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Kliniği

Uzm. Dr. Mehmet Nedim Taş

Manisa Şehir Hastanesi
Romatoloji Kliniği

Uzm. Dr. Zahit Taş

Çermik Devlet Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Kliniği

Uzm. Dr. Zeynep Tekin Taş

Sincan Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Kliniği

Doç. Dr. Pınar Taşar

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Cantürk Taşçı

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Göğüs Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Ömer Faruk Tekbaş

İş Sağlığı ve Güvenliği - Emekli

Prof. Dr. Emre Tekgündüz

Memorial Bahçelievler Hastanesi
Hematoloji Kliniği

Uzm. Dr. Ayhan Tekiner

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Prof. Dr. Lütfi Telci

Acıbadem Sağlık Grubu Atakent Hastanesi
Anesteziyoloji Kliniği

Doç. Dr. Fatih Temoçin

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

Prof. Dr. Sibel Temür

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Doç. Dr. Özlem Terzi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Prof. Dr. Bülent Tokgöz

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Nefroloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Pınar Kubilay Tolunay

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Özge Özgen Top

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ömercan Topaloğlu

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı

Prof. Dr. Mehmet Akif Topçuoğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Arzu Topeli

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

Prof. Dr. Hüseyin İlksen Toprak

İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Prof. Dr. Seray Töz

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Simru Tuğrul

İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Prof. Dr. Abdullah Tuli

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Melek Tulunay

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mehmet Tunca

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Tuğba Tunç

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Yeşim Tunçok

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ergin Turan

Kulak Burun Boğaz Uzmanı - Serbest Hekim

Doç. Dr. Batuhan Turgay

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Prof. T. Murat Turgay

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sibel Turhan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Tuba Turunç

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Kliniği

Prof. Dr. Eralp Tutar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ercan Türkmen

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Nefroloji Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Türe

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Dr. Barış Türkbeş

National Cancer
Institute USA

Prof. Dr. Tayfun Uçar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı

Prof. Dr. Serdal Uğurlu

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Romatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Demet Menekşe Gerede Uludağ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Hülya Özel Ulusoy

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Yoğun Bakım Bilim Dalı

Doç. Dr. Oğuz Abdullah Uyaroğlu

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

Dr. Mertcan Uzun

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ömrüm Uzun

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Enver Üçbilek

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Şengül Üçer

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Kliniği

Prof. Dr. Serap Üçler

İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu
Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Nöroloji Kliniği

Doç. Dr. Elif Gülsüm Ümit

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Hematoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Aydın Ünal

Bağcılar Medipol Mega Üniversitesi Hastanesi
Nefroloji Kliniği

Prof. Dr. Necmettin Ünal

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Yoğun Bakım Bilim Dalı

Prof. Dr. Serhat Ünal

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Şule Ünal

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Yasemin Ünal

Bandırma Onyedil Eylül Üniversitesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Pelin Ünsal

Ankara Etik Şehir Hastanesi
İç Hastalıkları Geriatri Kliniği

Prof. Dr. Mustafa Ünübol

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı

Doç. Dr. Gamze Kalın Ünüvar

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Dr. Tutku Ünver

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kanser Araştırma Enstitüsü

Prof. Dr. Yüksel Ürün

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Songül Acar Vaizoğlu

Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Doç. Dr. Hacer Doğan Varan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Geriatric Bilim Dalı

Doç. Dr. Veyisel Kutay Vurgun

Ankara Liv Hospital Kardiyoloji Kliniği

Uzm. Dr. Abdullah Yalçın

Afyonkarahisar Devlet Hastanesi
Yoğun Bakım Kliniği

Prof. Dr. Başak Yalçın

Özel Muayenehane

Prof. Dr. Bülent Yalçın

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Mehmet Muhittin Yalçın

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Şuayib Yalçın

Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü

Doç. Dr. Tuğba Yanık Yalçın

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Mehmet Yaşar

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği

Doç. Dr. Cavit Işık Yavuz

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Prof. Dr. Güzin Fidan Yaylalı

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı

Prof. Dr. Ayten Yazıcı

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İmmünoloji ve Romatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Dilek Yazıcı

Koç Üniversitesi Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Kliniği

Prof. Dr. Hasan Yazıcı
İstanbul Academic Hospital
İç Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Ozan Yazıcı
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Birgül Büyükkıdan Yelken
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Prof. Dr. Serkan Yener
Endokrinoloji ve Metabolizma Uzmanı
Serbest Hekim

Prof. Dr. Mustafa Nuri Yenerel
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ercüment Yentür
İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Yoğun Bakım Bilim Dalı

Prof. Dr. İlhan Yetkin
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı

Prof. Dr. Okan Bülent Yıldız
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı

Doç. Dr. Pınar Yıldız
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Genel Dahiliye Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Pınar Aysert Yıldız
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Öğr. Gör. Dr. Reyhan Yıldız
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Yeşim Yıldız
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Doç. Dr. Şehnaz Olgun Yıldızeli
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ali Abbas Yılmaz
Bayındır Sağlık Grubu Söğütözü Hastanesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Prof. Dr. Murat Yılmaz
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Yoğun Bakım Bilim Dalı

Prof. Dr. Neslihan Yılmaz
Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Romatoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Nusret Yılmaz
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı

Prof. Dr. Uğur Yılmaz
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Yakut Akyön Yılmaz
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Yusuf Yılmaz
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Zehra Demirbaş Yıldız
Ankara Etlik Şehir Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Kliniği

Prof. Dr. Hasan Yiğit
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Kliniği

Prof. Dr. Alper Yosunkaya
Necmettin Erbakan Üniversitesi
Meram Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Prof. Dr. Özlem Saygılı Yöner
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Perran Fulden Yumuk
Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Medikal Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Alper Yurci
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Sebahattin Yurdakul
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Romatoloji Bilim Dalı Emekli

Prof. Dr. Cihan Yurdaydın
Koç Üniversitesi Hastanesi
Gastroenteroloji ve Hepatoloji Kliniği

Uzm. Dr. Elif Yüce
Tekirdağ Şehir Hastanesi
Tıbbi Onkoloji Kliniği

Prof. Dr. İclal Yücel
Anadolu Hastanesi Merkez Şube

Prof. Dr. Selçuk Yücel
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Meltem Kurt Yüksel
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Hematoloji Bilim Dalı ve Kök Hücre Nakil
Ünitesi

Prof. Dr. Pınar Zarakolu
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Pınar Zeyneloğlu
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Yoğun Bakım Bilim Dalı

İçindekiler

Kısım 1: Kişisel Hijyen ve Koruyucu Hekimlik

Kısım Editörü: Rengin Erdal

1. Koruyu Hekimliğin İlkeleri 3
Rengin Erdal
2. Koruyucu Sağlık Muayeneleri 4
Elif Durukan
3. Tütün 6
Şennur Dabak
4. Şiddet ve Yaralanma 9
Alper Çıraklı, Nevzat Dabak
5. Diyet 11
Funda Elmacıoğlu
6. Sağlık için Spor: Güncel Kavramlar 17
Gazanfer Doğu
7. Egzersiz 19
Funda Elmacıoğlu
8. Alkolizm 22
Cihad Dünder, Özlem Terzi
9. İlaçların Kötüye Kullanımı ve Madde Bağımlılığı 24
Süleyman Çelik
10. Bağışıklama 26
Özlem Terzi, Cihad Dünder
11. Kadın Sağlığı 30
Hediye Seval Akgün
12. Radyasyon Yaralanması 38
Mehmet Coşkun
13. Elektrik Yaralanmaları 42
Cihangir Özcan
14. İş ve Çevre Sağlığı Prensipleri 43
I. İrem Budakoğlu

Kısım 2: Tanı ve Tedavide Temel Prensipler

Kısım Editörü: Şerife Gül Öz

1. Klinik Yaklaşım, İyi ve Kötü Hekimlik Uygulamaları ve Tıbbi Etik 49
Çiğdem Gökçe
2. Kanıta Dayalı Tıp ve Biyoistatistik Ölçüler 55
Çiğdem Gökçe
3. Klinik Laboratuvar Uygulamaları ve Bulguların Yorumlanması 61
Banu Önvural

4. Görüntüleme Yöntemleri 64
Erhan Akpınar, Barış Türkbeş
5. İlaçların Terapötik İzlemleri 76
Ayşe Gelal, Hülya Güven
6. İlaçlar Arasındaki Etkileşimler 79
Sedef Gidener, Hülya Güven
7. İlaçların Advers (Ters) Etkileri 84
Yeşim Tunçok, Hülya Güven
8. Ağrı ve Tedavisi 87
Ahmet Kömürcüoğlu, Emel Sağıroğlu
9. Glukokortikosteroid Tedavisi 94
Sevinç Eraslan (Biberoğlu)
10. Zehirlenmeler 98
Yeşim Tunçok, Mehmet Tunca
11. Steroid Dışı Antiinflatuar İlaçlar (NSAID): Aspirin ve Aspirin Benzeri İlaçlar 104
Faik Sarıahoğlu, Ş. Remzi Erdem

Kısım 3: İnsan Genetiğinde Temel İlkeler

Kısım Editörü: Dilek Aktaş

1. İnsan Genetiğinin Temel İlkeleri 113
Dilek Aktaş
2. İnsan Kromozomları 117
Dilek Aktaş
3. Kalıtım Şekilleri 124
Dilek Aktaş
4. Prenatal Tanı 131
Dilek Aktaş
5. Herediter Hastalıklarda Genetik Danışma 132
Özlem Akgün Doğan, Yasemin Alanay

Kısım 4: Geriatri

Kısım Editörü: Mustafa Cankurtaran, Mert Eşme

1. Kapsamlı Geriatrik Değerlendirmenin Bileşenleri, Amacı ve Faydaları 137
Mert Eşme, Burcu Balam Yavuz
2. Alzheimer Hastalığı 143
Gözde Şengül Ayçiçek, Burcu Balam Yavuz
3. Geriatrik Depresyon ve İnsomnia 149
Pelin Ünsal, Burcu Balam Yavuz
4. Deliryum 156
Hatice Çalışkan, Burcu Balam Yavuz

5. Yaşlılarda Üriner İnkontinans	161
<i>Ali Öncül, Mustafa Cankurtaran</i>	
6. Bası Yaraları	165
<i>Çağatay Çavuşoğlu, M. Cemal Kızılarslanoglu</i>	
7. Senil Osteoporoz, Vitamin D ve Düşme.	170
<i>Rana Tuna Doğrul, Mustafa Cankurtaran</i>	
8. Malnutrisyon ve Sarkopeni.	174
<i>Cafer Balci, Meltem Gülhan Halil</i>	
9. Kırılgnlık	183
<i>Cemile Özsürekeçi, Meltem Gülhan Halil</i>	
10. Polifarmasi	190
<i>Hacer Doğan Varan, Meltem Gülhan Halil</i>	
11. Yaşlıda Ağrı ve Tedavisi.	195
<i>Süheyla Çöteli, Mustafa Cankurtaran</i>	
12. Yaşlılarda Koruyucu Hekimlik Uygulamaları . . .	202
<i>Olgun Deniz, Mustafa Cankurtaran</i>	
13. Yaşlılarda Senkop	207
<i>Çağlar Coşardereioğlu, Volkan Atmış</i>	

Kısım 5: Kardiyovasküler Hastalıklar

Kısım Editörü: Çetin Erol

1. Kardiyak Hastaya Yaklaşım	213
<i>Aydan Ongun, Eralp Tutar</i>	
2. Kardiyovasküler Hastalıklarda Epidemiyoloji . .	217
<i>Volkan Kozluca, Sibel Turhan</i>	
3. Dolaşım Sisteminin Fonksiyonu ve Kontrolü . .	220
<i>Remzi Karaoğuz</i>	
4. Kalbin Radyolojisi	226
<i>Çağdaş Özdöl</i>	
5. Elektrokardiyografi	229
<i>Nil Özyüncü, Nail Çağlar</i>	
6. Egzersiz Stres Testi.	240
<i>Nil Özyüncü, Nail Çağlar</i>	
7. Ekokardiyografi	246
<i>Demet Menekşe Gerede Uludağ, Çetin Erol</i>	
8. Nükleer Kardiyoloji	257
<i>Cansın Tulunay Kaya, Nail Çağlar</i>	
9. Kalp Kateterizasyonu ve Anjiyografi	262
<i>Çağdaş Özdöl</i>	
10. Kalp Yetersizliği	265
<i>Volkan Kozluca, Tamer Sayın</i>	
11. Şok	281
<i>Kerim Esenboğa, Yusuf Atmaca</i>	
12. Kardiyak Aritmiler	289
<i>Kerim Esenboğa, Başar Candemir</i>	
13. Kardiyak Pacemaker'ler (Kalp Pilleri)	315
<i>Veysel Kutay Vurgun, Ali Timuçin Altın</i>	

14. Antiaritmik İlaçlar	326
<i>Emir Baskovski, Ömer Akyürek</i>	
15. Ani Kardiyak Arrest ve Ani Kardiyak Ölüm . . .	334
<i>Kerim Esenboğa, Başar Candemir</i>	
16. Sistemik Hipertansiyon	346
<i>Müge Akbulut, Başar Candemir</i>	
17. Pulmoner Hipertansiyon	367
<i>İrem Müge Akbulut, Tamer Sayın</i>	
18. Doğuştan Kalp Hastalıkları	372
<i>Tayfun Uçar, Halil Gümüüş</i>	
19. Ateroskleroz Trombus ve Vasküler Biyoloji. . .	386
<i>Berkten Berkalp</i>	
20. Koroner Arter Hastalıkları	394
<i>Berkten Berkalp</i>	
21. Akut Miyokard İnfarktüsü	407
<i>Türkan Seda Tan, Ahmet Alpman</i>	
22. Aort Darlığı	421
<i>İrem Müge Akbulut, Adalet Gürlek</i>	
23. Aort Yetmezliği	427
<i>İrem Müge Akbulut, Adalet Gürlek</i>	
24. Mitral Darlığı	432
<i>Aydan Ongun, Eralp Tutar</i>	
25. Mitral Yetmezliği	438
<i>Aydan Ongun, Eralp Tutar</i>	
26. Mitral Kapak Prolapsusu	443
<i>Aydan Ongun, Eralp Tutar</i>	
27. Triküspit Darlığı	447
<i>Demet Menekşe Gerede Uludağ</i>	
28. Triküspit Yetmezliği	449
<i>Demet Menekşe Gerede Uludağ</i>	
29. Pulmoner Darlık	453
<i>Cansın Tulunay Kaya, Aydan Ongun</i>	
30. Pulmoner Yetmezlik	456
<i>Cansın Tulunay Kaya, Aydan Ongun</i>	
31. Kardiyomiyopatiler	459
<i>İrem Müge Akbulut, Sibel Turhan</i>	
32. Perikard Hastalıklar	472
<i>Türkan Seda Tan, Mustafa Kılıçkap</i>	
33. Kalp Tümörleri, Kardiyak Travma ve Sistemik Hastalıklarda Kalp Tutulumu	481
<i>Volkan Kozluca, Sibel Turhan</i>	
34. Endokrinolojik Bozukluklarda Kalp	487
<i>Emir Baskovski, Ali Timuçin Altın</i>	
35. Aort Hastalıkları	490
<i>Adalet Gürlek</i>	
36. Ekstremitelerin Vasküler Hastalıkları	493
<i>Emir Baskovski, Ali Timuçin Altın</i>	

Kısım 6: Solunum Sistemi Hastalıkları

Kısım Editörü: İ. Kıvılcım Oğuzülgen

1. Solunum Sisteminin Yapısal Özellikleri 505
Oğuz Kılınç
2. Solunum Sistemi Hastalıklarına Yaklaşım 511
Ezgi Özyılmaz, Numan Ekim
3. Solunum Sistemi Hastalıklarında Tanı Yöntemleri 518
Berrin Ceyhan, Şehnaz Olgun Yıldızeli
4. Solunum Sistemi Hastalıklarında Görüntüleme Yöntemleri 525
Emine Osma
5. Toplumda Gelişen Pnömoniler 533
Abdullah Sayiner, Orhan Arseven
6. Transplant Alıcıları ve Akciğer 540
Dorina Esendağlı, Elif Küpeli
7. HIV ile Enfekte Hastalarda Gelişen Pnömoniler 547
Hüsnü Pullukçu, Abdullah Sayiner
8. Viral Pnömoniler 553
Cenk Babayigit, Oğuz Köktürk
9. Aspirasyon Pnömonileri ve Anaerobik Akciğer Enfeksiyonları 560
Turhan Ece
10. Akciğer Absesi ve Ampiyem 563
Turan Acıcan
11. Tüberküloz 569
Aylin Babalık
12. Astım 581
Bilun Gemicioğlu
13. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı 603
Sevgi Saryal
14. Bronşektazi 619
Şermin Börekçi
15. Akciğer Kanseri 623
Pınar Çelik
16. Pulmoner Hipertansiyon 631
Zeynep Pınar Önen
17. Pulmoner Emboli 639
Nesrin Öcal Baygın, İ. Kıvılcım Oğuzülgen
18. İnterstisyel Akciğer Hastalıkları 649
Özlem Özdemir Kumbasar
19. Meslekle İlgili Solunum Sistemi Hastalıkları ... 657
Arif Çınırın, Ayşe Coşkun Beyan
20. Fiziksel, Kimyasal Nedenlere ve Aspirasyona İkincil Akciğer Zedelenmeleri. 669
İbrahim Akkurt, Serdar Berk
21. Plevra Hastalıkları 675
Muzaffer Metintaş

22. Diyafragma, Mediasten ve Göğüs Duvarı Hastalıkları 701
Nihal Arzu Mirici, Pınar Mutlu
23. Uykuda Solunum Bozuklukları 708
Hikmet Fırat
24. Solunum Yetmezliği 722
Turgay Çelikel
25. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu 727
Cantürk Taşçı
26. Toraks Travmaları 732
Erkmen Gülhan, Seray Hazer

Kısım 7: Yoğun Bakım Ünitesi

Kısım Editörü: Necmettin Ünal

1. Multiple Travma Hastalarında Yoğun Bakım ... 739
Umut Kara, Ahmet Coşar
2. KOAH'da MV: İnvaziv ve Non-invaziv 747
Akın Kaya, Aydın Çiledağ
3. NİMV (KOAH Dışı) 753
Akın Kaya, Aydın Çiledağ
4. Akut Böbrek Hasarı Tanı Kriterleri. 758
Ali Abbas Yılmaz, Mustafa Kemal Bayar
5. Akut Solunum Yetmezliğinde Patofizyoloji. 765
Melek Tulunay, Ali Abbas Yılmaz
6. Renal Replasman Tedavisi 783
Alper Yosunkaya
7. Mekanik Ventilasyon Uygulanan Hastalarda Monitorizasyon 795
Birgül Büyükkıdan Yelken
8. Beyin Ölümü 799
Çetin Kaymak
9. Abdominal Hipertansiyon ve Abdominal Kompartman Sendrom 802
Dilek Memiş
10. Yoğun Bakımda İntrakraniyal Hipertansiyon ve Yönetimi. 807
Ercüment Yentür
11. Akut Pankreatit 813
Evren Şentürk
12. Donör Bakımı 817
Ferda Ş. Kahveci
13. Yoğun Bakımda Palyatif Bakım 823
Hülya Özel Ulusoy
14. Yoğun Bakımda Doku Perfüzyonu 833
Hüseyin İlksen Toprak, Feryal Akşan
15. Zehirlenmelerde Genel Tanı ve Tedavi 839
İbrahim Kurt
16. Yoğun Bakımda Güncel Etik Sorunlar 849
Lütfi Telci

17. Yoğun Bakımda Sedasyon.....853	4. Sıvı ve Elektrolit Denge Bozuklukları.....1007
Mehmet Turan İnal	Kenan Ateş
18. İnme.....857	5. Asit-Baz Denge Bozuklukları.....1022
Mehmet Yasir Pektezel, Mehmet Akif Topçuoğlu, Ethem Murat Arsava	Kenan Ateş
19. Yoğun Bakımda Genel Özellikler866	6. Akut Böbrek Hasarı.....1034
Selim Kuşlu, Murat Yılmaz	Belda Dursun
20. Yoğun Bakım Ünitesine Hasta Kabul ve Taburcu Edilme Kriterleri872	7. Kronik Böbrek Hastalığı.....1048
Mustafa Kemal Bayar	Gültekin Süleymanlar
21. Weaning.....882	8. Kronik Böbrek Hastalığı Genel Tedavi İlkeleri (Beslenme ve Konservatif Tedaviler).....1062
Ayla Esin, Nahit Çakar	Caner Çavdar
22. Yoğun Bakımda Vücut Isısı Değişiklikleri; Hipotermik ve Hipertermik Sendromlar890	9A. Son Dönem Böbrek Hastalığı - Renal Replasman Tedavileri (Diyaliz)1077
Nazım Doğan	Gülşay Demirtaş, F. Fevzi Ersoy
23. Veri Yönetim Sistemi ve Kağıtsız Yoğun Bakım.....906	9B. Son Dönem Böbrek Hastalığı - Renal Replasman Tedavileri (Böbrek Transplantasyonu)1092
Ali Necati Gökmen	Mehmet Şükrü Sever
24. Yoğun Bakımda Ultrasonografi ve Ekokardiyografi Kullanımı.....912	10. Primer Glomerüler Hastalıklar1107
Onat Bermede, Menekşe Özçelik	Savaş Öztürk
25. Yoğun Bakımda Hemodinamik Monitörizasyon918	11. Sekonder Glomerüler Hastalıklar1142
Perihan Ergin Özcan, Emre Çeliksoy	Kamil Dilek, Mustafa Güllülü, Kenan Ateş, Feyza Bora, Ayşegül Oruç
26. Şok924	12. Diyabetik Nefropati.....1156
Pınar Zeyneloğlu	Turgay Arınsoy, Özant Helvacı
27. Deliryum.....929	13. Böbreğin Mikrovasküler Hastalıkları.....1166
Abdullah Yalçın, Seda Banu Akıncı	Saime Paydaş
28. Hematolojik Hastalarda Yoğun Bakım.....936	14. Böbrek Kaynaklı Hipertansiyon1170
Sibel Temür	Ercan Türkmen, Nurol Arık
29. Yoğun Bakımda Tromboemboli Profilaksisi ve Tedavisi941	15. Tübülointerstisyel Hastalıklar1176
Simru Tuğrul, Ahmet Başel	Sümeysra Özberk, Bülent Tokgöz
30. ARDS949	16. Üriner Sistem İnfeksiyonu ve Reflü Nefropatisi1184
Olca Dilken, Yalım Dikmen	Ayça İnci, Funda Sarı
31. Ülkemizde Yoğun Bakım Altyapısı956	17. Nefrolityazis1191
Zafer Çukurova	Nedim Yılmaz Selçuk
32. Yoğun Bakımda Skorlama Sistemleri962	18. Obstrüktif Üropati.....1196
M. Murat Sayın, Savaş Altınsoy	Çağrı Akın Şekerci, Selçuk Yücel

Kısım 8: Böbrek Hastalıkları

Kısım Editörü: Gültekin Süleymanlar

1. Böbreğin Yapısı ve Fonksiyonları979	20. Renal Tubüler Transport Bozuklukları1206
Gültekin Süleymanlar	Aydın Ünal
2. Böbrek Hastalığı Olan Hastaya Klinik Yaklaşım989	21. Gebelik ve Böbrek Hastalıkları1218
Kenan Ateş	Ülver Boztepe Derici
3. Böbrek Hastalıklarının Laboratuvar Değerlendirmesi994	22. Böbrek Tümörleri.....1225
Aysun Aybal Kutlugün, Mustafa Arıcı	Hasan Şenol Coşkun

Kısım 9: Gastrointestinal Sistem Hastalıkları

Kısım Editörü: Bülent Sivri, Onur Keskin

1. **Gastrointestinal Sistem Hastalıklarında Tanısal Görüntüleme ve Endoskopi** 1233
Dilek Oğuz
2. **Ağız Boşluğu ve Tükürük Bezi Hastalıkları** 1246
Taylan Kav
3. **Özofagus Hastalıkları** 1249
Necip Aytuğ
4. **Gastritler** 1262
İnci Süleymanlar
5. **Özofagus Kanseri** 1266
Bilal Ergül
6. **Peptik Ülser Hastalığı** 1270
A. Ömer Özütmez, Onur Keskin
7. **Mide Tümörleri** 1286
Özlem Gül
8. **Gastrointestinal Motilite Bozuklukları** 1291
Ali Karataş, İbrahim Doğan
9. **Konstipasyon** 1305
Alper Yurci, Ömer Özbakır
10. **Diyare** 1308
Alper Yurci, Ömer Özbakır
11. **Malabsorbsiyon** 1312
Dilara Turan Gökçe, Ersan Özasan
12. **İnflamatuvar Barsak Hastalıkları** 1321
Taylan Kav, Serap Arslan
13. **İnce Bağırsak Tümörleri** 1330
Gürol Öksüzoğlu
14. **Kolon Polipleri ve Kolorektal Kanserler** 1332
Yüksel Ateş
15. **Pankreas Tümörleri** 1341
Ali Karataş
16. **Gıda Zehirlenmeleri** 1346
Hasan Tankut Köseoğlu, Süheyla Ayça Gülenay Gümüş
17. **Anorektal Hastalıklar** 1353
İsmail Hakkı Kalkan
18. **Periton Mezenter ve Omentum Hastalıkları** ... 1356
Özlem Saygılı Yöner
20. **İrritabl Bağırsak Sendromu** 1361
Ülkü Dağlı
21. **Karaciğer Hastalıklarında Laboratuvar Testleri** 1370
Gökhan Kabaçam
22. **Bilirubin Metabolizması ve Hiperbilirubinemiler** 1377
Yasin Maruf Ergen, Hasan Özen
23. **Hepatit A ve Hepatit E Virüsleri** 1385
Onur Keskin

24. **Hepatit B ve Delta** 1387
Onur Keskin
25. **Hepatit C** 1393
Onur Keskin, Bengi Öztürk
26. **Otoimmün Karaciğer Hastalıkları** 1396
Mehmet Kasım Aydın, Enver Üçbilek
27. **Alkol-Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı** 1406
Gupse Adalı, Yusuf Yılmaz
28. **Wilson Hastalığı** 1413
Bekir Mert Durukan, H. Yasemin Balaban
29. **Gastrointestinal Sistem Kanamaları** 1416
Uğur Yılmaz, Onur Keskin
30. **Hereditör Hemakromatozis** 1421
Sabir İbrafilov, H. Yasemin Balaban
31. **Siroz ve Komplikasyonları** 1425
Nuretdin Suna
32. **Fulminan Karaciğer Yetmezliği** 1434
Cihan Yurdaydın
33. **Hepatik Ensefalopati** 1440
Onur Keskin, Cihan Yurdaydın
34. **Karaciğer Tümörleri** 1443
Sait Bağcı
35. **Karaciğer Transplantasyonu** 1449
Onur Keskin
36. **Safra Kesesi ve Safra Yollarının Hastalıkları** ... 1458
Erkan Parlak
37. **Akut ve Kronik Pankreatit** 1468
Arzu Taghiyeva, H. Yasemin Balaban

Kısım 10: Hematolojik Hastalıklar

Kısım Editörü: Onur Kırkızzlar, Ahmet Muzaffer Demir

1. **Hematopoetik Kök Hücreler ve Hematopoez** .. 1477
Fatima Aerts Kaya, Emin Kansu
2. **Anemilere Genel Yaklaşım** 1487
Nilgün Sayımalp
3. **Hipokrom Mikrositer Anemiler** 1489
Mehmet Özen, Gülsan Türköz Sucak
4. **Megaloblastik Anemiler** 1493
Nilgün Sayımalp
5. **Normokrom Normositer Anemi** 1495
Gökhan Özgür, Gülsan Türköz Sucak
6. **Aplastik Anemi ve Kemik İliği Yetmezlik Sendromları** 1497
Ufuk Demirci, Ahmet Muzaffer Demir
7. **Hemolitik Anemilere Giriş** 1499
Elif Gülsüm Ümit, Mustafa Nuri Yenerel
8. **Hereditör Eritrosit Membran Anomalileri** 1501
Elif Gülsüm Ümit, Mustafa Nuri Yenerel

9. Edinsel Hemolitik Anemiler	1506
<i>Elif Gülsüm Ümit, Mustafa Nuri Yenerel</i>	
10. Orak Hücre Anemisi	1515
<i>Duran Canatan</i>	
11. Hemoglobin ve Hemoglobinoopatiler	1520
<i>Şule Ünal, Fatma Gümrük</i>	
12. Kan Transfüzyonu	1530
<i>Nilgün Sayınalp, Osman İlhami Özcebe</i>	
13. Nötrofiller ve Mononükleer Fagositik Hücreler	1534
<i>Mehmet Baysal, Ahmet Muzaffer Demir</i>	
14. Nötrofil Fonksiyon Bozuklukları	1536
<i>Mehmet Baysal, Ahmet Muzaffer Demir</i>	
15. Lökopeni ve Nötropeni	1539
<i>Mehmet Baysal, Ahmet Muzaffer Demir</i>	
16. Lökositoz ve Lökomoid Reaksiyonlar	1543
<i>Mehmet Baysal, Ahmet Muzaffer Demir</i>	
17. Eritrositoz ve Polisitemiler	1545
<i>Tuğcan Alp Kırkızlar, Ahmet Muzaffer Demir</i>	
18. Miyeloproliferatif Neoplaziler	1548
<i>Seval Akpınar</i>	
19. Esansiyel Trombositemi	1549
<i>Seval Akpınar</i>	
20. Primer Miyelofibroz	1551
<i>Seval Akpınar</i>	
21. Kronik Miyeloid Lösemi	1553
<i>Seval Akpınar</i>	
22. Kronik Lenfositik Lösemi	1555
<i>Sedanur Gülsaran Karaman, Ahmet Muzaffer Demir</i>	
23. Prolenfositik Lösemi	1560
<i>Tuğcan Alp Kırkızlar</i>	
24. Saçlı Hücreli Lösemi	1561
<i>Tuğcan Alp Kırkızlar</i>	
25. Lenfomalar	1562
<i>O. Meltem Akay, Elif Birtaş</i>	
26. Akut Lösemiler	1578
<i>Volkan Baş, Ahmet Muzaffer Demir</i>	
27. Histiyositik Neoplaziler	1582
<i>İşinsu Kuzu, Gülşah Kaygusuz</i>	
28. Eozinofilik Sendromlar	1585
<i>Sema Karakuş</i>	
29. Plazma Hücreli Hastalıkları	1589
<i>Rıdvan Ali</i>	
30. Makroglobulinemi	1600
<i>Rıdvan Ali</i>	
31. Amiloidoz	1603
<i>Rıdvan Ali</i>	
32. Lenf Nodülleri ve Dalak Hastalıkları	1605
<i>İşinsu Kuzu</i>	

33. Hematopoetik Kök Hücre Nakli	1610
<i>Seval Akpınar, Emre Tekgündüz</i>	
34. Trombosit ve Vasküler Fonksiyon Bozuklukları	1614
<i>Reyhan Diz Küçükçaya</i>	
35. Pıhtılaşma Bozuklukları	1620
<i>Cafer Adıgüzel, Elif Gülsüm Ümit, Ahmet Muzaffer Demir</i>	

Kısım 11: Onkolojik Hastalıklar

Kısım Editörü: Ahmet Demirkazık

1. Kanserli Hastaya Yaklaşım	1645
<i>Ali Alkan, Ahmet Demirkazık</i>	
2. Kanserde Tarama ve Erken Tanı	1649
<i>Deniz Can Güven, İsmail Çelik</i>	
3. Kanser Genetiği	1652
<i>Tutku Ünver, Samira Abdi Abgarmı, Hakan Akbulut</i>	
4. Kanser Biyolojisi	1659
<i>Cansu Babahan, Fatma Gizem Sonugür, Hakan Akbulut</i>	
5. Kanserde İlaç Tedavisi Prensipleri	1671
<i>Seda Kahraman, Bülent Yalçın</i>	
6. Kanser Tedavisinde Kullanılan Kemoterapiler	1678
<i>Burak Civelek, Abdullah Büyükçeklik</i>	
7. Kanserli Hastalarda Enfeksiyon	1684
<i>Fikret Arpacı, Mustafa Öztürk</i>	
8. Melanom Dışı Deri Tümörleri	1688
<i>Ayşe Öktem</i>	
9. Baş Boyun Kanserleri	1690
<i>Mustafa Özdoğan</i>	
10. Akciğer Kanserleri	1693
<i>Özkan Alan, Perran Fulden Yumuk</i>	
11. Meme Kanseri	1699
<i>Yeşim Eralp</i>	
12. Gastrointestinal Kanserler	1704
<i>Şuayib Yalçın, Oktay Halit Aktepe</i>	
13. Karaciğer ve Safra Kesesi Kanserleri	1711
<i>Cihan Erol, Mehmet Ali Nahit Şendur</i>	
14. Pankreas Kanseri	1713
<i>Mustafa Özdoğan</i>	
15. Renal Hücreli Karsinom	1715
<i>Yüksel Ürün</i>	
16. Mesane Kanseri	1724
<i>Çağatay Arslan</i>	
17. Prostat Kanseri	1727
<i>Mustafa Erman, Ömer Diker</i>	
18. Testis Kanserleri	1730
<i>Musa Barış Aykan, Gül Sema Yıldırım Keskin</i>	
19. Jinekolojik Kanserler	1734
<i>Burak Yasin Aktaş, Zafer Arık</i>	

20. Primer ve Metastatik Santral Sinir Sistemi Tümörleri	1738
<i>Didem Şener Dede, Burak Bilgin</i>	
21. Sarkomlar: Yumuşak Doku ve Kemik	1742
<i>Ö. Berna Çakmak Öksüzöğlu</i>	
22. Paraneoplastik Nörolojik Sendromlar	1745
<i>Fatih Gürler, Nuriye Özdemir</i>	
23. Paraneoplastik Endokrinolojik ve Hematolojik Sendromlar	1752
<i>Gül Sema Yıldırım Keskin, Musa Barış Aykan</i>	
24. Onkolojik Aciller	1756
<i>Halil Kavgacı, Elif Yüce</i>	
25. Primeri Bilinmeyen Kanseler	1761
<i>Pınar Kubilay Tolunay, Filiz Çay Şenler</i>	
26. Kanser Tedavisinin Geç Yan Etkileri	1764
<i>Bediz Kurt İnci, Ozan Yazıcı</i>	

Kısım 12: Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları

Kısım Editörü: Mustafa Kemal Balci

1. Endokrinolojiye Giriş	1771
<i>Rıfat Emral, Mustafa Kemal Balci</i>	
2. Hipotalamus ve Hipofiz Hormonlarının Fizyolojisi	1779
<i>Alev Eroğlu Altınova</i>	
3. Hipofiz Tümörleri	1786
<i>Demet Çorapçıoğlu, Fatmanur Korkmaz</i>	
4. Hipofiz Yetmezliği (Hipopituitarizm)	1799
<i>Fatih Tanrıverdi, Hakan Doğruel</i>	
5. Erişkinlerde Büyüme Hormonu Tedavisi	1803
<i>Mustafa Aydemir</i>	
6. Nörohipofiz Hastalıkları	1813
<i>Rüştü Serter, Cavit Çulha, Zeynep Cantürk</i>	
7. Tiroid Hastalıklarına Giriş	1820
<i>Sabri Sayınalp</i>	
8. Basit (Nontoksik) Guatr	1826
<i>Nuri Çakır, Mehmet Muhittin Yalçın</i>	
9. Hipotiroidizm	1831
<i>Ethem Turgay Cerit</i>	
10. Tiroid Dışı Hastalık Sendromu-Ötiroid-Hasta Sendromu-Düşük T3 Sendromu	1841
<i>Nuri Çakır, Mehmet Muhittin Yalçın</i>	
11. Tirotoksikozis	1845
<i>Ethem Turgay Cerit</i>	
12. Tiroiditler	1862
<i>Filiz Ekşi Haydardedeoğlu, Aslı Nar</i>	
13. Tiroid Neoplazmları	1867
<i>Aslı Nar</i>	
14. Tiroid Hormon Rezistansı	1876
<i>Filiz Ekşi Haydardedeoğlu, Aslı Nar</i>	

15. Adrenal Korteks Hiperfonksiyonu	1879
<i>Serkan Yener, Gökçen Güngör Semiz</i>	
16. Adrenal Korteks Hipofonksiyonu	1885
<i>İlhan Tarkun</i>	
17. Adrenal Korteks Tümörleri	1889
<i>Gülay Şimşek Bağır, M. Eda Ertörer</i>	
18. Feokromositoma ve Paragangliomalar	1896
<i>Gökçen Güngör Semiz, Tevfik Demir</i>	
19. Multipl Endokrin Neoplaziler	1902
<i>Engin Güney</i>	
20. Otoimmün Poliendokrin Sendromlar	1912
<i>Mustafa Ünübol</i>	
21. Kalsiyum Homeostazı	1919
<i>Alper Gürlek</i>	
22. Primer Hiperparatiroidizm	1924
<i>Mehmet Gökhan Gönenli, Dilek Yazıcı</i>	
23. Hipoparatiroidizm	1930
<i>Füsun Saygılı</i>	
24. Osteoporoz	1932
<i>Ayşegül Atmaca</i>	
25. Paget Hastalığı ve Diğer Fibrodisplazik Hastalıklar	1938
<i>Yasin Öztürk, Taner Bayraktaroğlu</i>	
26. D Vitamini	1946
<i>Reyhan Ersoy</i>	
27. Mineral Metabolizmasının Diğer Hastalıkları (Fosfor ve Magnezyum Metabolizma Bozuklukları)	1951
<i>Mehmet Muhittin Yalçın, İlhan Yetkin</i>	
28. Kronik Böbrek Hastalıklarında Kemik Hastalığı ve Mineral Bozuklukları	1954
<i>Miyase Bayraktar</i>	
29. Prematür Overyan Yetersizlik (POY)	1961
<i>Habib Bilen</i>	
30. Testisin Endokrin Hastalıkları	1970
<i>Metin Güçlü</i>	
31. Erkeklerde İnfertilite ve Tedavisi	1977
<i>Aydoğan Aydoğdu</i>	
32. Menopozal ve Postmenopozal Hasta Yönetimi	1984
<i>Esen Akbay</i>	
33. Seksüel Gelişim Bozuklukları	1989
<i>Coşkun Meriç</i>	
34. Pubertal Bozukluklar	2000
<i>Coşkun Meriç</i>	
35. Polikistik Over Sendromu	2009
<i>Burçin G. İremli, Okan Bülent Yıldız</i>	
36. Jinekomasti	2014
<i>Güzin Fidan Yaylalı</i>	
37. Transgender Bireye Yaklaşım	2020
<i>Nusret Yılmaz</i>	

38. Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi	2025
<i>Seda Sancak Nurdan</i>	
39. Diabetes Mellitusta Tanı ve Sınıflandırma	2027
<i>Muhammet Kocabaş, Mustafa Kulaksızoğlu</i>	
40. Tip 1 Diabetes Mellitus Patogenezi	2039
<i>Seda Sancak Nurdan</i>	
41. Tip 1 Diabetes Mellitus; Klinik ve Tedavi	2045
<i>Mehmet Yaşar, Oğuzhan Deyneli</i>	
42. Tip 2 Diabetes Mellitus; Patofizyoloji	2054
<i>Seda Sancak Nurdan</i>	
43. Tip 2 Diabetes Mellitus; Klinik ve Tedavi	2061
<i>Hatice Çalışkan Burgucu, Ahmet Kaya</i>	
44. Hiperglisemik Aciller	2072
<i>Ömercan Topaloğlu, İbrahim Şahin</i>	
45. Hipoglisemi	2085
<i>Ramazan Sarı</i>	
46. Diyabetik Nefropati	2093
<i>Seçil Özışık, Oğuzhan Deyneli</i>	
47. Diyabetik Retinopati	2097
<i>Seçil Özışık, Oğuzhan Deyneli</i>	
48. Diyabetik Nöropati	2099
<i>Seçil Özışık, Oğuzhan Deyneli</i>	
49. Diyabetin Makrovasküler Komplikasyonları	2105
<i>M. Eda Ertörer</i>	
50. Diyabet Hastasında Gebelik	2109
<i>Elif Nazlı Serin Atas, Mustafa Kemal Balcı</i>	
51. Gestasyonel Diyabetes Mellitus	2111
<i>Burcu Meryem Atak Sançmı, Mustafa Kemal Balcı</i>	
52. Obezite Biyolojisi	2114
<i>Cem Adıyaman, Barış Akıncı</i>	
53. Obezite; Klinik ve Farmakolojik Olmayan Tedavi Yöntemleri	2118
<i>Metin Özata</i>	
54. Obezitede Farmakolojik ve Cerrahi Tedavi	2132
<i>Başak Özgen Saydam, Barış Akıncı</i>	
55. Dislipidemiler	2136
<i>İbrahim Demirci, Cem Haymana, Y. Alper Sönmez</i>	
56. Nöroendokrin Tümörler ve Karsinoid Sendrom	2144
<i>Canan Şehit Kara, Serra Alpözen, Fahri Bayram</i>	

Kısım 13: Beslenme Bozuklukları ve Hastalıkları

Kısım Editörü: Haldun Gündoğdu

1. Malnütrisyon ve Önemi	2163
<i>Kubilay Demirağ</i>	
2. Aşırı Beslenme: Fonksiyonel ve Klinik Sonuçları	2165
<i>Murat Özban</i>	
3. Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi	2169
<i>Osman Abbasoğlu</i>	

4. Klinik Nütrisyonunda Kullanılan Besin Öğeleri	2172
<i>Melek Çivi</i>	
5. Enteral ve Parenteral Nütrisyon Desteği	2175
<i>Haldun Gündoğdu</i>	
6. Bağırsak ve Önemi	2180
<i>Mustafa Altınkaynak, Bülent Saka</i>	
7. Karaciğer Hastalıklarında Klinik Nütrisyon	2183
<i>A. Sedat Boyacıoğlu</i>	
8. İnflamatuvar Barsak Hastalığında Klinik Nütrisyon	2186
<i>Haldun Gündoğdu</i>	
9. Akut Pankreatitte Beslenme	2188
<i>Sadık Kılıçturgay, Pınar Taşar</i>	
10. Yaşlılık Döneminde Klinik Nütrisyon	2192
<i>Meltem Gülhan Halil</i>	
11. Kanserli Hastalarda Beslenme	2196
<i>Müge Akmansu</i>	
12. Nörolojik Hastalıklarda Beslenme	2197
<i>Ethem Murat Arsava, Mehmet Akif Topçuoğlu</i>	
13. Diyabetik Hastada Klinik Nütrisyon	2200
<i>Arzu Topeli</i>	

Kısım 14: İmmün Sistem ve Hastalıkları

Kısım Editörü: Gülay Kınıklı

1. İmmün Sisteme Giriş	2205
<i>Gülay Kınıklı</i>	
2. İmmün Sistemin Hücreleri ve Organları	2209
<i>Gülay Kınıklı</i>	
3. Doğal İmmün Yanıt	2224
<i>Gülay Kınıklı</i>	
4. Kompleman Sistemi	2241
<i>Gülay Kınıklı, Fatma Elçin Aşşar</i>	
5. Sitokinler	2250
<i>Gülay Kınıklı, Fatma Elçin Aşşar</i>	
6. İnflamasyon	2262
<i>Gülay Kınıklı, Fatma Elçin Aşşar</i>	
7. Kazanılmış İmmün Yanıt	2265
7.1. T ve B Lenfositlerinin Gelişmesi	2265
<i>Fatma Elçin Aşşar</i>	
7.2. Adaptif İmmün Sistem	2277
<i>Döne Gülçin Unutmaz Erkaya</i>	
8. HLA Sistemi: Genetik, İmmünoloji, Klinikte Uygulanan Testler, Klinik Önemi	2290
<i>Fatma Elçin Aşşar, Gülay Kınıklı</i>	
9. İmmünolojik Laboratuvar Yöntemleri	2299
<i>Fatma Elçin Aşşar</i>	
10. Enfeksiyon Ajanlarına Karşı Verilen İmmün Yanıt	2314
10.1. Bakteriyel Enfeksiyonların İmmünolojisi	2314
<i>Esra Kaya Kılıç, Sami Kınıklı</i>	

10.2. Antiviral İmmün Yanıt	2318
<i>Gizem Karahan, Sami Kınıklı</i>	
10.3. Antiparaziter İmmün Yanıt	2321
<i>Burcu Özdemir, Sami Kınıklı</i>	
10.4. Antifungal İmmün Yanıt	2327
<i>Gizem Karahan, Sami Kınıklı</i>	
11. Covid-19 Enfeksiyonu ve İmmünite	2328
<i>Gülay Kınıklı, Sami Kınıklı</i>	
12. İmmünolojik Tolerans ve Otoimmünite	2340
<i>Gülay Kınıklı</i>	
13. Aşırı Duyarlık Reaksiyonları	2349
<i>Gülay Kınıklı</i>	
13.1. IgE Aracılı Reaksiyon	2350
<i>Gülay Kınıklı</i>	
13.1.1. Anafilaksi	2357
<i>Selcan Gültuna, Sevim Bavbek</i>	
13.1.2. Besin Allerjisi	2365
<i>Zeynep Çelebi Sözen, Dilşad Mungan</i>	
13.1.3. Venom Allerjisi	2371
<i>Makbule Seda Bayrak Durmaz, Betül Ayşe Sin</i>	
13.1.4. Erişkinlerde Allerjik Rinit	2383
<i>Dilek Eraslan, Ömür Aydın</i>	
13.1.5. Astım	2387
<i>Gülfem E. Çelik</i>	
13.1.6. Ürtiker ve Anjioödem	2408
<i>Reyhan Yıldız, Esra Ünsay Metan, Yavuz S. Demirel</i>	
13.2. Antikor Bağımlı Hücrel Sitotoksiste	2416
<i>Döne Gülçin Unutmaz Erkaya</i>	
13.3. Tip III Hipersensitivite: İmmün Kompleks-Aracılı Reaksiyon	2421
<i>Makbule Seda Bayrak Durmaz</i>	
13.4. Tip IV Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları	2423
<i>Reyhan Yıldız</i>	
14. İlaç Allerjisi	2425
<i>Döne Gülçin Unutmaz Erkaya, Sevim Bavbek</i>	
15. Transplantasyon İmmünolojisi	2437
15.1. Allojeneik Hematopoietik Kök Hücre Nakli İmmünobiyolojisi	2437
<i>Meltem Kurt Yüksel</i>	
15.2. Böbrek Nakli ve İmmünoloji	2457
<i>Gizem Kumru Şahin</i>	
15.3. Karaciğer ve Karaciğer Nakli İmmünitesi	2464
<i>Ramazan İdilman</i>	
16. Tümör İmmünolojisi	2467
<i>Fatma Elçin Afsar</i>	
17. Primer İmmün Yetmezlikler: İmmün Sistemin Doğuştan Kusurları	2473
<i>Aydan İkinioğulları</i>	
18. Diyabetes Mellitus ve İmmün Sistem	2487
<i>Gülay Kınıklı</i>	
19. Hipoksinin İmmün Sistem Üzerine Etkileri	2494
<i>Fatma Elçin Afsar</i>	
20. Psikolojik Stres ve İmmün Sistem	2507
<i>Oğuzhan Herdi, Berker Duman</i>	

21. Egzersiz ve İmmün Sistem	2524
<i>Gamze Arın Bal, Gizem İrem Kınıklı</i>	
22. Kriyoterapi ve İmmün Sistem	2536
<i>Gizem İrem Kınıklı, Zilan Bazancir Apaydın</i>	
23. Erişkinlerin Aşılması	2544
<i>Sami Kınıklı</i>	

Kısım 15: Kas İskelet ve Kollajen Doku Hastalıkları

Kısım Editörü: Emire Seyahi, Zeynep Tokur Dincer

1. Romatizmal Hastalıkların Önemi ve Sıklığı	2553
<i>Hasan Yazıcı</i>	
2. Romatolojide Laboratuvar	2556
<i>Mehmet Nedim Taş, Gökhan Keser</i>	
3. Romatizmal Hastalıklarda Radyoloji	2563
<i>Emine Şebnem Durmaz</i>	
4. Romatolojik Hastalıklarda Pozitron Emisyon Tomografi (PET) Görüntüleme	2571
<i>Kerim Sönmezoglu, Onur Erdem Şahin</i>	
5. Romatoid Artrit	2575
<i>Vedat Hamuryudan</i>	
6. Sjögren Sendromu	2585
<i>Yasemin Kabasakal</i>	
7. Sistemik Lupus Eritematosus	2596
<i>Bahar Artım Esen, Murat İnanc</i>	
8. Antifosfolipid Sendromu	2604
<i>Bahar Artım Esen, Murat İnanc</i>	
9. "Overlap" Sendromları, Mikst Konnektif Doku Hastalığı ve Sınıflanamayan Konnektif Doku Hastalıkları	2611
<i>Ayşe Çefle, Ayten Yazıcı</i>	
10. İnflamatuvar Kas Hastalıkları	2615
<i>Döndü Üsküdar Cansu</i>	
11. Sistemik Skleroz	2621
<i>Süleyman Serdar Koca, Ali Akdoğan</i>	
12. Behçet Hastalığı	2632
<i>Yeşim Özgüler, Emire Seyahi</i>	
13. Takayasu Arteriti	2638
<i>Kenan Aksu</i>	
14. Dev Hücreli Arterit ve Polimiyaljiya Romatika	2646
<i>Fatma Alibaz Öner, Haner Direskeneli</i>	
15. ANCA İlişkili Vaskülitler	2649
<i>Ömer Karadağ</i>	
16. Relapsing Polikondrit	2654
<i>Mustafa Erdoğan</i>	
17. Poliarteritis Nodosa	2657
<i>Aşkın Ateş</i>	
18. İmmünglobulin-G4 ile İlişkili Hastalık	2661
<i>Sinem Nihal Esatoğlu</i>	

19. Retroperitoneal Fibrozis	2663	4. Antimikrobiyal Direncin Esasları	2800
<i>Sinem Nihal Esatoğlu</i>		<i>Özgen Eser</i>	
20. Osteonekroz	2665	5. Enfeksiyon Hastalıklarının Laboratuvar Tanısında Mikrobiyolojik Yöntemler	2810
<i>T. Murat Turgay</i>		<i>Pınar Zarakolu, Özgen Eser</i>	
21. Sistemik Hastalıklarda Görülen Artritler	2669	6. Enfeksiyon Hastalıkları Tanısında Patoloğun Rolü ve Genel İlkeler	2820
<i>T. Murat Turgay, Serdar Sezer</i>		<i>Ece Özoğul, Olcay Kurtulan</i>	
22. Ailesel Akdeniz Ateşi	2673	7. Enfeksiyon Hastalıklarında Bronkoskopi	2828
<i>Serdal Uğurlu, Huri Özdoğan</i>		<i>Soner Demirbaş</i>	
23. Çocukluk Çağı Romatizmaları	2682	8. Erişkin Bağışıklama	2834
<i>Sezgin Şahin, Amra Adroviç, Kenan Barut, Özgür Kasapçopur</i>		<i>L. İpek Rudvan Al</i>	
24. Akut Romatizmal Ateş	2691	9. Ateşli Hastaya Yaklaşım	2844
<i>Kenan Barut, Sezgin Şahin, Amra Adroviç, Özgür Kasapçopur</i>		<i>Pınar Yıldız</i>	
25. Spondiloartritler	2695	10. Nedeni Bilinmeyen Ateş	2847
<i>Servet Akar</i>		<i>Ezgi Gülsen</i>	
26. Psöriatik Artrit	2706	11. Sepsis	2854
<i>Umut Kalyoncu</i>		<i>Güle Çınar</i>	
27. Diğer Artropatiler	2713	12. Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları	2870
<i>Zeynep Toker Dincer</i>		<i>Süheyla Kömür, Damla Ertürk</i>	
28. Osteoartrit	2718	13. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları	2876
<i>Erdal Bodakçı, Cengiz Korkmaz</i>		<i>Oğuz Karcioglu</i>	
29. Kristal Artropatileri	2724	14. Akut Menenjit	2889
<i>Neslihan Yılmaz</i>		<i>İlknur Erdem, Enes Ardıç</i>	
30. Kötü Huylu Hastalıklar ve Artrit	2729	15. Üriner Sistem Enfeksiyonları	2908
<i>Gül Güzelant Özköse</i>		<i>Ashhan Candevir</i>	
31. Ağrılı Sendromlar	2732	16. İnfektif Endokardit	2918
<i>Orhan Küçükşahin</i>		<i>Zahit Taş, Murat Akova</i>	
32. Eklemi İlgilendiren Kemik ve Yumuşak Doku Tümörleri	2737	17. Erişkinde İntraabdominal Enfeksiyonlar ve Yönetimi	2933
<i>Veli Muzaffer Murat Hız, Mahmut Kürşat Özşahin</i>		<i>Behice Kurtaran</i>	
33. Romatizmal Hastalıklar ve Gebelik	2742	18. Akut İnfeksiyöz İshaller	2939
<i>Batuhan Turgay</i>		<i>Ferit Kuşcu</i>	
34. Romatizmal Hastalıklarda İlaç Tedavisi	2751	19. Cinsel Temasla Bulaşan Enfeksiyonlar	2946
<i>Sinem Nihal Esatoğlu, Sebahattin Yurdakul</i>		<i>Pınar Zarakolu</i>	
35. Erişkinde Still Hastalığı	2760	20. İnfeksiyöz Artritler	2951
<i>Timuçin Kaşifoğlu</i>		<i>Bayram Farisoğulları</i>	

Kısım 16: Enfeksiyon Hastalıkları

Kısım Editörü: Meliha Çağla Sönmezer, Serhat Ünal

1. Konak Parazit İlişkisi, Mikrobiyal Virulans Faktörleri ve Konak Savunma Mekanizmaları	2767	21. Osteomyelitler	2958
<i>Uluhan Sili</i>		<i>Şeyma Betül Kayhan, Aynur Atilla</i>	
2. Enfeksiyon Hastalıklarının Epidemiyolojisi	2775	22. Göz Enfeksiyonları	2975
<i>Ahmet Sertçelik</i>		<i>Oya Dönmez, Yonca Aydın Akova, Murat Akova</i>	
3. Akılcı Antibiyotik Kullanım İlkeleri ve Klinikte Kullanılan Antibakteriyel Antibiyotikler	2784	23. Yaralanmalarda Tetanos Profilaksisi	2981
<i>Gülçin Tellî Dizman, Murat Akova</i>		<i>Şerife Altun Demircan, Pınar Gürkaynak</i>	
		24. Isırıklarda Profilaksi	2983
		<i>Şerife Altun Demircan</i>	
		25. Kanseri Hastalarda Enfeksiyonlar ve Febril Nötropeni	2986
		<i>Zahit Taş, Gökhan Metan, Murat Akova</i>	
		26. Hastane Enfeksiyonlarının Sürveyansı	2994
		<i>Gülçin Tellî Dizman</i>	

27. Pnömonoksik Enfeksiyonlar 2998 <i>Serap Gençer</i>	51. Helicobacter Enfeksiyonları 3164 <i>Cem Şimşek, H. Yasemin Balaban</i>
28. Stafilokokkal Enfeksiyonlar 3007 <i>Nuran Sarı</i>	52. Kolera ve Diğer Vibrio Enfeksiyonları 3168 <i>Şua Sümer</i>
29. Streptokokkal Enfeksiyonlar 3013 <i>Tuğba Yanık Yalçın</i>	53. Brusellozis 3175 <i>Levent Şensoy, Fatih Temoçin</i>
30. Toksik Şok Sendromları 3022 <i>Abdullah Gölbol, Ahmet Rıza Şahin</i>	54. Veba ve Diğer Yersinia Enfeksiyonları 3188 <i>Selma Ateş</i>
31. Enterokoklar ve Enterokokal Enfeksiyonlar ... 3026 <i>Çiğdem Erol</i>	55. Tularemi (Francisella Tularensis) 3194 <i>Dilek Karamanlıoğlu</i>
32. Difteri ve Diğer Corynebacterium Türleri ile Oluşan Enfeksiyonlar 3031 <i>Sevil Alkan, Emine Kübra Dindar Demiray</i>	56. Pasteurella Enfeksiyonları 3202 <i>Tayibe Bal</i>
33. Şarbon 3039 <i>Esra Kaya Kılıç</i>	57. Nokardiyoz 3205 <i>Şengül Üçer</i>
34. Listeria Monocytogenes Enfeksiyonları 3042 <i>Tuba Turunç</i>	58. Aktinomikoz 3208 <i>Tuğba Pamukçu, Meliha Çağla Sönmezer</i>
35. Tetanos 3052 <i>Zeynep Tekin Taş</i>	59. Anaerobik Bakterilere Bağlı Enfeksiyonlar ... 3211 <i>Ayşegül İnci Sezen</i>
36. Botulizm 3061 <i>Tuba Kuruoğlu</i>	60. Tüberküloz Dışı Mikobakteri Enfeksiyonları .. 3219 <i>Ahmet Çağkan İnkaya</i>
37. Klostridium Enfeksiyonları 3069 <i>Pınar Aysert Yıldız</i>	61. Lepa (Hansen Hastalığı) 3223 <i>Başak Yalıcı Armağan</i>
38. Meningokokal Hastalıklar 3077 <i>Zehra Demirbaş Yıldız, Gizem Karahan</i>	62. Sifiliz 3227 <i>Gamze Gürsoy, Pınar Zarakolu</i>
39. Gonokokal Enfeksiyonlar 3087 <i>Tuba Kuruoğlu</i>	63. Leptospiroz 3232 <i>Heval Can Bilek</i>
40. Haemophilus İnfluenzae Enfeksiyonları 3097 <i>Şafak Özer Balın</i>	64. Lyme Hastalığı ve Diğer Borrelia Enfeksiyonları 3238 <i>Nazlım Aktuğ Demir</i>
41. Moraxella Catarrhalis Enfeksiyonları 3102 <i>Banu Karaca</i>	65. Riketsiyözler 3245 <i>Figen Kuloğlu</i>
42. Hacek Mikroorganizmaları 3106 <i>İlkay Karaoğlu</i>	66. Q Ateşi 3256 <i>Fatih Temoçin</i>
43. Legionella Enfeksiyonları 3109 <i>Haluk Erdoğan</i>	67. Mikoplazma Enfeksiyonları 3269 <i>İrem Akdemir</i>
44. Gram Negatif Enterik Basillere Bağlı Enfeksiyonlar 3117 <i>Abdullah Tarık Aslan, Murat Akova</i>	68. Klamidya Enfeksiyonları 3276 <i>Zeynep Türe</i>
45. Pseudomonas Enfeksiyonları 3126 <i>Mertcan Uzun, Gülçin Telli Dizman</i>	69. Virolojiye Giriş 3281 <i>Enes Altunay</i>
46. Acinetobacter Enfeksiyonları 3131 <i>Zeynep Cansu Çalışkan, Gülçin Telli Dizman</i>	70. Antiviral Tedavi (Antiretroviraller Dışında) ... 3285 <i>Melda Bahap Kara, Ahmet Çağkan İnkaya</i>
47. Tifo 3135 <i>Bahar Kandemir</i>	71. Varicella-Zoster Virüs Enfeksiyonları 3302 <i>Murat Kutlu</i>
48. Tifo Dışı Salmonellozlar 3143 <i>Sedat Kaygusuz</i>	72. Epstein-Barr Virus (Enfeksiyöz Mononükleoz) 3309 <i>Seçil Deniz, Selda Sayın Kutlu</i>
49. Şigelloz 3152 <i>Özge Özgen Top</i>	73. Sitomegalovirüs (CMV) Enfeksiyonu 3320 <i>Gizem Karahan</i>
50. Campylobacter (Campylobacteriosis) 3159 <i>Mehmet Cabalak</i>	74. Human Herpes Virus Tip 6, 7 ve 8 3330 <i>Dilara İnan</i>

75. Poks Viruslar.....	3339
Yeşim Yıldız	
76. Parvovirus B19.....	3343
Gamze Kalın Ünüvar	
77. İnsan Papillomavirüs Enfeksiyonları.....	3347
İrem Küçükylıdız, Murat Gültekin	
78. İnfluenza ve Diğer Solunum Yolu Virüs Enfeksiyonları.....	3355
Hatice Bölek, Mine Durusu Tanrıöver	
79. SARS-CoV-2 Coronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19).....	3371
Oğuz Abdullah Uyaroglu, İmdat Eroğlu, Hakan Oral	
80. Hıv (İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü) Enfeksiyonu ve Edinsel Bağışıklık Eksikliği Sendromu ve Antiretroviral Tedavi.....	3405
Hayriye Altunay, Ahmet Çağkan İnkaya	
81. Retrovirüsler.....	3413
Yasemin Gülseren	
82. Enteroviruslarla Oluşan Enfeksiyonlar.....	3425
Fulya Bayındır Bilman	
83. Kızamık, Kabakulak ve Kızamıkçık.....	3431
Şaban İncecik	
84. Kuduz.....	3442
Esra Kaya Kılıç	
85. Arbo Virüs Ailesi.....	3448
Alper Şener	
86. Viral Hemorajik Ateşler.....	3454
Selçuk Kaya, Murat Aydın	
87. Prionlar.....	3466
Salih Maçın, Sümeyye Başer	
88. Sistemik Etkili Antifungal Ajanlar.....	3472
Emre Kara	
89. Candida Türleri ile Gelişen Enfeksiyonları....	3479
Tuğba Pamukçu, Ömrüm Uzun	
90. Aspergilloz.....	3488
Gökhan Metan	
91. Kriptokokoz.....	3493
Gökhan Metan	
92. Mukormikoz.....	3495
Tuğba Pamukçu, Ömrüm Uzun	
93. Paraziter Enfeksiyonlarda Tanı Yöntemleri....	3503
Sibel Ergüven, Ahmet Çağkan İnkaya	
94. Amibiyaz (Amebiasis).....	3511
Filiz Demirel Kaya	
95. Özgür Yaşayan Amipler ve Oluşturdukları Parazitler.....	3518
Filiz Demirel Kaya	
96. Sıtma.....	3521
Çağlayan Merve Ayaz	

97. Babesiosis.....	3527
Deniz Ece Kaya, Özgür Kurt	
98. Leyişmaniyazis.....	3530
Muhammed B. Jaiteh, Ahmet Çağkan İnkaya	
99. Trypanosoma Cinsi.....	3537
Yusuf Özbel, Seray Töz	
100. Toksoplazmoz.....	3547
Hüsnü Pullukçu	
101. Pneumocystis Pnömonisi.....	3551
Elif M. Sarıcaoğlu, M. Serhat Birengel	
102. Bağışağın Protozoon Enfeksiyonları.....	3557
Büşra Betül Özmen Çapın	
103. Trişinler ve Doku Nematodları.....	3566
Büşra Betül Özmen Çapın	
104. İntestinal (Bağırsak) Nematodlar.....	3570
Serra Örsten, Yakut Akyön Yılmaz	
105. Trematod Enfeksiyonları (Trematodiyozlar)...	3580
Özer Akgül, Yaşar Ali Öner	
106. Sestodlar.....	3583
Hayriye Altunay, Enes Altunay	
107. Ektoparazitler (Dış Parazitler).....	3587
Salih Maçın, Sümeyye Başer	

Kısım 17: Nörolojik Hastalıklar

Kısım Editörü: Levent Ertuğrul İnan

1. Nörolojik Hastalığı Olanlara Klinik Yaklaşım.....	3595
Nermin Tanık	
2. Bilinç Bozuklukları ve Koma.....	3599
Mehmet Hamamcı	
3. Başağrıları.....	3604
Serap Üçler	
4. Bellek Bozuklukları.....	3610
Hüseyin Tuğrul Atasoy	
5. Nöroinflamatuvar Hastalıklar ve Multipl Skleroz.....	3615
Ufuk Ergün, Bahar Say	
6. Epilepsi.....	3619
Gülnehal Kutlu, Yasemin Ünal	
7. Ekstrapiramidal Hastalıklar.....	3625
Tuğba Tunç	
8. Serebrovasküler Hastalıklar (İnme).....	3631
Özcan Kocatürk	
9. İntrakranial Tümörler ve Hidrosefali.....	3638
Ayhan Tekiner	
10. Nörodejeneratif Hastalıklar.....	3645
Yeşim Sücüllü Karadağ	
11. Nörogenetik.....	3649
Tülin Aktürk	

12. Paraneoplastik Nörolojik Sendromlar	3654
<i>Ceyla Ataç</i>	
13. Kas ve Periferik Sinir Hastalıkları	3659
<i>Abidin Erdal, Fatma Genç, Yasemin Biçer Gömceli</i>	
14. Uyku	3664
<i>Kübra Mehel Metin</i>	
15. Duyu Yolları ve Ağrı Algılaması	3671
<i>Fatma Ayşen Eren</i>	
16. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları	3676
<i>Hikmet Saçmacı</i>	
17. Nöroradyoloji	3681
<i>Hasan Yiğit</i>	
18. Nöropatik Ağrı	3689
<i>Hanzade Aybüke Ünal</i>	

Kısım 18: Göz Hastalıkları

Kısım Editörü: İclal Yücel, Yusuf Ayaz

1. Göz Hastalıkları	3697
<i>İclal Yücel, Yusuf Ayaz</i>	

Kısım 19: Deri Hastalıkları

Kısım Editörü: Nilgün Atakan

1. Derinin Yapısı ve Fonksiyonları	3709
<i>Ayşen Karaduman, Duygu Gülseren, Neslihan Akdoğan, Başak Yalıcı Armağan</i>	
2. Deri Muayenesi ve Tanıya Yaklaşım	3714
<i>Sibel Ersoy Evans, Duygu Gülseren</i>	
3. Dermatolojide Topikal Tedavi İlkeleri	3717
<i>Sedef Şahin, Duygu Gülseren, Neslihan Akdoğan, Başak Yalıcı Armağan</i>	
4. Sık Görülen Deri Hastalıkları	3721
<i>H. Meral Ekşioğlu, Güneş Gür Aksoy, Ayşen Karaduman, Pınar Öztaş, Başak Yalıcı, Neslihan Akdoğan, Başak Yalıcı Armağan, Duygu Gülseren</i>	

Kısım 20: İş Sağlığı ve Çevre Sağlığı

Kısım Editörü: Nazmi Bilir, Çağatay Güler

1. İş Sağlığı ve Güvenliği Kavramı	3755
<i>Nazmi Bilir</i>	
2. Meslek Hastalıkları	3768
<i>Nazmi Bilir</i>	
3. İş Kazaları	3780
<i>Nazmi Bilir</i>	
4. İş Sağlığı ve Güvenliği Hizmetleri ve İşyeri Hekimliği	3782
<i>Nazmi Bilir</i>	

5. Çevre Sağlığı ve Hekimliği	3784
<i>Çağatay Güler, Songül Acar Vaizoğlu, Cavit Işık Yavuz, Ömer Faruk Tekbaş</i>	
6. Çevresel Etkilenim	3788
<i>Çağatay Güler, Songül Acar Vaizoğlu, Cavit Işık Yavuz, Ömer Faruk Tekbaş</i>	
7. Çevre Kirliliğinin İnsan Vücudu Üzerine Etkileri	3791
<i>Çağatay Güler, Songül Acar Vaizoğlu, Cavit Işık Yavuz, Ömer Faruk Tekbaş</i>	
8. Çevresel Etkilenime Bağlı Olarak Oluşan Hastalıklar	3797
<i>Çağatay Güler, Songül Acar Vaizoğlu, Cavit Işık Yavuz, Ömer Faruk Tekbaş</i>	

Kısım 21: Laboratuvar Verilerinin Yorum ve Kullanımı

Kısım Editörü: Gülen E. Attila, Tuncay Özgünen, Abdullah Tuli

1. Laboratuvar Verilerinin Yorum ve Kullanımı	3807
<i>Gülen E. Attila, Tuncay Özgünen, Abdullah Tuli</i>	

Kısım 22: Psikiyatri

Kısım Editörü: Erdal Işık

1. Psikiyatrik Belirtiler	3819
<i>Erdal Işık, Aslı Kuruoğlu</i>	

Kısım 23: Kulak Burun Boğaz Hastalıkları

Kısım Editörü: Ergin Turan

1. Dış Kulak Yolu Hastalıkları	3847
<i>Özge Çağlar, Levent Sennaroğlu</i>	
2. Orta Kulak Hastalıkları	3850
<i>Oğuz Kuşcu, Levent Sennaroğlu</i>	
3. İç Kulak Hastalıkları	3856
<i>Özge Çağlar, Levent Sennaroğlu</i>	
4. Rinitler	3859
<i>M. Demir Bajin, Oğuz Öğretmenoğlu, Levent Sennaroğlu, Metin Önerci</i>	
5. Sinüzitler	3865
<i>M. Demir Bajin, Oğuz Öğretmenoğlu, A. Şefik Hoşal, Metin Önerci</i>	
6. Farinks ve Oral Kavite Hastalıkları	3868
<i>M. Demir Bajin, Oğuz Öğretmenoğlu, Levent Sennaroğlu</i>	
7. Tükrük Bezi Hastalıkları	3871
<i>A. Şefik Hoşal, Oğuz Öğretmenoğlu</i>	
8. Benign Larinks Hastalıkları	3873
<i>Nilda Süslü, A. Şefik Hoşal</i>	
9. Trakeotomi ve Entübasyon	3876
<i>Nilda Süslü, A. Şefik Hoşal</i>	

10. Boyun Kitleleri	3878
<i>Nilda Süslü, A. Şefik Hoşal</i>	
11. Baş ve Boyun Bölgesinin Malign Tümörleri ...	3881
<i>Nilda Süslü, A. Şefik Hoşal</i>	
12. Maksillofasiyal Kırıklar	3885
<i>Özge Çağlar, Levent Sennaroğlu</i>	
13. Fasiyal Sinir Paralizileri	3889
<i>Ergin Turan</i>	
14. Baş Ağrısı, Yüz Ağrısı ve Otalji.	3891
<i>M. Demir Bajin, Metin Önerci, Oğuz Öğretmenoğlu, A. Şefik Hoşal</i>	
15. İşitme-Konuşma ve Lisan Bozuklukları	3894
<i>Erol Belgin</i>	

Kısım 24: Genel Farmakoloji

Kısım Editörü: Bekir Faruk Erden

1. Genel Farmakoloji	3899
<i>Bekir Faruk Erden</i>	

İndeks	3911
--------------	------

TABLO 1. Herhangi Bir Yakınması Olmayan Sağlam Görülen Kişiler ile 19 Yaş Üzerinde Risk Grupları için Önerilen Tıbbi Öykü, Fizik Muayene ve Laboratuvar Muayenelerini İçeren Tarama Programları

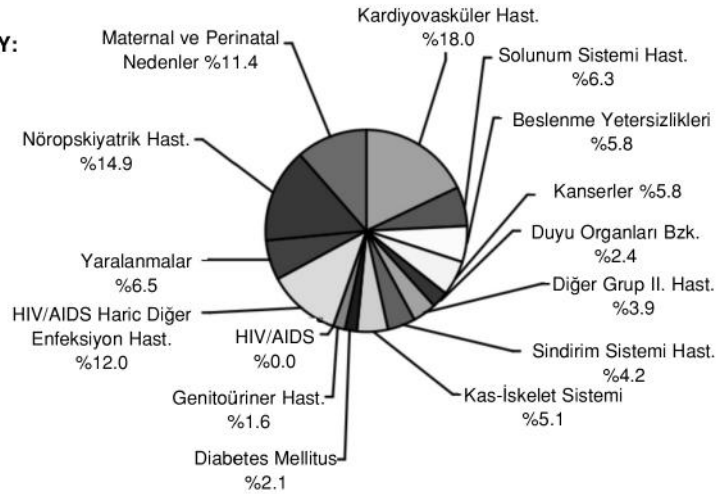
Tıbbi öykü	Yaş
Tütün, alkol ve uyuşturucu kullanma durumu	19 yaş üzeri
Düzenli fiziksel aktivite yokluğu	19 yaş üzeri
Aşırı doymuş yağ tüketimi	19 yaş üzeri
Güvenli olmayan seks	19-64 yaş arası
Arabada emniyet kemeri kullanmama	19 yaş üzeri
Aşırı güneş ışığında kalma	19 yaş üzeri
Postmenapozal kanama	65 yaş üzeri
Bağıışıklık durumu	19 yaş üzeri
Fizik muayene	
Obesite ölçümü	19 yaş üzeri
Kan basıncı ölçümü	19 yaş üzeri
Görme durumunun ölçümü	65 yaş üzeri
İşitme durumunun ölçümü	65 yaş üzeri
Meme palpasyonu	40 yaş üzeri her yıl Ailede birinci derece akrabalarla premenopozal dönemde meme kanseri bulunması durumunda 35 yaş üzerinde her yıl Ailede birinci derecede yakın akrabalarla premenopozal dönemde meme kanseri bulunması durumunda 35 yaş üzerinde her yıl
Testis muayenesi	Kriptorşit, orşiopeksi veya testiküler atrofi tanısı almış
TIA (Trans İskemik Atak) belirtileri	65 yaş üzeri
Deri muayenesi	19 yaş üzeri Ailede ya da kendisinde deri kanseri tanısı, mesleki ya da rekreasyon nedeniyle uzun süre güneş ışığına maruz kalan kişiler ve displastik nevüsler ile konjenital nevüsleri olanlar
Tiroidde nodül muayenesi	19 yaş üzeri Vücudun üst kısmına radyasyon uygulanma öyküsü olan kişiler
Karotis oskultasiyonu	40 yaş üzeri Serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olan kişiler veya nörolojik belirti gösterenler (örneğin geçici iskemik ataklar veya serebrovasküler hastalık öyküsü olan kişiler)
Ağız boşluğu muayenesi	19 yaş üzeri Tütün veya yüksek dozda alkol tüketimi olan kişiler
Laboratuvar incelemeleri	
Açlık kan şekeri	19 yaş üzeri Aşırı kilolu kişiler ile ailede şeker hastalığı bulunan ya da gebelik sırasında şeker hastalığı geçiren kadınlar
Mamografi	50 yaş üzeri Birinci derece akrabalarında premenapoz meme kanseri bulunması durumunda 35-49 yaş arası
Servikal kanser için Papanicolaou testi	19-64 yaş arası
Serum kolesterol düzeyi	19 yaş üzeri
Tüberkülin deri testi	19 yaş üzeri Tüberküloz hastası ile aynı evde yaşayanlar ya da hasta kişilerle yakın teması olanlar, HIV enfeksiyonu taşıyanlar
Gaytada gizli kan/sigmoidoskopi	50 yaş üzeri Ailede birinci dereceden yakın akrabalarla kolorektal kanser, endometriyum, over veya meme kanseri veya inflamatuvar sindirim sistemi rahatsızlığı, adenom, polip olan kişiler
Kolonoskopi	19-39 yaş arası Ailevi polipozis hikayesi olan kişiler ile kanserli aile sendromu olan kişiler
Gaytada gizli kan/kolonoskopi	40 yaş üzeri Ailevi polipozis hikayesi olan kişiler ile kanserli aile sendromu olan kişiler
Kemik dansitometresi	0-64 yaş arası Osteoporoz riski artmış, premenapozdaki (örneğin bilateral ooferektomi olanlar) ile östrojen tedavisi almayan menopozdaki kadınlar
Elektrokardiyogram	40 yaş üzeri İki veya daha fazla kardiyak risk faktörü bulunan erkekler
Tiroid fonksiyon testleri	65 yaş üzeri kadınlar
Glokom testi	65 yaş üzeri
İşitme testi	19-64 yaş arası Düzenli olarak aşırı gürültüye maruz kalanlar
VDRL, HIV enfeksiyonu için serolojik testler, klamidyia testleri ve gonore kültürü	19-64 yaş arası Cinsel yolla bulaşan hastalıklar için başvuranlar ile çoklu cinsel temasta bulunan kişiler
Bakteriemi için idrar tahlili	19-64 yaş arası Şeker hastaları, gebeler

TABLO 1. Türkiye Ulusal Düzeyde Ölüm Sayılarının Temel Hastalık Grupları ve Cinsiyete Göre Dağılımı (UHY-ME çalışması, 2000, Türkiye)

	Erkek		Erkek		Toplam	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Kardiyovasküler hastalıklar	102386	43,89	103071	52,27	205457	47,73
Kanserler	35076	15,04	21174	10,74	56250	13,07
HIV/AIDS hariç diğer enfeksiyon hast.	20186	8,65	17860	9,06	38046	8,84
Solunum sist. hast.	21879	9,38	12332	6,25	34211	7,95
Maternal ve perinatal nedenler	13124	5,63	12704	6,44	25828	6,00
Yaralanmalar	17860	7,66	7165	3,63	25025	5,81
Sindirim sist. hast.	7105	3,05	6008	3,05	13113	3,05
Diyabetes mellitus	3746	1,61	5803	2,94	9549	2,22
Diğer Grup II* hastalıklar	3948	1,69	3193	1,62	7141	1,66
Genitoüriner hastalıklar	3619	1,55	3296	1,67	6915	1,61
Nöropsikiyatrik bozukluklar	3072	1,32	3015	1,53	6087	1,41
Beslenme bozuklukları	1179	0,51	1452	0,74	2631	0,61
Kas iskelet sistemi hastalıkları	64	0,03	93	0,05	157	0,04
HIV/AIDS	21	0,01	4	0,00	25	0,01
Duyu organ bozuklukları	17	0,01	6	0,00	23	0,01

*Diğer Grup II hastalıklar içerisinde KHY listesinde yer alan deri hastalıkları, ağız ve diş sağlığı bozuklukları ve konjenital anomaliler bulunmaktadır.

Kadınlarda toplam DALY:
5.138.897



ŞEKİL 1. Türkiye Ulusal Düzeyde Kadınlarda DALY Nedenlerinin Temel Hastalık Gruplarına Göre % Dağılımı (UHY-ME çalışması, 2000, Türkiye).

lıkları, %11,4'ü maternal ve perinatal nedenler, %6,5'i yaralanmalar, %6,3'ü solunum sistemi hastalıkları, %5,8'i beslenme yetersizliğine bağlı hastalıklar, %5,8'i kanserler, %5,1'i kas-iskelet sistemi hastalıkları ve %4,2'si sindirim sistemi hastalıkları oluşturmaktadır. Görüldüğü üzere kadınların hastalık yükü, maternal ve perinatal nedenlerle, beslenme yetersizliği hastalıkları ve HIV/AIDS hariç diğer enfeksiyon hastalıkları açısından farklılıklar göstermektedir. DALY'lerin %2,1'lik bir bölümünü oluşturan Diabetes Mellitus ve %2,4'lük bölümünü oluşturan özellikle duyu organ bozuklukları hastalık yükleri oluşturma açısından diğer önemli nedenlerdir.

Kardiyovasküler Hastalıklar Türkiye genelinde erişkinlerde kalp hastalığı prevalansı %6,7'dir. Bu değer erkeklerde %6,2 iken kadınlarda %7,3'dür. Görüldüğü üzere Türkiye'de koroner kalp hastalığı prevalansı kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir. Ülkemizdeki kadınların %20'sinde sistolik kan basıncı değerleri 145 mmHg ve üzerindedir. Diyastolik kan basıncı değerleri ise kadınların %32'sinde 85 mmHg ve üzerinde ölçülmüştür. Genel olarak ülkemizde erişkin kadınlar arasındaki hipertansiyon sıklığı %16'dır. Hipertansiyonun kentsel kesimde yaşayan kadınlar arasındaki sıklığı %15,7, kırsal kesimde yaşayan kadınlar arasındaki sıklığı ise %17,6

TABLO 5. Yeni Bir Tanı ve Tedavi Yöntemiyle İlgili Bir Çalışmayı Değerlendirmede Temel Ölçütler

Çalışmanın sonuçları geçerli midir?

Birinci derecede önemli ölçütler

Geçerliliği bilinen yöntemle, yeni yöntem istenen biçimde karşılaştırılmış mıdır?

Tanı yöntemi, bağımsız ve kör olarak, tercihen 'altın standart' olan, geçerli bir yöntemle, tedavi yöntemi, bağımsız ve tercihen, kör, çapraz ve ileriye-dönük biçimde, hem, plaseboyla, hem de geçerli bir yöntemle karşılaştırılmış olmalıdır. Karşılaştırmalı gruplara olguların atanması rastgele dağıtım (randomization) kuralına uygun olmuş olmalı ve çalışmanın başında gruplar arasında sonucu etkileyecek farklar olmamalıdır. Gruplara çalışma boyunca eşit davranılmış olunmalıdır.

Çalışmaya alınan olgular, genel ve hastalığa ilişkin özellikleriyle, klinikte karşılaşılan hastaları yansıtabilecek şekilde seçilmiş midir?

Çalışmaya alınan olgu sayısı yeterli midir?

İstatistiksel değerlendirmeler doğru ve yeterli midir ve yeni yöntemi destekler özellikte midir?

Çalışma etik açıdan uygun mudur?

İkinci derecede önemli ölçütler:

- Karşılaştırmada referans alınan tanı veya tedavi yönteminin değerler aralığının belirlenmesi ve sonuçlarının yorumu, yeni yöntemin sonuçlarından bağımsız olarak yapılmış mıdır?
- Çalışmanın ayrıntıları, tekrarlanmasına veya yöntemin kullanılmasına izin verecek kadar açık sunulmuş mudur?
- Çalışmanın verileri, istatistiksel değerlendirmelerin tekrarına izin verecek biçimde sunulmuş mudur?

Çalışmanın verileri ve sonuçları nedir?

Çalışmacıların verdiği sonuçlar, sundukları verilerle desteklenmiş midir? Değişik veri düzeyleri için olasılık oranları ve güvenilirlik aralıkları verilmiş ya da hesaplanabilmeleri sağlanmış mıdır?

Çalışmada önerilen yeni yöntem klinik karar ve uygulamalarda önemli değişikliğe yol açacak mıdır?

Kullanımda olanlara göre hastalara daha fazla yarar ya da daha az masraf sağlayacak mıdır?

TABLO 6. Fizik Muayene Bulgularının Kesinlik ve Doğruluk Derecelerinin Belirlenmesine Örnek

Örnek: İki hekim 200 hastayı birbirinden habersiz muayene edip aşağıdaki sonuçları bulur:

İkinci hekimin bulguları	İlk hekimin bulguları		Toplam
	Splenomegali var	Splenomegali yok	
Splenomegali var	A = 24	B = 8	A + B = 32
Splenomegali yok	C = 20	D = 148	C + D = 168
Toplam	A + C = 44	B + D = 156	A + B + C + D = 200

Saptanan anlaşma derecesi:

$$= [(A + D) / (A + B + C + D)] \times 100 = [24 + 148 / 200] \times 100 = \%86$$

Beklenen anlaşma derecesi:

A için: $\{([A + B] \times [A + C]) / (A + B + C + D)\} \times \{100 / (A + B + C + D)\}$
 $= \{([32] \times [44]) / 200\} \times \{100 / 200\} = \%3.5$

D için: $\{([D + B] \times [D + C]) / (A + B + C + D)\} \times \{100 / (A + B + C + D)\}$
 $= \{([156] \times [168]) / 200\} \times \{100 / 200\} = \%65.5$

Toplam beklenen anlaşma dereceleri = A için beklenen + D için beklenen = %69

Rastlantısal olmayan anlaşma derecelerini kappa göstergesi yansıtır:

$$\text{Kappa göstergesi} = \frac{(\text{Saptanan \%}) - (\text{Beklenen \%})}{100 - (\text{Beklenen \%})} = \frac{86 - 69}{100 - 69} = \frac{17}{31}$$

Bulguların kesinlik (precision) derecesi Kappa göstergesiyle belirtilir.

Kappa göstergesi yorumu:

- 0.0 –0.2: Çok az derecede anlaşma
- 0.2 –0.4: Az derecede anlaşma
- 0.4 –0.6: Orta derecede anlaşma
- 0.6 –0.8: Önemli derecede anlaşma
- 0.8 –1.0: Hemen hemen kusursuz anlaşma

Bulguların doğruluk (accuracy) derecesi: Altın standart oluşturan yöntem başta olmak üzere, geçerli bir inceleme yönteminin sonucuyla, muayene bulgusu karşılaştırılarak saptanır. Örneğin ultrasonografiyle ilk hekimin bulgularının %72, ikincisinin bulgularının %84 oranında desteklenmesi, ikincisinin bulgularının doğruluk derecesinin daha yüksek olması anlamına gelecektir.

Düşünülen tanının, incelemelerle doğrulanması hastaya bir yarar getirecek midir?

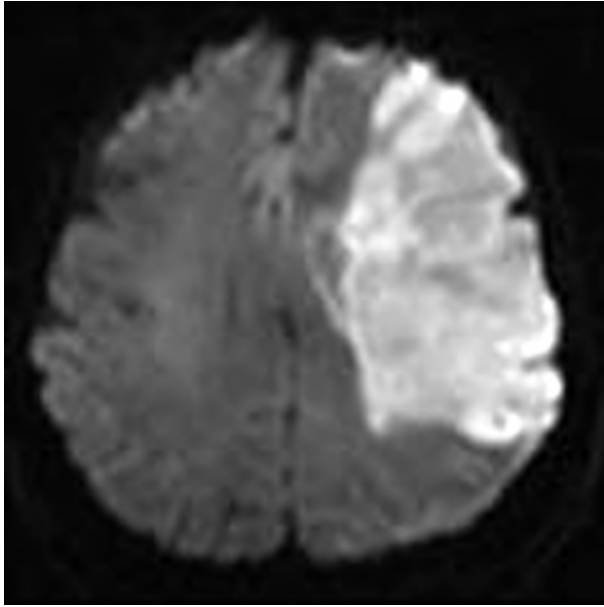
Tanının doğrulanması için kullanılacak yöntemlerin olası zararı, tanının doğrulanmamasından kaynaklanabilecek zarardan daha az mıdır?

Hekim ancak bu sorulara dürüstçe "Evet" yanıtını verebiliyorsa incelemelere başlamalı; olumlu yanıt veremiyorsa klinik karar sürecinin diğer aşamalarına geçmelidir. Her hasta için her karşılaşmada klinik karar sürecinin tüm aşamalarının uygulanması gerekmez. Hastayla birlikte karar alıp plan çizilebilir için öykü ve/veya muayene yeterli olabilir. Ancak, pek çok hastalık

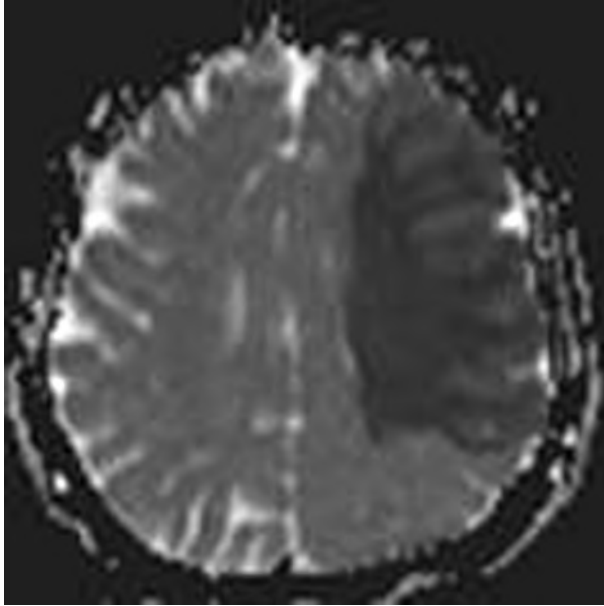
için yararlı ve yan etkileri sınırlı tedaviler geliştirildikçe, inceleme yöntemlerine verilen önem artmakta ve incelemelerin klinik epidemiyolojik-biyoistatistik ölçütler ışığında değerlendirilerek seçilmesi de artık hekimin görevleri arasında sayılmaktadır.

Klinik Kararda İnceleme Aşamasının Yeri ve İncelemeleri Değerlendiren Biyoistatistik Ölçütler

İdeal bir inceleme, aranan olasılığı göstermede duyarlı (sensitiv) ve özgül (specific) olduğu gibi, zararlı veya pahalı değildir. Ancak halen kullanılan incelemeler ideal olmayıp, ideale yakın olanların seçilmesi gerekir. Hekimin seçimini, bilgi ve deneyimi



A



B

RESİM 13. Sol orta serebral arter sulama alanında akut enfarkt. Difüzyon kısıtlılığı nedeniyle akut iskemik lezyon difüzyon ağırlıklı görüntüde (A) beyaz ve ADC haritasında (B) siyah renkte izlenmekte.

emin olunmalı, böbrek fonksiyonları normal olmayan hastalarda ise doz azaltılmalı veya kontrast kullanımından kaçınılmalıdır. MRG incelemelerinin temel dezavantajlarından birisi de incelemelerinin diğer modalitelere kıyasla daha uzun süreli ve yüksek maliyetli olmalarıdır. MRG incelemeleri kapalı alan fobisi (klostrofobi) gibi durumlarda sedasyon veya anestezi altında yapılabilenekte olup, pediatrik olgularda da benzer şekilde sedasyon veya anestezi gerekebilmektedir. Kalp pili, metalik implant, protez, anevrizma klibi ve şarapnel gibi vücudunda yabancı cisim bulunan olgularda MRG incelemesi sonucunda belirtilen maddeler yerinden oynayabilir veya aşırı derecede ısınabilir; bu durumlarda olgunun vücudundaki yabancı cisim

TABLO 1. Hemoptizili Hastalarda Görüntüleme Yöntemi Seçimi

Radyolojik İnceleme	A*	B*	C*	Relatif Radyasyon Düzeyi
Akciğer radyografisi	9	9	9	Minimum
Toraks BT	9	9	9	Orta
BT Anjiyografi (nonkoroner)	5	6	5	Orta
Bronşiyal arter embolizasyonu	-	-	8	

* İki risk faktörü (>40 yaş, >40 paket-yıl hikayesi)
 B* Persistan/rekürren hemoptizi ve iki risk faktörü (>40 yaş, >40 paket-yıl hikayesi)
 C* Kardiyopulmoner etkilenim olmadan masif hemoptizi

tetkik öncesinde dikkatle sorgulanmalı, tıbbi yabancı cisimlerin modelini belirten sertifikaları MRG incelemelerine uygunluk açısından dikkatle incelenmeli gerekirse hastanın ilgili klinisyeniyle bağlantıya geçilmelidir.

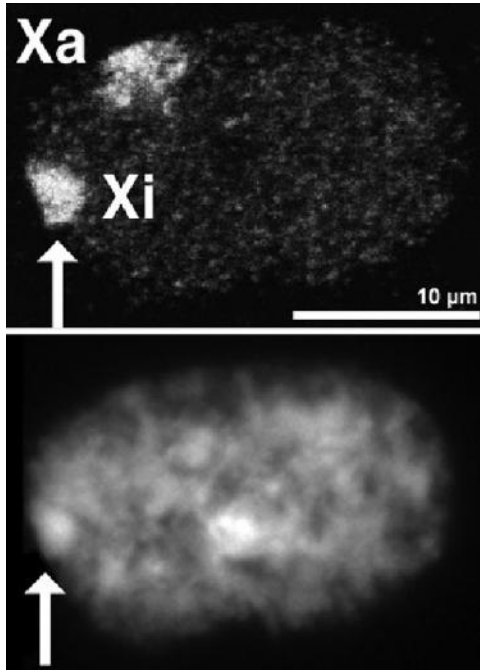
ACR Uygunluk Kriterleri

Amerikan Radyoloji Birliği (American College of Radiology (ACR)) farklı klinik durumlarda görüntüleme yöntemlerinin etkin kullanımını sağlamak için üzerinde görüş birliği sağlanmış uygunluk kriterleri tanımlamışlardır. İnceleme bölgeleri, hasta yaşı ve cinsiyeti göz önüne alınarak hazırlanmış ana gruplar ve her ana grup içinde değişik klinik senaryolara göre alt başlıklar halinde genel kurallar tariflenmiştir. Uygunluk kriterlerine bir numaralı kaynaktaki web adresi kullanılarak ulaşılabilir. Aşağıda hemoptizi ile başvuran olgularda görüntüleme seçimi ACR uygunluk kriterleri ışığında tartışılmıştır (Tablo 1).

Hemoptizi ile başvuran olgularda, akciğer radyografisi, çok kesitli BT ve anjiyografik incelemeler yapılabilir. Akciğer radyografisi var olan patolojinin ortaya konması ve takibinde faydalıdır. Kanamanın lateralizasyonunun yapılabilmesi bronkoskopik değerlendirme için yol gösterici olmaktadır. Hemoptizinin sık sebepleri arasında yer alan bronşektazi, malignansiler, tüberküloz ve kronik fungal enfeksiyonlar BT ile kolaylıkla saptanır. Çok kesitli BT ile yapılan anjiyografik değerlendirme ile hem parankimal patoloji hem de vasküler yapılar ayrıntılı şekilde incelenir. Bronşiyal ve non-bronşiyal sistemik arterlerdeki genişlemeler, yalancı anevrizma ve aktif kanama varlığı değerlendirilerek tedavi edici embolizasyon işlemleri için yol gösterici bulgular elde edilir.

Sonuç

Hasta tanı, tedavi ve takip sürecinde radyolojik görüntüleme yöntemlerinin kullanılması vazgeçilmezdir. Hasta yaşı, cinsiyeti ve klinik ön tanıların ışığında görüntülemenin nasıl yapılacağı oldukça önem taşımaktadır. Görüntüleme yöntemlerinin farklı klinik durumlar için avantaj ve dezavantajları bulunmakta olup uygun görüntüleme seçimi için klinisyen ve radyolog iletişim halinde olmalıdır.



ŞEKİL 4. İnaktive olmuş X kromozomunun çekirdek membranına yakın bölgede oluşturduğu Barr cisimciği. Xa: Aktif X kromozomu Xi: İnaktif X kromozomu.

mozomunun inaktive edilmesi demek transkripsiyonel olarak da inaktif olması demektir. Böylelikle dişiler X'e bağlı genler için **fonksiyonel hemizigot olurlar** ve dozaj kompensasyonu sağlanmış olur.

X inaktivasyon mekanizması

X kromozomu inaktivasyonu kompleks bir yapıya sahiptir. İnaktivasyonun başlatılması ve sürdürülmesi için farklı moleküler mekanizmalar içerir. Bu mekanizmalar içerisinde iki önemli element tarif edilmiştir:

X-inaktivasyon merkezi (Xic), inaktivasyonun başlamasını ve ilerlemesini kontrol eder. X kromozomunun q13 bölgesine lokalizedir. Xic taşıyan bir X kromozomu inaktivasyona uğrayabilir; fakat Xic taşımayanda inaktivasyon olmaz. Xic ayrıca X kromozomunun sayısal anomalilerinde (45,X; 47,XXX; 47,XXY gibi), inaktive olacak X kromozomunun belirlenmesi için de önemlidir. Triploidilerde bir veya iki kromozom inaktive edilir. Tetraploidilerde ise iki kromozom inaktif durumdadır.

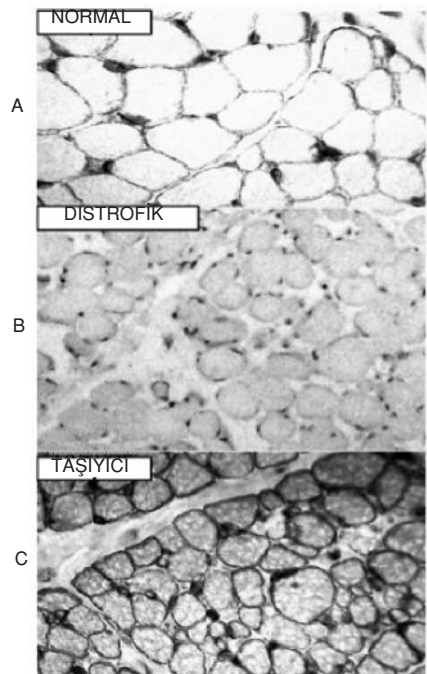
X-kontrol elementi (Xce), hangi X kromozomunun aktif, hangisinin inaktif olacağının seçilmesinde etkilidir. Güçlü bir Xce alleli içeren X kromozomu, zayıf Xce içerene göre aktif olmaya daha meyillidir.

X inaktivasyonundan Kaçış

Dişideki X kromozomlarından biri Lyon hipotezine göre inaktive olsa da inaktivasyondan kaçan bölgeler de mevcuttur. X kromozomunun uzun ve kısa kolların ucunda bulunan ve **psödootozomal bölge** olarak bilinen kısımlar buna ilk örneklerdir. Bu bölgeler mayoz bölünme esnasında Y kromozomu ile

crossing over olayına katıldıklarından bu kısımların bir kopyası Y kromozomunda da bulunmaktadır. Böylece erkek-dişi arasında bu bölge açısından dozaj farkı yoktur. Aynı şekilde Y kromozomunda bir kopyası bulunan fakat psödootozomal olmayan bölgeler de vardır. İnaktivasyondan kaçışa son örnek de X kromozomu üzerinde bulunan fakat Y kromozomunda ifade edilmeyen gen bölgeleridir. Cinsiyet kromozomu monozomisine bir örnek olan Turner Sendromu gibi hastalıklardaki klinik bulgular ve fonksiyon kayıpları bu aktif bölgelerin olması ile açıklanabilir.

X'e bağlı hastalıkların kalıtımında **değişken ekspresyon** de gözlenebilmektedir. Bu değişkenliği açıklayan durumlardan biri, heterozigot olan bireylerde mutant allelin inaktif veya aktif X kromozomundan herhangi birinde bulunabilmesidir. Eğer mutant allel inaktif, normal allel aktif X kromozomu üzerinde bulunursa gen işlevini normal olarak yerine getirebilecektir ve hastalığın fenotipi eksprese edilmeyebilir. Bu duruma diğer bir örnek de **mozaiklik**dir. Dişilerde X kromozomu çiftlerinden hangisinin inaktif olacağı rastgele seçildiğinden ve hücreler arasında farklılık gösterdiğinden, X'e bağlı genler açısından mozaiklik mevcuttur. Buna iyi bir örnek DMD (*Duchenne muscular dystrophy*) hastalığıdır. Bu hastalık Xp21 bölgesindeki DMD geni ile kalıtılan, ilerleyici kas dejenerasyonu ile giden, erkeklerin hasta dişilerin taşıyıcı olarak görüldüğü bir hastalıktır. DMD geni distrofin proteinini kodlar. Distrofin için yapılan immün histokimya boyamalarda, DMD hastaları negatif boyanırken taşıyıcıların kası mozaikliği gösterecek şekilde hem negatif hem pozitif boyanan bölgeleri içerir (Şekil 5).



ŞEKİL 5. İmmün histokimya boyama ile DMD için normal, hasta ve taşıyıcı bireylerde distrofin proteininin gösterimi.

nun, kalp atım hızının, solunum fonksiyonlarının yakın takibi önemlidir. Sıvı yüklenmesinden kaçınmak için sıvı dengesi dikkatlice kontrol edilmelidir. Konjestif kalp yetmezliğini önlemek için başlangıçta sıvı ve sodyum kısıtlaması düşünülmelidir. Nutrisyonel desteğe başlamadan önce elektrolit ve sıvı eksiklikleri düzeltilmelidir. Başlangıçta özellikle yeniden beslenmenin ilk haftasında enerji alımı düşük tutulmalı (planlanan enerjinin %25-50 si, yaklaşık 500-1000 kcal/gün veya 10-15 kcal/kg/gün) ve hedefe ulaşıncaya dek günlük %20 gibi arttırılmalıdır. Hastanın sıvı ve elektrolit gereksinimlerini parenteral yoldan vermek gerekebilir. Özellikle aşırı kötü beslenmesi olan hastalarda ortalama haftalık kilo alımı 0,5 kg/haftayı geçmemelidir. Beslenmeye başlamadan önce vitamin desteği, tiamin desteği (parenteral veya enteral) verilmelidir.

Sarkopeni

Yunanca bir terim olan sarkopeni, “sarx (kas)” ve “penia (kayıp)” kelimelerinin birleşiminden oluşur. Kas kütlesi ve kas gücünün progresif jeneralize kaybını ifade eder. Sarkopeniye genellikle fiziksel inaktivite, mobilitede azalma, yavaş yürüme ve zayıf fiziksel dayanıklılık eşlik eder ki, bunlar aynı zamanda kırılabilirlik (frailite) sendromunun da ortak özellikleridir. Sarkopeni primer olarak yaşlıların hastalığıdır ama daha genç grupta da kullanmama, immobilité, malnütrisyon ve kaşeksi gibi durumlara sekonder gelişebilir. Fonksiyonel bağımsızlığın idame ettirilebilmesi için kas fonksiyonlarının idamesi şarttır. İskelet kasi total vücut kütlesinin % 45-55’ini oluşturmaktadır ve çoğunluğu alt ekstremitelerde lokalizedir. Kas kütlesi ve kas gücü ikinci ve dördüncü dekadlar arasında pik yapar ve daha sonra azalmaya başlar. Yaşlanmayla birlikte vücut kompozisyonunda meydana gelen değişiklikler, kas kütlesi ve fonksiyonundaki belirgin azalma fiziksel performansta azalmaya, güçsüzlüğe, mobilite bozukluklarına, düşmelere ve dizabilyete neden olarak sağlık bakım sistemlerine ciddi bir ekonomik yük oluşturur. Yaşa bağlı sarkopeni sık görülmesine, fiziksel özürülük, yaşam kalitesi ve ölüm gibi olumsuzluklara, kişisel ve finansal maliyetlerde artışa neden olmasına rağmen herkes tarafından kabul edilen ortak bir klinik tanımı olmadığı için Avrupa Birliği Geriatri Derneği [European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS)] 2009 yılında uzlaşma tanı kriterleri oluşturmak amacıyla bir çalışma grubu oluşturmuştur [The European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)]. Bu grubun oluşturduğu sarkopeni tanımı ve tanısı ile ilgili uzlaşma raporu ilk olarak 2010 yılında yayınlanmıştır. Bu raporda sarkopeni fiziksel yetersizlik, düşük yaşam kalitesi ve ölüm gibi kötü sonuçlara yol açabilen, jeneralize ve progresif kas kütlesi ve kuvvet kaybı ile karakterize bir sendrom olarak tarif edilmiştir. Buna göre sarkopeni tanısı için hem kas kütlesinde hem de kas fonksiyonlarında azalmanın birlikte bulunması gerekir. Kas fonksiyonlarında azalma; güç azalması veya performansta azalma şeklinde olabilir. Ancak 2018 yılında EWGSOP2 yayınlanarak bu tanımlamada bazı değişikliklere gidilmiştir. EWGSOP2 2018 tanımında, sarkopeninin birincil parametresi olarak düşük kas kuvveti kullanılmasını önermektedir (Tablo 1). Spesifik olarak, düşük kas kuvveti tespit edildiğinde sarkopeni olasıdır. Sarkopeni teşhisi, düşük kas kütlesi veya kalitesinin varlığı ile doğrulanır. Düşük kas kuvveti,

düşük kas kütlesi / kalitesi ve düşük fiziksel performans tespit edildiğinde, ağır sarkopeni olarak kabul edilir.

Sarkopeni Kategorileri ve Sarkopeni Benzeri Durumlar

Primer ve Sekonder Sarkopeni

Sarkopeni gelişimine birçok faktör katkıda bulunur. Bunlar arasında; yaşlanma sürecinin kendisi, optimal diyetteki yetersizlikler, immobilité/sedanter yaşam, kronik hastalıklar ve çok sayıda ilaç kullanımı sayılabilir. Bazı bireylerde, sarkopeni için net bir şekilde ve tek bir neden tanımlanabilir. Diğer durumlarda, belirgin bir neden izole edilemeyebilir. Bu nedenle sarkopeniyi primer veya sekonder olarak ikiye ayırmak klinik pratikte yararlı olabilir. Primer sarkopeni diğer nedenler olmaksızın sadece yaşlanmaya bağlı olarak gelişir. Sekonder sarkopenide ise bir veya daha fazla neden vardır (Tablo 1). Birçok yaşlı insanda sarkopeni etyolojisi multifaktöriyel olduğu için primer-sekonder ayırımını yapmak mümkün olmayabilir.

Akut ve Kronik Sarkopeni: EWGSOP2’de yeni tanımlana bir kategori olan akut sarkopeni 6 aydan az süren bir durum olarak belirtilirken, kronik sarkopeni ≥ 6 ay süren bir tablo olarak belirtilmiştir. Akut sarkopeni genellikle akut bir hastalık veya yaralanma ile ilişkili iken, kronik sarkopeninin kronik ve ilerleyici durumlarla ilişkili olması ve ölüm riskini artırması muhtemeldir. Bu ayırımın uygulanmasında, durumun ne kadar çabuk geliştiğini veya kötüye gittiğini belirlemek için sarkopeni için risk altında olabilecek bireylerde periyodik sarkopeni değerlendirmeleri yapma ihtiyacının altını çizmek amaçlanmaktadır.

Sarkopenik Obezite: Sarkopenik obezite, vücutta fazla miktarda adipoz doku varlığındaki yağsız vücut kitlesinin azalması olarak tanımlanır. Sarkopenik obezitenin yaşlanmayla birlikte görülme riski artmaktadır. Obezite varlığı kasların yağ ile infiltre olmasına neden olmakta, sarkopeniyi şiddetlendirmekte, fiziksel fonksiyonel kapasiteyi azaltmakta ve mortalite riskini artırmaktadır.

Sarkopeni Mekanizmaları

Sarkopeninin başlangıç ve ilerlemesiyle ilgili olabilecek çeşitli mekanizmalar vardır. Bu mekanizmalar protein sentezi, proteoliz, nöromusküler bütünlük ve kas yağ içeriği ile ilgili olabilir. Sarkopenik olan bir bireyde çeşitli mekanizmalar etkili olabilir ve bunların göreceli katkıları zaman içinde değişebilir. Yaşa bağlı sarkopeninin patofizyolojisi anabolik hormonlarda azalma [testosteron, östrojen, büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)], miyofibrillerin apoptotik aktivite-

TABLO 1. Sarkopeni Tanı Kriterleri

1. Kas gücünde azalma
2. Kas kütlesinde veya kalitesinde azalma
3. Fiziksel performansta azalma
*Kriter (1) varlığında olası sarkopeni tanısı konulur.
*Sarkopeni tanısı, kriter (1) e ek olarak kriter (2) varlığında kesinleştirilir.
*Her 3 kriterin varlığı ağır sarkopeni olarak değerlendirilir.

Kalp Seslerindeki Değişiklikler ve Ek Sesler: Birinci kalp sesinin (S1) şiddetinin artışı; sinüs takikardi, kısa PR sendromu, fibrotik mitral darlığı, pozitif inotropiklerin kullanılmasıdır. S1'in şiddetinin azalması; mitral yetmezliğinde (MY), kalsifik mitral darlığında, uzun PR'de, miyokart infarktüsünde olur. S1'in şiddeti atımdan atıma değişiyorsa atriyoventriküler tam blok, ventriküler takikardi, atriyal fibrilasyon akla gelmelidir. S1'de anormal ikilenme; sol dal bloku, sağ dal bloku, ventriküler takikardi, pacemaker ritmi, mitral darlığı, miksoma ve Ebstein anomalisinde olur.

Hiperkinetik hallerde, sistemik hipertansiyonda S2 serttir. Pulmoner hipertansiyonda ise pulmoner odakta P2 sert olur. Hipotansiyonda, pulmoner darlık, aort darlığı, ciddi aort yetmezliği, triküspit atrezisinde S2 hafiflemiştir. S2'de ikilenme; sağ dal bloku, pulmoner darlık, mitral yetmezlik, sol dal bloku, aort darlığı, hipertrofik kardiyomiyopati, PDA, VSD'de görülür. S2'de solunumla 20 ms'den daha az değişen ikilenme (sabit ikilenme); kalp yetersizliği, atriyal septal defekt (ASD), pulmoner darlık, pulmoner emboli, pulmoner arterin idiyopatik dilatasyonu, sağlıklı çocuk ve gençlerde görülür. Ektopik vurular, geç sistolik klik, A2- mitral açılma sesi sabit S2 ikilenmesiyle karışabilir.

Üçüncü kalp sesi (S3 galo); mitral açılma sesi, dördüncü kalp sesi (S4) ve perikardial vuru ile karışabilir. S3; fizyolojik olarak gençlerde, tirotozda, gebelikte, mitral yetmezliğin-

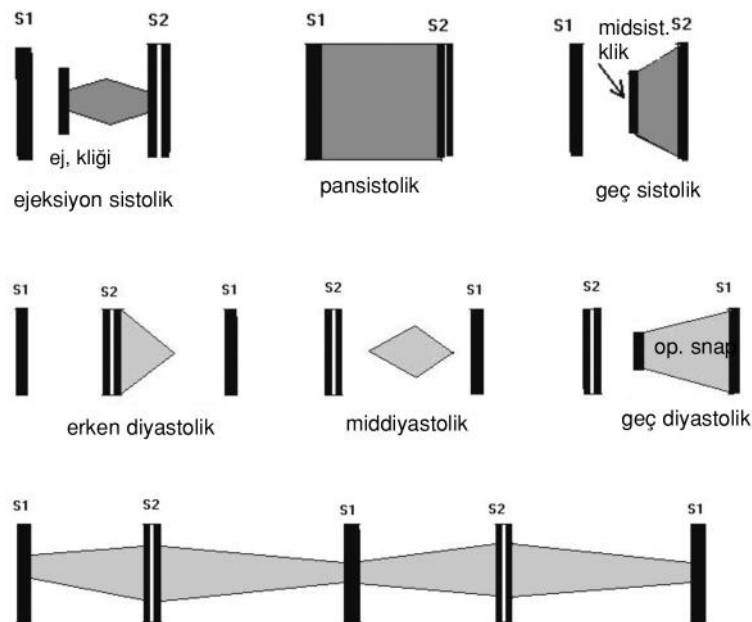
de, VSD, PDA, akut aort yetmezliğinde sağ veya sol kalp yetersizliğinde bulunur.

S4; hipertansiyon, hipertrofik kardiyomiyopati, koroner arter hastalığı, aort darlığı pulmoner darlık, pulmoner hipertansiyonda duyulur.

Bir başka kalp sesi kliklerdir. Valvüler aort darlığında, pulmoner darlıkta, pulmoner hipertansiyonda, pulmoner arterin idiyopatik dilatasyonunda ve mitral kapak prolapsusunda duyulurlar.

Üfürümler: 3 ana grupta incelenir;

1. Masum üfürüm: Fizyolojik veya yapısal bozukluk olmaksızın duyulan üfürümlerdir. Sol veya sağ ventrikül çıkış yolundaki türbülansa bağlıdır. 1/6. veya 2/6. derece, sistolik, pozisyonla değişen, her muayenede farklı duyulan üfürümlerdir. Çocuklarda duyulan "Still" üfürümü buna bir örnektir.
2. Fonksiyonel üfürüm: Yüksek debili durumlarda duyulan sistolik üfürümlerdir (tirotoz, gebelik, anemi, ateş, egzersiz, arteriovenöz fistül)
3. Organik üfürümler (Şekil 1):
 - a. Sistolik (pansistolik, ejeksiyon, geç sistolik): ASD, AD, PD, Hipertrofik kardiyomiyopati, MY, VSD, TY, MVP
 - b. Diyastolik (çekici veya middiyastolik): AY, Pulmoner yetmezlik (PY), MD



ŞEKİL 1. Organik üfürümlerden örnekler;

- A. Aort darlığında ejeksiyon kliği ile başlayan, A2 ile sonlanan ejeksiyon üfürümü,
- B. Mitral yetmezlik, triküspit yetmezlik ve VSD'de pansistolik üfürüm,
- C. Mitral kapak prolapsusunda midsistolik klik ve geç sistolik üfürüm,
- D. Aort yetmezliği, pulmoner yetmezlikte erken diyastolik üfürüm,
- E. ASD'de göreceli oluşan (fazla kan akımına bağlı) triküspit darlığına bağlı middiyastolik üfürüm,
- F. Mitral darlık, triküspit darlığında açılma sesini takiben mid ve geç diyastolik üfürüm,
- G. PDA'da devamlı üfürüm

TABLO 2. ST Depresyonunun Duyarlılık ve Özgüllüğü

ST Çökmesi	Duyarlılık	Özgüllük
Koroner arter hastalığı tanısında		
>1 mm	0.66	0.85
>2 mm	0.33	0.97
>3 mm	0.20	0.99
Sol ana koroner arter veya 3 damar hastalığı tanısında		
>1 mm	0.83	0.85
>2 mm	0.67	0.76
>3 mm	0.37	0.91

ST depresyonunun tanısal değeri Tablo 2'de gösterilmiştir.

ST Segment Yükselmesi: Patolojik Q dalgası olmayan derivasyonlarda ardışık üç veya daha fazla atımda >1mm ST segment elevasyonu patolojiktir (Şekil 5.39). Önceden miyokard infarktüsü geçirmemiş bir hastanın Q dalgası bulunmayan derivasyonlarında ST yüksekliğinin görülmesi transmural miyokard iskemisini düşündürür. Önemli koroner arter darlığını veya koroner vazospazmı gösterir. Ancak Q dalgası olan derivasyonlarda ST yükselmesi iskemiden çok diskinezi nedeni ile gelişir.

Negatif U Dalgasının Oluşması: Sık görülmez ve patofizyolojisi tam anlaşılamamıştır. Sol sistemde olan koroner lezyonlar için duyarlı olmamakla beraber oldukça özgüldür.

S Süresinin Uzaması:

Egzersizden Hemen Sonra R Amplitudunda Artma: Çoklu damar hastalığı ve sol ventrikül disfonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur. Muhtemel geçici ventrikül dilatasyonuna bağlıdır.

V5'de Q Dalgası Derinliğinde Azalma: LAD ya da çoklu damar lezyonu lehinedir.

QT dispersiyonunun 60 ms'nin üstünde olması (özellikle ST depresyonu ile beraber ise özgüllüğü %100'e kadar yükselir).

Sol Anterior Hemiblok Gelişmesi: Sol ana koroner ve sol ön inen arter lezyonu lehinedir.

Sol Posterior Hemiblok Görülmesi: Sağ koroner ve sirkumflex arter lezyonu lehinedir.

Sol dal bloğunun değişiklikleri maskeleyiği düşünülmekte ise de bir çalışmada D2 ve aVF'de >0.5 mm değişiklikler iske-mi lehine bulunmuştur. Egzersiz sırasında vakaların yaklaşık %0.5'inde sol dal bloğu gelişir. Klinik önemi tam olarak bilinmemektedir. Ancak göğüs ağrısı ile beraberliği iskemi lehine alınmalıdır.

Egzersiz testinde T negatifliğinin oluşması koroner arter hastalığı için spesifik değildir. Koroner arter hastalığı saptanmış bir olguda test öncesi negatif T dalgaları egzersiz ile normale dönerse bu miyokard iskemisini gösterir.

Egzersiz sırasında ventriküler ektopik atımların gelişmesi de sensitif ya da spesifik değildir.

ST segment çökmesi ve yükselmesi dışında kalan değişikliklerin önemi tartışmalıdır.

Yalancı Negatif Egzersiz Testi

Koroner arter hastalığı bulunduğu halde egzersiz testinin normal olması yalancı negatiflik demektir. Bu durumda şunlar düşünülmelidir.

- Yetersiz egzersiz yapılması
- Değerlendirme hatası
- Tek damar hastalığı (özellikle sirkumflex arter lezyonları)
- Antiiskemik ilaçlar (beta blokörler, kalsiyum antagonistleri, nitratlar)

Yalancı Pozitif Egzersiz Testi

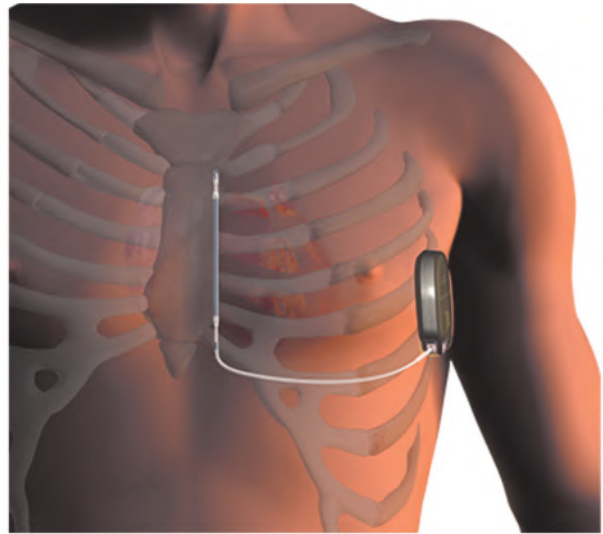
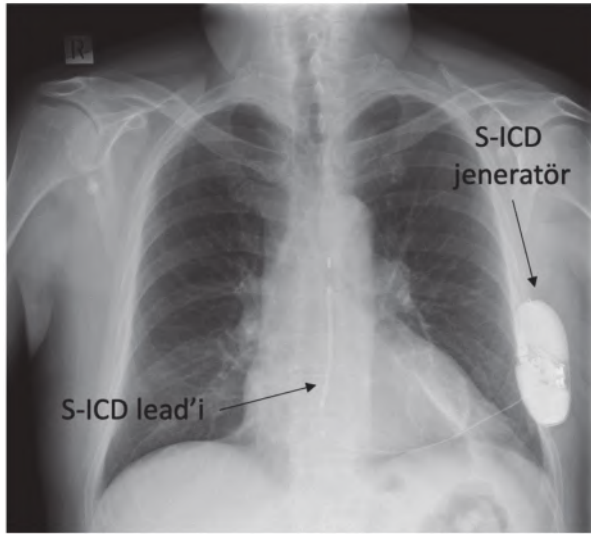
Koroner arter hastalığı olmaksızın egzersiz testinin anormal bulunmasıdır. Şu durumlarda görülür:

- Mekanik nedenler sol ventrikül hemodinamisini ve oksijen ihtiyacını etkileyeceğinden yalancı pozitifliğe yol açabilir. Mitral ya da aortik valvuler disfonksiyon, pulmoner hipertansiyon, perikardiyal konstriksiyon sol ventriküler hipertrofi gibi
- WPW sendromu
- Sağ dal bloğu. Ancak V5-6'da egzersiz sırasında ST segment çökmesi olursa, bu koroner arter hastalığı için spesifiktir.
- Sol dal bloğu
- Hipokalemi
- Göğüs deformitesi (pektus ekskavatum)
- Isınma dönemi olmadan egzersiz testine başlanması
- Kadınlarda özellikle yüksek kalp hızında inferior derivasyonlarda koroner arter lezyonu olmaksızın ST segment çökmesi görülmektedir. Yalancı pozitiflik menstruasyon sırasında ve ovülasyon öncesi dönemde çok sık olmaktadır.
- Hipertansiyon: Epikardiyal koroner arterlerde lezyon olmaksızın hipertansiyonda egzersiz testinde ST çökmesi olabilir. Bu durum hipertansiyonda miyokard iskemisini göstermektedir.
- Mikrovasküler anjina (Sendrom X): Özellikle kadınlarda anjina pektoris nedeniyle yapılan egzersiz testi anormal bulunur; koroner anjiyografide ise epikardiyal koronerler normaldir. Burada da ST çökmesinin sebebi mikrovasküler patoloji sonucu oluşan miyokard iskemisidir.
- Digitalis.
- Hiperventilasyon
- Normal postprandial değişiklikler
- Mitral valve prolapsusu

Egzersiz Stres Testinin Prognostik Önemi

Asemptomatik, orta yaşlı bir kişide egzersiz stres testi pozitif ise bu kişilerde beş yıl içindeki anjina pektoris, miyokard infarktüsü veya ölüm riski normal egzersiz stres testi grubuna göre 9 misli daha fazladır. Egzersiz stres testi önemli derecede pozitif ise bu risk daha da artmaktadır. Kardiyak olay riskini artıran bir başka faktör de, birlikte aterosklerotik kalp hastalığı için risk faktörlerinin de bulunmasıdır. Kadınlarda bu konuda çalışmalar azdır ve egzersiz stres testinin prognostik değeri erkeklerle göre düşüktür.

Kötü prognoz: yaygın koroner arter hastalığı olasılığı düşündüren bulgular şunlardır:



ŞEKİL 13. S-ICD implantasyon görüntüleri.

TABLO 3. ICD Endikasyonları, 2017 ACC/AHA/HRS Kılavuzundan Uyarlanmıştır¹⁵.

Endikasyon	Ventriküler aritmiler	Kalp Yetersizliği	Diğer
Sınıf I	- Kardiyak arrest yaşayanı, VT-VF nedeniyle, düzelebilir kardiyak nedeni olmayan - Spontan sustained VT, yapısal kalp hastalığı olanlarda - Sebebi açıklanamayan senkopu olanlar, EPS'de hemodinamik olarak tolere edilemeyen VT/VF indüklenenler	- LVEF $\leq$ %35, NYHA II ya da III, MI'dan en az 40gün sonra - LVEF $\leq$ %30, NYHA I, post MI 40. günden sonra - LVEF $\leq$ %40, eski MI'a bağlı NSVT ve EPS'de sustained VT/VF indüklenmesi	- Alterne dal bloğu - Dal bloğu ve senkop, EPS'de infranodal blok kanıtı ile
Sınıf IIa	Sustained VT, normal ventrikül fonksiyonu olanlar	Sebebi açıklanamayan senkop, ciddi LV disfonksiyonu, dilate kardiyomiyopati	- Hipertrofik kardiyomiyopati, AKÖ için en az 1 risk faktörü olan - ARVD, AKÖ için en az 1 risk faktörü olan - Uzun QT sendromu, BB tedavisi altında VT ya da senkop - Kalp transplantasyonu bekleyen, hastanede takip edilmeyen - Brugada sendromu, senkop ya da döküman VT/VF - Katekolaminerjik VT, BB tedavi altında senkop ya da döküman VT - Kardiyak sarkoidozis, dev hücreli miyokardit, chagas hastalığı, senkop ve döküman VT/VF
Sınıf IIb		- LVEF $\leq$ %35, NYHA I - Ailese kardiyomiyopati, ani kardiyak ölümle ilişkili	- Uzun QT sendromu, AKÖ için risk faktörü olan - Sebebi açıklanamayan senkop, ciddi yapısal kalp hastalığı olan
Sınıf III	- Sürekli-ısrarlı (incessant) VT/VF - Sebebi açıklanamayan senkop, indüklenebilen ventriküler aritmisi olmayan - Ablasyon nedeniyle gelişen VT ya da VF - Geçici nedeni olan VT ya da VF	Medikal tedaviye dirençli, NYHA IV kalp yetersizliği, ve transplantasyon ya da CRT-D adayı olmayan	- Yaşam beklentisi <1 yıl olan, ciddi non-kardiyak hastalığı olanlar - Ciddi psikiyatrik hastalığı olan ve implantasyon sonrası psikiyatrik hastalığın ilerleyebileceği hastalar

VT: ventriküler taşikardi, VF: ventriküler fibrilasyon, EPS: elektrofizyolojik çalışma, LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, NYHA: Newyork heart association, CRT-D: kardiyak resenkronizasyon tedavisi-defibrilator ile, AKÖ: ani kardiyak ölüm, BB: beta blokör, ARVD: aritmojenik sağ ventrikül displazisi, MI miyokart infarktüsü.

kitlesinin vücut yüzeyine oranı ancak %3.6 kişide normalin üst sınırı kabul edilen 120 g/m²'yi geçmekteyken, hipertansiflerde bu rakam %42'ye ulaşmaktadır. Beş senelik izlemede kardiyak komplikasyon gelişmesinin yıllık oranı hipertrofi saptanmayanlarda %1.4'ken sol ventrikül hipertrofisi saptananlarda %4.6'yı bulmaktadır.

Risk Sınıflandırması: Yıllar içinde hipertansifler üzerinde yapılan incelemeler, kan basıncı yüksekliği kesin olarak kanıtlandığı zaman hastaların dikkatle izlenmelerinin ve uygun tedaviye alınmalarının gerekli olduğunu göstermektedir. Gene araştırmalara göre hipertansif kişilerde gelişen koroner atakların %50'den fazlası organ tutulumlarının subklinik bulguları ortaya çıkmadan oluşmaktadır. Büyük çoğunlukla organ tutulmasının ilk işareti; miyokard infarktüsü, felç ya da ani ölüm olabilir. Hipertansif bireylerde kardiyovasküler risk HT evresiyle beraber önemli derecede artış gösterir; ancak tek önemli faktör HT evresi değildir. Hipertansif hedef organ hasarı ve ek metabolik kardiyovasküler risk faktörü varlığında total risk dramatik olarak artacaktır. Çok merkezli büyük ölçekli ASCOT çalışmasında hipertansif bireylerin en az %75'inde LDL hedefli lipid düşürücü tedavi endikasyonu mevcut iken, hastaların %25'inde diyabet tespit edilmiştir. Artan KB seviyesi ile kardiyovasküler risk düzeyi arasındaki ilişki yeni ek risk faktörleri eklendikçe daha da belirgin hale gelmektedir. Hipertansiyonu olan bireylerde kardiyovasküler riski etkileyen faktörler, Tablo 2'te özetlenmiştir.

Bireylerin kardiyovasküler (KV) risk hesaplamalarında kullanılan pek çok skorlama sistemi mevcuttur. Bunların içerisinde, ESC'nin önerdiği ve en yaygın olarak tercih edilen "Sistemik Koroner Risk Değerlendirmesi (SCORE)" sistemidir. SCORE, tahmini 10 yıllık, ilk fatal aterosklerotik olayın ortaya çıkma riskini ortaya koyar. Değişkenleri arasında; yaş, cinsiyet, total kolesterol seviyesi, sigara alışkanlıkları ve sistolik kan basıncı yer alır. Hipertansiyon tanısı alan her hastada SCORE risk skoru mutlaka hesaplanmalıdır. SCORE sistemine göre 10 yıllık kardiyovasküler risk değerlendirmesi, Tablo 3'de özetlenmiştir.

Amerikan Kalp Cemiyeti ise hipertansif hastalarda ASCVD risk skorunun hesaplanmasını önerir. ASCVD risk skoru bileşenleri, Tablo 4'de özetlenmiştir.

ESC'nin 2018 yılında yayınlanan HT kılavuzuna göre hipertansiyon tedavisinin ilk amacı; kan basıncını <140/90 mmHg haline getirmektir. Tedavinin iyi tolere edilmesi durumunda bir sonraki hedef; kan basıncının 130/80 mmHg'nın altına çekilmesi olmalıdır. 65 yaşın altındaki bireylerde, sistolik kan basıncının 120-129 mmHg arasında tutulmaya çalışılması hedeflenmelidir. ≥65 yaş üzeri hastalarda, hedef sistolik kan basıncı; 130-139 mmHg arasındadır. Bu yaş grubundaki hastaların yan etkiler açısından dikkatli takibi gerekir. Risk düzeyinden ve eşlik eden komorbiditelerinden bağımsız olarak tüm hipertansif hastalarda diyastolik kan basıncının <80 mmHg olması hedeflenmelidir.

Hipertansif Hedef Organ Hasarı

Hipertansif Kalp Hastalığı: HT koroner arter hastalığı (KAH) gelişiminde en önemli faktörlerden biridir; çünkü hipertansiflerde sessiz MI ve iskemi daha sıktır ve akut MI'lı hastalarda

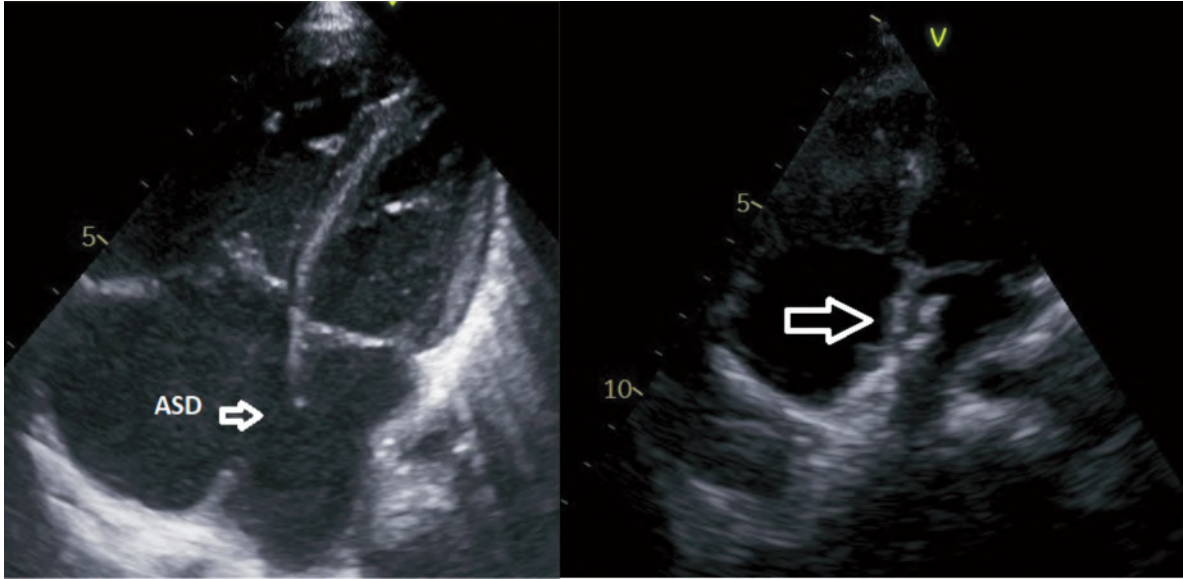
TABLO 2. Hipertansiyonlu Bireylerde Kardiyovasküler Riski Etkileyen Faktörler

Demografik özellikler ve laboratuvar parametreleri
Cinsiyet (erkek > kadın)
Yaş
Sigara içiciliği
Total kolesterol ve HDL kolesterol
Ürik asit
Diyabet
Obezite
Ailede erken kardiyovasküler hastalık öyküsü (erkeklerde <55 yaş, kadınlarda <65 yaş)
Ailede veya ebeveynlerde erken başlangıçlı HT öyküsü
Erken menapoz
Sedanter yaşam
Psikososyal ve sosyoekonomik faktörler
Kalp hızı (istirahatte >80/dk)
Asemptomatik hipertansiyon ilişkili organ hasarı
Arteriyel sertlik
EKG'de sol ventrikül hipertrofisi
Ekokardiyografik sol ventrikül hipertrofisi
Mikroalbuminüri
Bilek-brakial indeks<0.9
Kronik böbrek hastalığı (eGFR<60 ml/dk/1.73 m ²)
İleri evre retinopati
Kanıtlanmış kardiyovasküler veya renal hastalık
Serebrovasküler hastalık
Koroner arter hastalığı
Ateromatöz plak varlığı (görüntüleme ile tanı konan)
Kalp yetmezliği
Periferik arter hastalığı
Atrial fibrilasyon

tanı anında tanı konmayan veya tedavi edilmeyen HT mevcuttur. Akut koroner sendrom sırasında sempatik deşarj artışı veya disotonomi ve kalp debi düşüklüğü nedeniyle KB'ı düşük olacak ve KB değerlendirmesi çok güvenilir olmayacaktır. Ancak yine de eşlik eden HT varlığı akut MI sırasında ölüm ve trombolitik tedavi sonrasında hemorajik inme riskini artırır. EKG'de sol ventrikül yüklenmesi yeni başlangıçlı kalp yetmezliği ve buna bağlı ölümü göstermesi açısından önemlidir. Her ne kadar hipertansif bireylerin sadece %5-10'unda EKG'de LVH bulgusu

TABLO 3. 10 Yıllık Kardiyovasküler Risk Kategorileri (SCORE)

Çok Yüksek Risk	Aşağıdakilerden herhangi biri olan hastalar: - Kanıtlanmış kardiyovasküler hastalığı (KVH) olan bireyler - Hedef organ hasarı olan diyabetes mellituslu (DM) bireyler - Şiddetli kronik böbrek hastalığı (eGFR <30 ml/dk/1.73 m ²) - 10 yıllık SCORE ≥%10
Yüksek Risk	Aşağıdakilerden herhangi biri olan hastalar: - Belirgin şekilde yüksek tek risk faktörü varlığı; total kolesterol >310 mg/dl, evre 3 hipertansiyon, gibi. - DM'li diğer hastalar - Hipertansif sol ventrikül hipertrofisi - Orta şiddetli kronik böbrek hastalığı (eGFR 30-59 ml/dk/1.73 m ²) - 10 yıllık SCORE %5-10
Orta Risk	- SCORE ≥%1 ve <%5 - Evre 2 hipertansiyon
Düşük Risk	- SCORE <%1



ŞEKİL 2. Sekundum ASD ve peruktan septal okluder ile kapatılmış defekt (büyük ok).

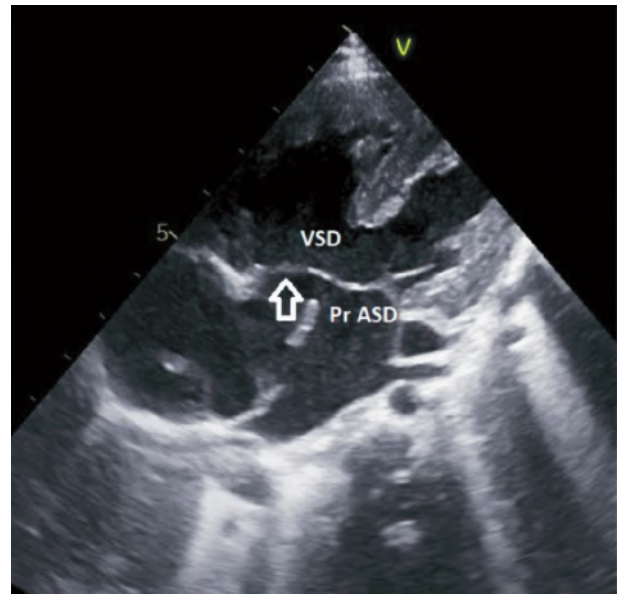
atriyoventriküler kapakların aynı düzeyde yerleşik olması, atriyoventriküler septumun yokluğu, aort kapağının anterior yöne değişmiş olması, sol ventrikül çıkım yolunun uzaması, sol ventrikül papiller kasların saat yönüne rotasyonu ve atriyoventriküler kapakta septum yönünde yarık olmasıdır.

Ostium Primum ASD (Parsiyel Atriyoventriküler Kanal):

Atrial septumun alt kısmında ostium primum hizasında bir delik vardır. Tek anulus ve çift orifis mevcuttur. Ayrıca mitral kapağın anteromedial lifletinde bir yırtık (cleft) bulunur. Klinik bulgular ostium sekondum ASD'ye benzer. Sağ ventriküler pre-kordial aktivite, S2 de geniş ve sabit çiftleşme, pulmoner kan akımının artmasına bağlı sistolik üfürüm ve triküspit odakta middiyastolik rulman duyulabilir. Mitral kapağına ait yetmezlik üfürümü de işitilebilir. Telekardiyografide, sağ atrial büyüme, sağ ventrikül belirginliği, pulmoner konusun büyümesi, pulmoner vaskülaritede artış görülür. EKG'de sol aks sapması, sağ ventrikül iletimin gecikmesi dikkati çeker. Ekokardiyografik olarak sağ ventrikül ve pulmoner arterde genişleme, sistolik ventriküler septumun öne hareketi, mitral kapak hareketlerinde anormallik görülür. Sol ventrikül çıkış yolunun daralmasına bağlı olarak kuğu boynu deformitesi izlenebilir.

Komple Atriyoventriküler Septal Defekt: Bu anomalide ortak atriyoventriküler kapak, tek bir atriyoventriküler bağlantı (tek fibröz AV anulus) vardır. Tipik olarak beş yaprakçık (ancak lifletle sayısı değişkendir-bir superior bridging liflet, bir inferior bridging liflet, bir sol mural liflet ve iki sağ mural liflet) vardır. Büyük, tek, oval şekilli bir AV anulusunun varlığı, aort kapak anulusunu triküspit kapak ve Mitral kapak halkaları arasındaki normal konumundan çıkarır. Aort kapağının ortak AVV tarafından öne ve yukarı yer değiştirmesi, LV'nin çıkış boyutunu giriş boyutundan daha büyük yapar ve sol ventrikül çıkış yolunu uzatır. Bu anatomik anormallik, başlangıçta sol ventrikülogramda tanımlanan ancak ekokardiyografide de değerlendirilen karakteristik "Kuğu boynu deformitesi"nden kısmen sorumludur.

Bu anomalide, ostium primum tipi bir ASD, yukarıda yerleşmiş bir VSD ve müşterek atriyoventriküler kapak vardır. Bu müşterek kapak halkası içerisinde değişik derecelerde gelişim gösteren lifletler yapısına ve kordal yapışmalarına göre alt gruplara ayrılırlar. Bu ağır deformite klinikte oldukça ağır seyreder. Hayatın ilk yıllarında sık geçirilen solunum yolu infeksiyonları ve kalp yetmezliği atakları vardır. Fizik muayene bulguları ostium primum ASD'ye benzer. İlave olarak pansistolik bir üfürüm duyulabilir (AV kapak yetmezliğine bağlı). Tele ve EKG bulguları da ostium primum ASD'ye benzerdir. Ekokardiyografik olarak kolayca tanınabilir (Şekil 3). Hemodinamik incelemede genellikle iki yaşı aşan çocuklarda pulmoner hipertansiyon



ŞEKİL 3. Komple AVSD, İnlet VSD, primum ASD ve okla Tek AV kapak görülmektedir.

TABLO 4. Kalsiyum Kanal Blokörlerinin Klinik Kullanımı

			Hemodinamik Etki		
İlaçlar	Doz	Eliminasyon Yarı Ömrü (Saat)	HR	PVR	Yan Etkiler
Beta-1 ve Beta-2					
Dihidropridinler	-	++	1-6	Hepatik	20-80 mg 2-3x1
Nifedipin PA[*]	10-40 mg 2x1	10	↑↑	↓↓↓	Hipotansiyon, başdönmesi,
Nifedipine XL[*]	30-120 mg 1x1	24	↑	↓↓	flushing, ödem, konstipasyon
Amlodipine	2.5-10 mg 1x1	30-50	=	↓↓↓	Baş ağrısı, ödem
Felodipine	2.5-10 mg 1x1	11-16	↑	↓↓↓	Baş ağrısı, başdönmesi
Isradipine	2.5-10 mg 2x1	8	==	= ↓↓↓	Baş ağrısı,halsizlik
Nicardipine	20-40 mg 3x1	2-4	↑	↓↓↓	
Nicardipine SR[*]	30-60 mg 2x1	8-10	↑	↓↓	Baş ağrısı, başdönmesi, flushing, ödem,
Nisoldipine	10-40 mg 1x1	7-12	=	↓↓↓	Nifedipin benzeri
Nitrendipine	20 mg 1-2x1	5-12	↑	↓↓↓	Nifedipin benzeri
Diğerleri					
Bepiridil	200-400 mg 1x1	24-40	↓	↓	Aritmi,baş dönmesi,bulantı
Diltiazem	30-90 mg 3x1	4-6	↓	↓	
Diltiazem CD[*] 120-540mg 1x1		?	↓	↓	Hipotansiyon, bradikardi, ödem , başdönmesi
Verapamil	80-160 mg 3x1	3-8	↓	↓↓	
Verapamil SR[*]	120-480 mg 1x1	—	↓	↓↓	Hipotansiyon, kalp yetmezliği, ödem, bradikardi
HR = kalp hızı; PVR = periferik vasküler rezistans. *PA, XL, SR, CD: uzun etkili formları ifade eder					

HR = kalp hızı; PVR = periferik vasküler rezistans. *PA, XL, SR, CD: uzun etkili formları ifade eder

ve kontraktileteyi de azaltırlar. İskemik kalp hastalıklarında anjina kontrolünde beta blokörlere benzer etkilidirler, ancak ölüm ve miyokard infarktüsünün önlenmesinde etkileri yoktur. Bu nedenle daha çok kombine tedavide veya beta blokör kullanılamayan hastalarda kullanımları uygundur. Koroner spasmin önlenmesinde de yararlı etkileri vardır. Bilinen kalsiyum kanal blokörlerinin kimyasal yapı ve yan etkileri farklıdır (Tablo 4). Verapamil ve diltiazem sinüs nod otomatisitesini, AV iletimi deprese eder, bu şekilde istirahat kalp hızı düşer. Nicardipine ve nifedipine potent arteriyel dilatördürler, hafif hipotansiyon ve refleks sinüs taşikardisine neden olurlar. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olanlarda (ejeksiyon fraksiyonu %30'un altında) kalsiyum antagonistlerinin kullanımından kaçınılmalıdır. Kalp yetmezliği kötüleşirse ilaç hemen kesilmelidir. Nicardipine ve nifedipine hafif periferik ödeme neden olur. Verapamil kullanımı sırasında konstipasyon sık görülür. Verapamil ve diltiazem özellikle beta blokörle birlikte kullanılırsa ve hastada önceden iletim sisteminde bozukluk varsa AV blok gelişebilir. Verapamil kullanımı sırasında serum digoksin seviyesinde yükselme olacağından digital intoksikasyonu gelişebilir.

İvabradin. Kararlı anjina olgularında I(f) kanal inhibitörü olan ivabradinin klasik tedaviye yardımcı olarak özel hasta gruplarında kullanımı düşünülebilir. Doz bağımlı olarak kalp hızını azaltır, negatif inotrop özelliği yoktur.

Ranolazin Geç Na kanallarını bloke ederek hücre içi kalsiyumunu azaltır, sol ventrikül duvar gerilimini ve miyokardın oksijen isteğini azaltır. Beta blokör ve nitratlarla birlikte kulla-

nılabilir. Kalp hızı düşük hastalarda dikkatli olmalıdır. İki doz şeklinde 500-1000 mg arasında kullanılabilir.

Trimetazidin Kalp hızı ve kontraktileteye etkili değildir. Hücrede serbest yağ asidi kullanımını azaltır ve glukoz kullanımını arttırarak iskeminin metabolik etkisini düzeltir.

Kombine Tedavi ve İlaç Seçimi: Antianjinal tedavi anjinanın tipine ve beraberindeki diğer hastalıklara göre düzenlenir (Tablo 5). Akut anjinal atak tedavisinde sublingual nitroglicerinin ve anjina profilaksisinde uzun etkili nitrat preperatlarıyla tedaviye başlanır. Efor anjinası olanlarda beta blokörler nitratlarla kombine edilebilirler. Beta blokörler nitratlara bağlı refleks taşikardiyi önler. İkili ilaç tedavisine rağmen tekrarlayan anjinası olanlarda üçüncü bir ilacın eklenmesi gerekir. Üçlü tedavide herbir ilacın maksimum dozlarında kullanımına rağmen anjinanın devam etmesi mekanik revaskülarizasyonu düşündürmelidir.

İlaç Dışı Tedavi-Enhanced External Counterpulsation (EECP): Medical tedaviye rağmen kontrol edilemeyen ve revaskülarizasyona uygun olmayan refrakter anjina durumlarında alternative tedavi olarak düşünülebilir. Haftada 5 gün ve günde 1 saat şeklinde 7 hafta uygulanır. Anjinada azalma, yaşam kalitesinde artma sağlar. Muhtemel etki mekanizmaları endotel fonksiyonunda düzelme, miyokardın oksijen isteğinin azalması, koroner sinus aracılığı ile koroner venöz dönüşün azalması, retrograt diastolik koroner akımının arttırılması ile miyokard perfüzyonunun düzelmesidir.

olarak izlenir, duvarların orta bölgesinde, özellikle de septumda tutulum, vakaların yarısından fazlasında izlenir. Geç tutulum olması, myokard içerisindeki fibrozis alanlarını gösterir. Bu fibrozis alanları dilate KMP'de, iskemik kardiyomyopatiden farklı olarak mid veya subepikardiyal myokard dokusunda izlenir.

Koroner Anjiyografi: İdiyopatik/iskemik Dilate KMP ayrımı için yapılması şarttır ve idyopatik olanlarda normal (hatta biraz dilate) bulunur.

Endomiyokardiyal Biyopsi (EMB): EMB endikasyonları zaman içerisinde oldukça sınırlanmış olup dilate KMP varlığında, aşağıdaki gibidir:

- Dilate sol ventrikül varlığında, 3 ay veya daha uzun süreyle açıklanamayan kalp yetmezliğine yeni başlangıçlı ventriküller aritmilerin, Mobitz tip II 2. Derece veya 3. Derece AV bloğun eşlik etmesi
- Dilate KMP varlığında açıklanamayan kalp yetmezliği tablosuna, eozinofili ve şüpheli alerjik reaksiyonun eşlik etmesi

Sağ ventrikül apeksinden alınan EMB örnekleri ışık mikroskopunda incelendiğinde; miyosit nekrozu ve mononükleer hücre (lenfosit) infiltrasyonunun gözlenmesi aktif miyokard iltihabının (miyokardit); bozuk şekilli, sitoplazmaya oranla geniş çekirdekli hipertrofik miyositlerin arasında fibrozis odaklarının görülmesi ve arada mononükleer hücrelere rastlanmaması ise KMP'nin lehinedir. (Şekil 1 ve 2). Elektron mikroskopisi ise, miyositlerde miyoflament ve mitokondri disorganizasyonu ile, genellikle lipofuksin granülleri gösterir (Şekil 3).

İnsidans

Her ülkede değişik etkene bağlı olarak sekonder Dilate KMP görülebilir. Ekonomik kalkınmasını tamamlayamamış ülkelerde Postpartum KMP veya Beriberiye bağlı kalp kası hastalığı görülebilirken, orta ve güney Amerika'da Chagas KMP'si sorun olmaya devam etmektedir. Gelişmiş ülkelerde ise Alkol KMP'si sekonder nedenler içinde başı çeker. Virüs kökenli infeksiyöz inflamatuvar nedenler de sıklıkla epidemiler halinde görülmektedir.



ŞEKİL 1. Dilate KMP'de 2 boyutlu ekokardiyografi.

Dilate kardiyomyopati, tüm yaş gruplarında ortaya çıkabilmesine karşın en sık 30'lu-40'lı yaşlardaki bireylerde görülür. Prevalansı; yaş, ırk ve cinsiyete bağlı olarak değişkenlik göstermekle birlikte, ortalama olarak 100.000'de 7.5'tir. Erkeklerde ve siyahi bireylerde daha sıktır. Avrupada yapılan bir çalışmaya göre tahmini otopsi insidansı yıllık 4.5 vaka/100.000 iken klinik insidansının yıllık 2.45 vaka/100.000 olduğu gözlenmiştir.

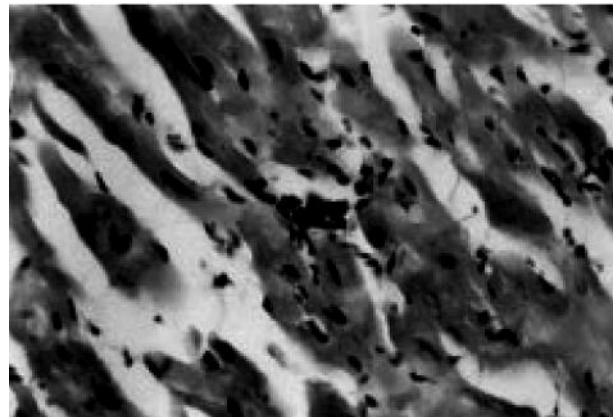
Etiyoloji, Patogenez ve Patoloji: Dilate kardiyomyopati, çok çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Vakaların çoğunda (yaklaşık %50'si), etiyolojik neden bulunamaz ve idiyopatik olarak kabul edilir. Sıklıkla inflamatuvar veya immünolojik süreçlere bağlı gerçekleştiği düşünülür. Vakaların kalan yarısında ise, peripartum kardiyomyopati, alkol kullanımı, miyokardit, doksörubisin kullanımı, malnutrisyon gibi değişik nedenler sorumlu tutulur. ESC çalışma grubu, dilate kardiyomyopatiyi 3 kategoriye ayırmaktadır:

- Genetik/ailesel
- İlaç/toksin ilişkili
- Peripartum

Genetik etiyolojiler, hücre iskeleti, çekirdek iskeleti veya mitokondriyal proteinlerle ilişkili genlerdeki çeşitli mutasyonları kapsar. En sık genetik neden; sarkomer proteini titinin kazanılmış mutasyonlarıdır. Diğer sık görülen otozomal dominant genetik mutasyonlar; Lamin A/C, myozin ağır zinciri, troponin, myozin bağlayıcı protein C, RNA-bağlayıcı Motif-20, myopalladin, sodyum kanalı alfa ünitesi ve fosfolambandır. Ailesel dilate KMP vakalarının yaklaşık %25'ini oluşturur. En sık genetik geçiş paterni ise; otozomal dominanttır. Otozomal resesif mutasyonlar ise daha nadir görülür ve vakaların yaklaşık %1-2'sini oluşturur. Son zamanlarda, tafazin geninde X'e bağlı resesif kalıtıma dair bildirilen vakalar artmıştır. Diğer X'e bağlı resesif genetik nedenler arasında nöromusküler distrofi ve mitokondriyal hastalıklar yer alır.

Genetik olmayan dilate KMP nedenleri arasında ise ilaçlar, toksinler, enfeksiyonlar ve peripartum KMP yer alır.

İnsanda, dilate KMP ile virüs kökenli infeksiyöz inflamatuvar miyokard hastalığı (viral miyokardit) arasındaki ilişki, fare deneylerine dayandırılır. Fareye, coxackie virüs B3 (CVB3) verildikten sonra, eğer hayvan, sağ kalırsa birbirini izleyen 3



ŞEKİL 2. Myokardit mikroskopisi. Belirgin miyosit hasarı oluşturan mononükleer iltihabi infiltrasyon. (x400.HE).

(tromboz, emboli, vaskülitler, aort koarktasyonu, fibromusküler displazi, ekstrasvasküler kompresyon) ve vasküler olmayan (lumbosakral radikülopati, artrit, venöz yetersizlik, miyozit, McArdle sendromu) diğer nedenlerin de düşünülmesi gereklidir.

Periferik arter hastalığı tanısı almış kişiler kardiyovasküler mortalite açısından çok yüksek risk (10 yıllık mortalite > %10) grubunda olduğunda tedavinin amacı intermitan klodikasyo ve istirahat ağrılarını azaltıp, ekstremiteler canlılığını koruyup yaşam kalitesini artırmanın yanında kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır. Güncel Avrupa Kardiyoloji Derneği önerilerine uygun olarak, sigara kesilmeli, kilo fazlası varsa zayıflatılmalı, hipertansiyon kontrolü sağlanmalı, diyabetes mellitus varsa glisemik regülasyon sağlanmalı ve hiperlipidemi kontrol edilmelidir. Çok yüksek risk grubu olmaları sebebiyle bu hastalarda önerilen LDL-C seviyesi < 55mg/dL'dir (ancak son iki yılda rekküren olay varsa <40 mg/dL hedeflenebilir). Statin tedavisi ilk tercihtir ve bu tedavinin kardiyovasküler mortaliteyi azaltmasının yanı sıra, semptom azaltma ve egzersiz kapasitesini artırma gibi periferik arter hastalığına yönelik etkisi kanıtlanmıştır. Antiagregan tedavi sadece semptomatik veya revaskülarize edilmiş hastalarda, tekli ajan olarak, önerilir. Bunun istisnası periferik girişim yapılmış hastalardır: bu grupta ilk ay ikili antiagregan tedavi önerilir.

Gözetim altında yapılan egzersiz tedavisi periferik arter hastalığına bağlı semptomları azaltmak ve yürüme mesafesini artırmakta kanıtlanmış bir tedavi yöntemidir. Hatta, düzenli egzersizin revaskülarizasyona nazaran yürüme kapasitesini daha fazla arttırdığı bildirilmiştir.

Egzersiz kapasitesi ve yürüme mesafesini artırmak için birkaç ilaç (verapamil, statin, prostanoidler) araştırılmış olmasına rağmen kanıt miktarı oldukça düşüktür. Fosfodiesteraz inhibitörleri silastazol, pentoksifilin, ayrıca karnitin, naftidrofuril, buflomedil gibi ilaçların çalışmaları olsa da, objektif kanıt düşüktür.

Egzersiz kapasitesini artırmak için bir diğer tedavi yöntemi revaskülarizasyondur. Revaskülarizasyonun cerrahi veya perkütan yoldan yapılacağı en önemli belirteci cerrahi risk ve anatomik bölgedir. İzole iliak lezyonlar, <25 cm'den kısa femoropopliteal lezyonlar için perkütan girişim önerilirken, distal aortik lezyonlarda, >25 cm femoro-popliteal lezyonlarda açık cerrahi önerilir. A. Femoralis communis'e uzanan aortik lezyonlarda, izole a. Femoralis communis lezyonlarında hibrid cerrahi ve perkütan yöntemler kullanılabilir. Bacak seviyesindeki arterlere revaskülarizasyon ancak sınırlı endikasyonlarda önerilir. Son yıllarda gelişen perkütan teknolojiler (ilaç kaplı balon ve stentler, örtülü stentler, aterektomi cihazları) ve iyileştirilmiş farmakoterapi (ikili antiagregan ve yüksek potentli statinler) ile perkütan tedavinin uzun dönem sonuçları iyileşmektedir.

İskemik dokuda infeksiyon gelişme riski olduğu için hastalar ayak bakımını düzenli olarak yapmalı, travmatize etmekten (mekanik veya termal) kaçınmalı, çıplak ayakla yürümeme- li, ayaklarını hergün sabunlu suyla yıkamalı ve kurulamalıdır. İskemik ayak lezyonlarında ayak sabunlu su veya NaCl ile yıkanmalı, steril bez ile kapatılmalı, infekte ise lokal ve sistemik antibiyotik uygulanmalı, mümkün olduğu kadar cerrahi debridmandan kaçınılmalıdır.

Ateroskleroza bağlı periferik arter tıkanıklığı olanlarda genellikle yaygın ateroskleroz olduğu için bu hastalardaki prognozu birlikte bulunan serebro vasküler veya koroner arter hastalıklarının derecesi belirler. Periferik arter ateroskleroza semptomatik olan hastalarda 5 yıllık sağkalım yaklaşık %70, 10 yıllık sağkalım ise %50'dir.

Akut Arter Tıkanmaları

Tanım: Emboli, tromboz veya travmaya bağlı olarak periferik arterlerde ani tıkanmalar olabilir.

Etyoloji: En sık neden emboliye bağlı tıkanmalar olup emboli en çok kalp kaynaklıdır (%80-90) ve atrial fibrilasyona bağlıdır. Atrial fibrilasyon genellikle mitral kapak hastalığı, hipertroidizm, kalp yetmezliği ve hipertansiyonda görülür. Trombüs oluşumu ise genellikle arter duvarının bütünlüğünün bozulduğu durumlarda görülür. Etyolojik faktörler Tablo 1'de görülmektedir.

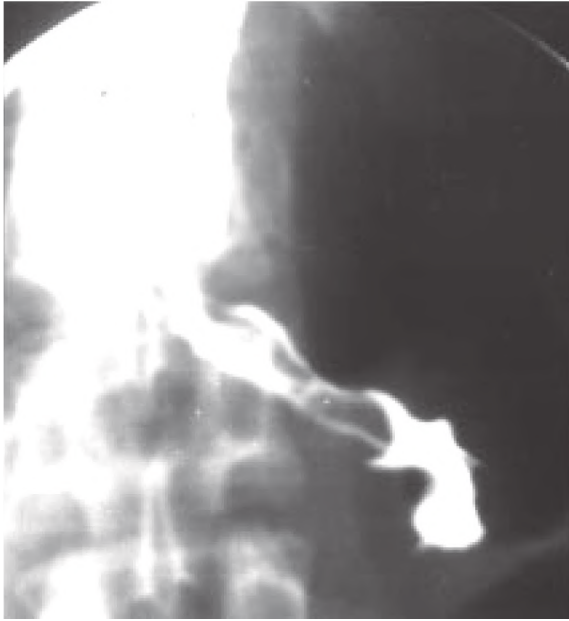
Klinik Özellikler: Hastalarda 5P belirtisi vardır. Pain (ağrı), paleness (solukluk), pulselessness (nabız yokluğu), paralysis (felç), paresthesia (his kaybı). Ani başlayan ve geçmeyen şiddetli ağrı emboliyi akla getirmelidir. Müdahale açısından nörolojik bulguların (paralizi ve parestezi) varlığı önemlidir. Ekstremitelerde iskemiden ilk etkilenen kısım periferik sinirlerdir. Motor ve duyu kaybının olmaması cerrahi müdahale için geç kalınmadığını gösterir. Akut ekstremiteler iskemisinin klinik kategorizasyonu Tablo 2'te verilmiştir.

Akut arter tıkanıklıklarında mortalite yaklaşık %10-25 arasında olup esas olarak altta yatan hastalığa bağlıdır.

Tedavi: Tanı konduğu anda acil heparinizasyon tedavinin en önemli kısmıdır. Genelde unfraksiyone heparin önerilir. Ağrının azalması için analjezik uygulanmalıdır. Yerçekimi etkisiyle dolaşımı sağlamak için ekstremiteler kalp seviyesinden aşağıda tutulmalıdır. Parmaklar arası veya kemiksi çıkıntılar üzerindeki cildin basınca maruziyetini azaltmak için yumuşak nesneler

TABLO 1. Akut Arter Tıkanmalarında Etyoloji

Emboli
Atrial fibrilasyon
Akut miyokard infarktüsü
Mitral darlığı
Kardiyomiopati
infektif veya marantik endokardit
Yapay kalp kapakları
Sol atrial miksoma
Paradoks emboli (Septal defekt varlığında sol kalbe geçen venöz trombüs)
Kolesterol embolisi (Arteriosklerotik plaktan)
Trombüs
Anevrizma
Atherosklerotik lezyon
Arter greftleri
Polisitemi vera
Cryoglobulinemi
Travma
Arteriyel kateterler
Buerger hastalığı
Sepsis
Pnömoni
Ülseratif koliti



ŞEKİL 4. Baryumlu özefagus tetkikinde özefagus tümörüne bağlı düzensiz, iki yanlı dolma defekti ve lezyon bölgesinde mukoza piliplerinde düzensizlik, kalınlaşma. Tümörün başlangıç yeri ile normal bölge arasındaki çentik “omuz işareti” olarak adlandırılır.

iki akciğerde her lob ayrı ayrı kanüle edilerek kontrast madde verilir. Önceleri başta bronşiektazi olmak üzere konjenital anomalileri, bronşiyal distorsiyonun sebebini, bronkoplevral fistülü göstermede, sebebi bilinmeyen hemoptiziye araştırmada sıkça kullanılırken bugün tümüyle kullanım dışıdır.

Baryumlu Özofagus İncelemesi: İntratorasik kitlesel olaylarda özofagustaki itilme veya invazyonu göstermek için nadiren gerekli olabilir. Mukozal yapıda bozulma olmaksızın tek taraflı düzgün daralma ve/veya itilme özofagus dışı patolojiyi düşündürür. Eğer dolma defekti düzensiz, iki yanlı ve bu bölgede mukoza yapısı bozulmuşsa özofagiya patoloji ilk planda akla gelir (Şekil 4). Alt-arka mediastinal kitleleri taklit edebilen akalazy ve sklerodermada da özofagus genişliğini görmek yönünden kontrastlı inceleme gerekebilir.

Anjiyografi: Kontrast madde vasküler sisteme verildikten sonra seri grafilerin alındığı bir yöntemdir. Pulmoner anjiyografi, aortografi, bronşiyal arteriyografi, üst ekstremité venografisi gibi değişik uygulama teknikleri vardır. Anjiyografi endikasyonları Tablo 1’de görülmektedir.

Pulmoner anjiyografi; son yıllarda radyonüklid sintigrafisi, spiral BT anjiyografi ve MR anjiyografi gibi noninvaziv yöntemlerdeki gelişmelere karşın, şimdilik pulmoner emboli ve AVM’da altın standart olarak yerini korumaktadır. Pulmoner anjiyografide, konvansiyonel yöntemde, sıklıkla femoral, bazen brakial venden girilerek sağ kalbe veya pulmoner artere ulaştırılan kateterden hızla kontrast madde verilirken seri görüntüler alınır. Emboli riskinden kaçınmak için bu uygulamadan önce venöz sistemin trombus varlığı yönünden Doppler ultrasonografi veya test enjeksiyonu ile kontrol edilmesi gerekir. Dijital

TABLO 1. Anjiyografi Endikasyonları

Pulmoner anjiyografi

- Pulmoner emboli
- Pulmoner agenezi veya hipoplazi
- Periferik pulmoner stenoz
- Arteriovenöz malformasyon (AVM)
- Pulmoner varis
- Anormal pulmoner venöz dönüş
- AVM ve pulmoner emboli tedavisi

Aortografi

- Diseksiyon
- Anevrizma
- Konjenital anomaliler
- Pulmoner sekestrasyon

Bronşiyal arteriyografi

- Masif hemoptizi
- Embolizasyon (Hemoptizi, tümör)
- Tümör kemoterapisi

Üst ekstremité venografisi

- VKS’un tümöral bası ve invazyonları
- VKS’un radyoterapiye bağlı daralmalar

teknikte ise kübital teflon kanülden daha az miktarda kontrast madde verilerek sine kayıt yapılır. Balon oklüzyon anjiyografi subsegmental veya daha distal dallardaki küçük embolileri göstermek için yoğun bakım ünitelerinde kullanılan bir yöntemdir. İncelenen bölgeye yerleştirilen Swan-Ganz kateteri üzerindeki balon şişilerek kan akımı durdurulduktan sonra el ile bir miktar kontrast madde enjekte edilmekte ve mobil cihazla grafiler alınmaktadır. Spiral BT anjiyografi ve MR anjiyografi radyolojinin güncel konularından olup, pulmoner embolide multiplanar ve üç boyutlu görüntüleri sebebiyle sensitivitesinin yüksek olduğunu bildiren yayınlar giderek artmaktadır.

Günümüzde pulmoner arter ve ana dallarındaki tromboembolik olaylarda akıma duyarlı sekanslarla yapılan MRG, pulmoner anjiyografi endikasyonunu büyük ölçüde ortadan kaldırmıştır. Diğer taraftan aortografi endikasyonlarından olan anevrizma ve diseksiyonda bu invaziv işlemin yerini spiral BT, MRG, transözefagiya ultrasonografi gibi noninvaziv yöntemler almıştır.

Kesit Yöntemli İnceleme Yöntemleri

Konvansiyonel Tomografi (Lineer Tomografi): Kesitsel anatomiye veren cihazlar kullanıma girmeden önce röntgen cihazlarına eklenen bir cihaz ile yapılan kesit alma yöntemidir. Bugün kullanılmamakla birlikte geçmişte tanıda büyük yararlı olmuştur.

Ultrasonografi: Ultrasonografinin solunum sistemi görüntülemesindeki rolü oldukça kısıtlıdır. En yaygın kullanım alanı plevral sıvı varlığıdır (Şekil 5). Çok az miktarda olsa da sıvıyı göstermede ve sıvı örneği almada yaygın şekilde kullanılmaktadır. Normalde anekoik veya hipoeikoik görülen plevral sıvının ekojen olması ampiyem veya hemorajiyi düşündürmelidir, bantların varlığı da ampiyemde saptanan bir bulgudur. US rehberliğindeki girişimler ile loküle ampiyem drenajı da mümkün olmaktadır. Göğüs grafisinde ayrılamayan plevral sıvı ile plevral kalınlaşma US yardımıyla tanınabilir, çünkü kalınlaşmış plevradan bant şeklinde güçlü ekolar alınır. Ayrıca diyaframın iyi bir yansıtıcı olmasından yararlanarak, bazan ayırıcı tanısı

TABLO 3. Yoğun Bakım Birimine Yatırılması Gerektiren Ağır TGP'li Hastalarda Etkenler ve Ampirik Tedavi Önerileri Grup 3†
Yoğun bakım birimine yatırılma endikasyonu olan ağır TGP'li hastalar

Grup 3A	Grup 3B
Dirençli enfeksiyon için risk faktörü yok	Aşağıdaki risk faktörlerinden en az ikisi olan hastalar: Son üç ayda antibiyotik kullanımı ya da hastaneye yatış, büyük oranda yatağa bağımlı olma, nazogastrik sonda ya da PEG ile beslenme, sık alevlenmeyle seyreden ağır KOAH ve/veya bronşektazi, gastrik asid süpresyonu*
S. pneumoniae Legionella spp H. influenzae Enterik Gram negatifler S. aureus M. pneumoniae Viruslar	Grup 3A etkenleri P. aeruginosa
3. kuşak anti-Pseudomonas olmayan sefalosporin** ya da beta-laktam - beta-laktamaz inhibitörü + Makrolid ya da solunum fluorokinolonu***	Anti-Pseudomonas beta-laktam + siprofloksasin ya da aminoglikozid + makrolid****
†Hastaneye yatan tüm hastalarda gerekli örnekler alınmalı ve mikrobiyolojik incelemeleri yapılmalıdır. Uygun hastalarda antibiyotik spektrumu daraltılmalıdır (deeskalasyon). * Literatürde farklı bulgular olmakla birlikte, dirençli mikroorganizma riskinin en az iki risk faktörü olan hastalarda anlamlı düzeyde arttığı bildirilmektedir. ** Seftriakson, sefotaksim ***Yoğun bakım gerektiren ağır pnömonilerde tedavi başarısızlığı riskini minimize etmek için solunum fluorokinolonlarının monoterapi olarak değil, beta-laktam grubu antibiyotiklerle kombine olarak verilmesi önerilir. ****Fluorokinolonlar (siprofloksasin) atipik bakterileri kapsadığı için ayrıca makrolid kullanımına gerek görülmesi de, bu çok ağır pnömonilerde antiinflamatuvar etkinlikleri nedeniyle kombine edilebilirler.	

için sıklıkla CURB-65 (Tablo 4) ve PSI (Pneumonia Severity Index) (Tablo 5) önerilmektedir. Tablodan da görüleceği gibi, CURB-65 akronimi baş harflerinden oluşmaktadır, kolay akılda tutulabilmektedir ve her bir ölçüt eş değere sahiptir. İki ya da daha fazla ölçütü karşılayan hastaların yüksek (>%7-8) 30 günlük mortalite riskleri nedeniyle hastaneye yatırılmaları önerilir. Buna karşılık, PSI çok daha fazla ölçütü içermektedir ve ölçütler için farklı puanlar verilmektedir. Bu nedenle, skorlamanın akıldan yapılması pek mümkün değildir, ancak akıllı telefonlar için uygulaması kolaylıkla kullanılabilir. PSI skorunun 91 ve üstü düzeyde olması (PSI Grup IV ya da V) yüksek 30 günlük mortalite (>%9) ve hastaneye yatış endikasyonu ile ilişkilidir.

PSI veya CURB-65 indeksine göre hastaneye yatışı gerek-meyen olgular (Grup 1) ayakta tedavi edilip izlenebilirler. Bu grupta TGP'ye yol açan etkenlere yönelik araştırma sayısı çok az olmakla birlikte, temel etkenlerin *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae* olduğu bildirilmektedir. Aslında tüm hasta gruplarında, sorumlu etkenlerin başında *Streptococcus pneumoniae* gelmektedir. Dolayısıyla, ampirik tedavinin bu bakteriyi kapsamaması gereklidir.

TABLO 4. CURB-65 İndeksi

Konfüzyon
Üre > 42.8 mg/dL (BUN ölçülüyorsa, BUN > 20 mg/dL)
Solunum sayısı < 30/dk
Kan basıncı - Sistolik < 90 mmHg ya da diyastolik < 60 mmHg
Yaş > 65

Ayaktan tedavi edilen hafif TGP'de seçilecek antibiyotikler konusunda bir fikir birliği yoktur. Temel fikir ayrılığı, Mycoplasma ve Chlamydia'nın klinik anlamı olup olmamasında odaklanmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda, bu bakterilerin etken olduğuna ilişkin veriler bulunmakla birlikte, antibiyotik çalışmalarında, hafif TGP'de atipik bakterilerin kapsandığı (makrolid ya da florokinolon uygulanan) ve kapsanmadığı (beta-laktam uygulanan) hastaların klinik sonuçları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Buna paralel olarak, ülkemizde makrolid direncinin son yıllarda %20'nin üzerine çıktığı bildirilmektedir. Bu nedenlerle, makrolidlerin daha sınırlı bir hasta popülasyonunda kullanılması akılcı bir yaklaşım olarak görünmektedir. Bu bağlamda, klinik ve radyografik bulgularla atipik pnömoni düşünülen (Bkz. Akciğer Grafisi bölümü) olgularda tek başına makrolid uygulanabilir. Tüm diğer hafif TGP olgularında amoksisilin (3g/gün) önerilir.

TABLO 5. Pnömoni Ağırlık İndeksi (Pneumonia Severity Index - PSI)

Ölçüt	Puan
Yaş	Yıl
Erkek	Yıl - 10
Kadın	10
Huzurevinde kalmak	
Komorbidite	
Malignite	30
Karaciğer hastalığı	20
Konjestif kalp yetmezliği	10
Kardiyovasküler - serebrovasküler hastalık	10
Böbrek hastalığı	10
Vital bulgular	
Mental bozukluk	20
Solunum sayısı > 30/dk	20
Sistolik kan basıncı < 90 mmHg	20
Vücut ısısı < 35° ya da > 40°C	15
Kalp hızı > 125/dk	10
Laboratuvar bulguları	
BUN > 30 mg/dL	20
Na < 130 mmol/L	20
Glukoz > 250 mg/dL	10
Hematokrit < %30	10
Akciğer grafisi - plevral effüzyon	10
Arteriyel kan gazları	
pH < 7.35	30
PaO2 < 60 mmHg	10
SaO2 < 90 mmHg	10

Risk sınıfı I: < 50 puan, risk sınıfı II: 51-70 puan, risk sınıfı III: 71-90 puan, risk sınıfı IV: 91-130 puan, risk sınıfı V: > 130 puan. Risk sınıflarında mortalite riski sırasıyla: %0.2, 0.5, 2.6, 9.3, 24.9

ölçen in vitro testlerdir. Bu testlerde, daha önceden duyarlı hale gelmiş bellek T hücreleri bu antijenlerle tekrar uyarıldığında, antijeni anımsayan hücrelerden salınan IFN- γ yanıtı ölçülür. Testte, M. tuberculosis'e özgül RD1 "region of difference" (farklılık bölgesi) bölgesindeki genler tarafından kodlanan ESAT-6 (early secretory antigenic target-6) ve CFP10 (culture filtrate protein 10) antijenleri kullanılır. Bu antijenler, M. bovis BCG'de bulunmadığı için özgüllükleri TDT'den yüksektir. Bu antijenler, TDM türlerinden dördünde de bulunur (M. kansasii, M. szulgai, M. marinum ve M. flavescens). Günümüzde iki ticari IGST bulunmaktadır; 1. ELISA temelli test; MTBC'ye özgül ESAT-6 ve CFP-10 antijenlerine karşı T- hücrelerden salınan IFN- γ düzeyini ölçen bir testtir. Günümüzde testin dördüncü sürümü olan QuantiFERON-TB Gold PLUS (QFT-GP) (Qiagen GmbH, Hilden, Germany) kullanımdadır. QFT-GP testinde kontrol materyalleri ve antijenler dört özel tüpte hazır olarak bulunur ve kan direkt olarak bu tüplere alınır. 2. ELISPOT temelli test; periferik mononükleer hücreler in vitro koşullarda MTBC'ye özgül ESAT-6 ve CFP-10 antijenlerle uyarıldığında IFN- γ üreten T-hücrelerinin sayını ölçen bir testtir. T-SPOT (Oxford Immunotec Limited, Abingdon, UK) adı ile piyasada olan bu testte heparinli tüpe alınan kan santrifüjlenerek elde edilen pellet ile çalışılır. Test sonunda plak tabanında noktacıklar şeklinde (spot) bağlanma alanları gözlenir. Bu noktacıkların her biri özgül antijen ile uyarılmış bir T hücrelerini gösterir. TDT 2-3 günde sonuç vermektedir, uygulama ve okumada uzmanlığa ihtiyaç vardır. IGST'leri bir günde sonuç verebilmektedir; test için taze kan gerekmektedir, daha pahalı ve laboratuvar gerektiren testlerdir.

Tüberküloz Enfeksiyonu ve Hastalığın Gelişimi

Enfeksiyon: Tüberküloz enfeksiyonu, latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) olarak da adlandırılır. Tüberkülin deri testi (TDT) ya da interferon gama salınım testi (IGST) pozitifliği ile tanı konulur. LTBE, hastalığın semptomları, bulguları, laboratuvar ya da radyoloji bulguları olmayan yani aktif hastalık olmayan bir durumdur (Şekil 2).

Hastalık: Tüberküloz hastalığı en çok akciğerleri tutmakla birlikte tüm organ ve sistemleri tutabilen bir klinik durumdur. Semptomları, fizik muayene, radyoloji ve mikrobiyoloji bulguları olabilir.

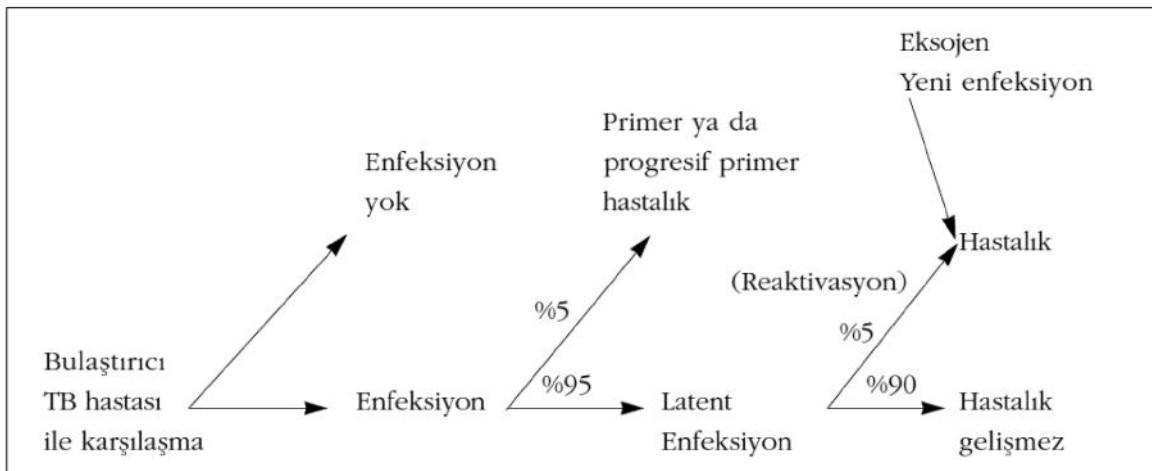
Tüberküloz Klinik Özellikleri

Akciğer Tüberküloz Tanısı: Hastanın değerlendirilmesinde kapsamlı bir tıbbi yaklaşım gerekir: Hastanın anamnezi (tıbbi öyküsü), fizik bulguları, akciğer filmi ile hastalıktan şüphelenilir. Gereken bakteriyolojik, histolojik incelemeler yapılır. Akciğer tüberkülozunun kesin tanısı bakteriyolojiktir; bazı durumlarda tanı histopatolojik yöntemle de konulabilir.

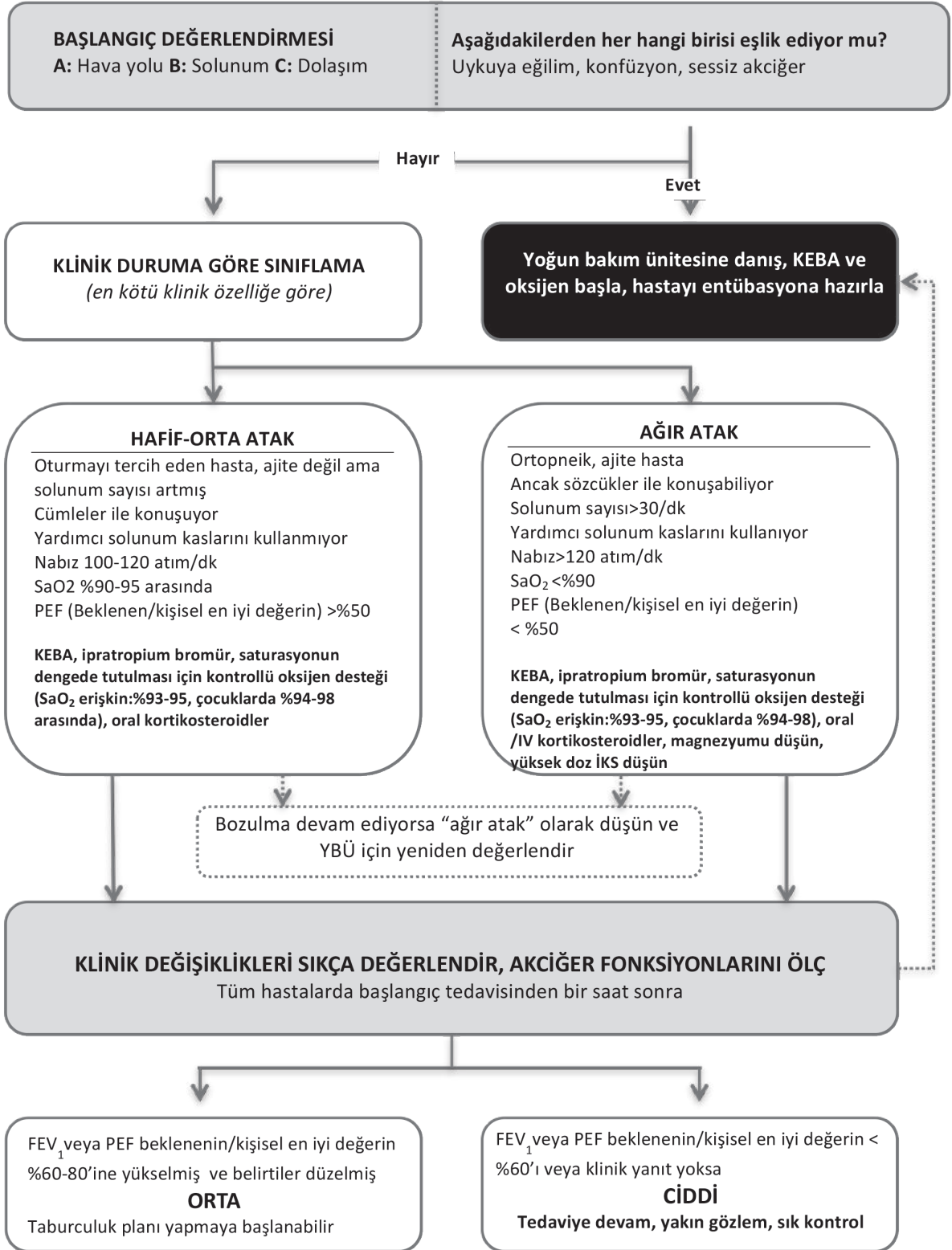
Anamnez (Tıbbi Öykü) Akciğerle İlgili Belirtiler: İki hafta ya da daha uzun süren öksürük, balgam, hemoptizi, Göğüs, sırt, yan ağrısı: Plevra tutulumu olduğunda solunumla değişen ağrı olur. Nefes darlığı: Lezyonların yaygın olduğu ya da plevra sıvısının fazla olduğu durumlarda görülür. Ses kısıklığı: Larinks tutulumunda görülür.

Genel Belirtiler: Halsizlik, Çabuk yorulma, İştahsızlık, Kilo kaybı, çocuklarda kilo almada duraklama, Ateş, gece terlemesi. Yukarıda sayılan bulguların biri ya da bir kaçısı bulunan kişilerde akciğer tüberkülozundan şüphelenmek gerekir. TB hastalarının bir kısmında semptom olmayabilir.

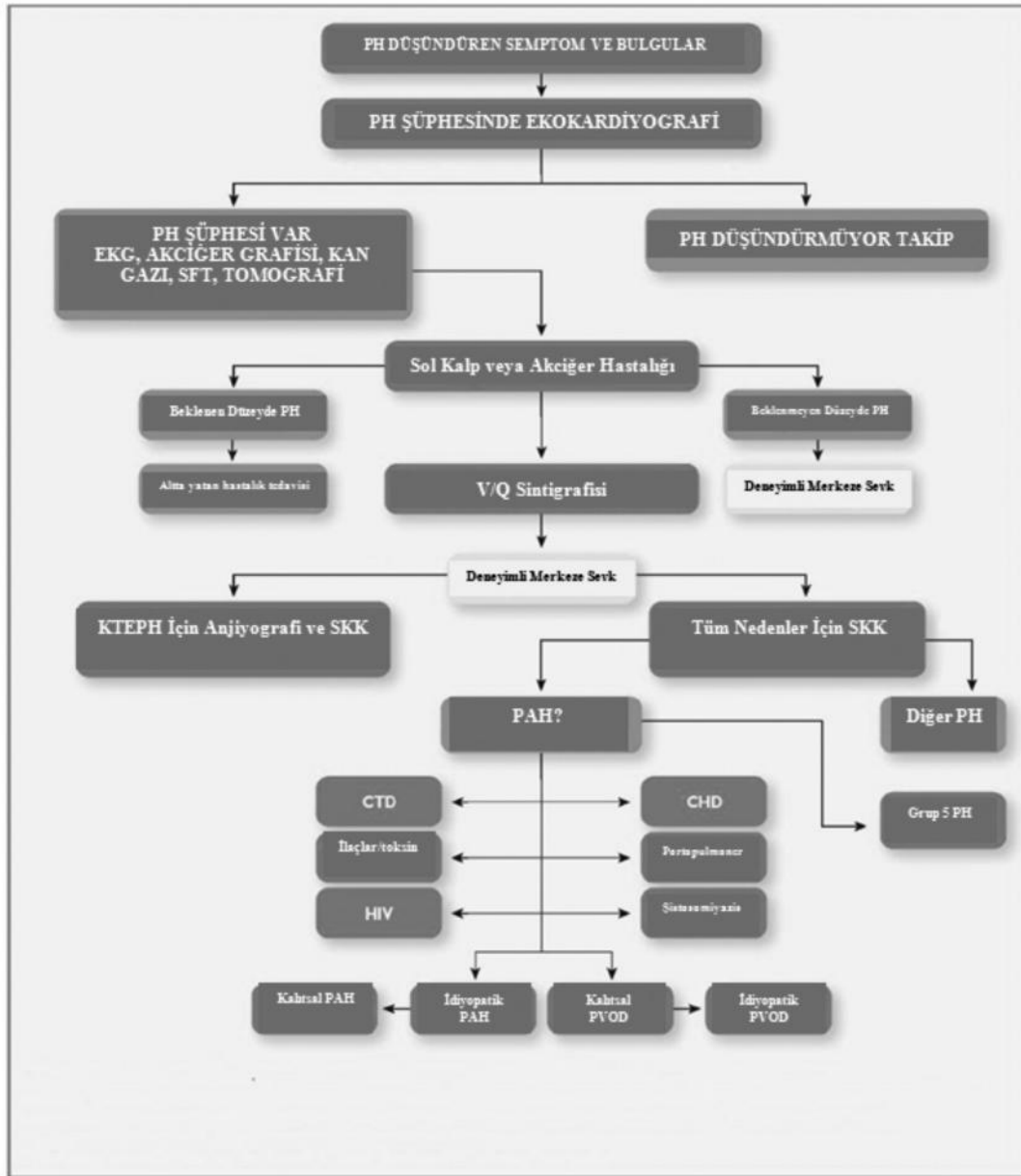
Fizik Muayene: Her hastanın değerlendirilmesinde fizik muayene ihmal edilmemelidir. TB hastalığının ayırıcı tanısı açısından da gereklidir. TB tedavisini etkileyebilecek diğer sağlık sorunlarını saptamada ve hastanın genel durumunu değerlendirmede de fizik muayene yardımcı olur. Akciğer tüberkülozunda genellikle fizik bulgu azdır. Seyrek olarak lokalize raller ve öksürük sonrası raller olabilir. Konsolidasyon varlığında bronşiyal sesler duyulabilir. Plevra sıvısı ya da plevra kalınlaşması bulguları olabilir. Hepatomegali, splenomegali, erişkin tip tüberkülozda nadirdir. Uzun sürmüş hastalıkta çomak parmak olabilir. Hastaların yarısından çoğunda subfebril ateş saptanır. İlerlemiş hastalıkta genel durum bozukluğu, kaşeksi ve dispne görülebilir. Akciğer dışı organ tüberkülozlarında ilgili organ tutulumuna ait bulgular saptanır.



ŞEKİL 2. TB enfeksiyonu ve hastalığın gelişimi.



ŞEKİL 3. Acilde ve hastanede atak tedavisi.



ŞEKİL 1. Pulmoner hipertansiyon tanı algoritması.

değişikliklere V1'den V3'e kadar Q dalgası eşlik eder ve nadiren sağ eksen sapmasına neden olur. İleri evre hastalıkta supra-ventriküler aritmiler, özellikle atriyal flutter görülebilir. Ayrıca bu hastalarda 5 yıldan sonra atriyal fibrilasyonun birikimsel insidansı %25'e ulaşabilir. Atriyal aritmiler KD'yi düşürür ve kaçınılmaz bir biçimde klinik tablonun ağırlaşmasına yol açar. Ventriküler aritmiler nadirdir.

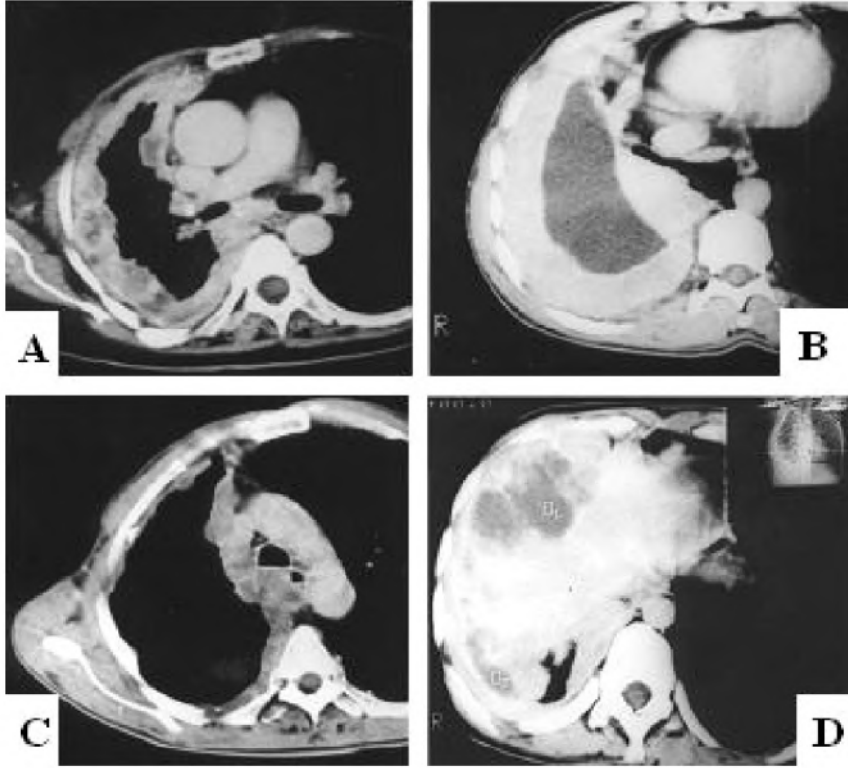
Akciğer Grafisi

İPAH hastalarının %90'ında tanı sırasında akciğer grafisi anormaldir. PAH'li hastalardaki bulgular arasında ana pulmoner arterde genişleme, buna karşılık periferik kan damarlarında silikleşme (budanma) gözlemlenir. Daha ileri olgularda sağ atriyum (SgA) ve SgV'de genişleme görülebilir. Akciğer grafisi, akciğer

hastalığına (3. Grup, Tablo 2) ya da SKH'ye bağlı pulmoner venöz konjesyonu akla getiren bulgular ortaya koyarak (2. Grup, Tablo 2) PH'nin ayırıcı tanısında yardımcı olabilir. Akciğer grafisi, sırasıyla artan ve azalan arter:ven oranlarını göstererek arteriyel ve venöz PH arasında ayırım yapılmasına yardımcı olabilir. 35 Genel olarak, herhangi bir hastadaki PH'nin derecesi radyografik anormalliklerin boyutuyla bağıntılı değildir. EKG için olduğu gibi, normal bir akciğer grafisi PH'yi dışlamaz.

Solunum Fonksiyon Testleri ve Arter Kan Gazları

Solunum fonksiyon testleri ve arter kan gazları, altta yatan hava yolu ya da akciğer parankim hastalığının tabloya katkısını gösterir. PAH hastalarında genellikle, hastalığın ağırlık derecesine bağlı olarak akciğer volümlerinde hafif ila orta derecede azal-



ŞEKİL 14. Malign plevral patolojilerde BTT bulgu özellikleri: (A,B,C) Plevranın halka tarzında çepeçevre lezyonla tutulması-rind. (A) Plevrada nodüler çepeçevre kalınlaşma, (B) 1 cm'den daha kalın plevral kalınlaşma, (C) Plevrada nodüler lezyonlar ve mediastinal plevral tutulum, (D) Karaciğerin lokal yayılan tümör ile invazyonu.

4-7 aydır; 1 yıllık mortalite oranı yaklaşık %80'dir. Tümör tipine göre ortalama yaşama süresi değişebilir; bu süre akciğer kanseri'nde 3-4 ay, meme kanseri'nde 7-15 ay, GİS kanserlerinde 5-8 ay, over kanseri'nde ise 9-12 aydır.

Malign plevral sıvılı bir hastada, sıvı varlığı genellikle terminal döneme işaret ettiğinden, tedavi esas itibarı ile semptomatik amaçlıdır; sıvı nedeni ile "nefes darlığı" yakınması olan hasta tedavi edilmelidir. Asemptomatik hastayı sadece izlemek yeterli olabilir. Tedavi seçeneklerini şöyle sıralayabiliriz:

Torosentez

Semptomatik hastada sıvı boşaltılır. Ancak sıvıyı sık boşaltma gerekiyorsa, hasta morali ve artan komplikasyon şansı nedeni ile bu işlemin devamlı tekrarı uygun değildir.

Kemoterapi

Meme kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri veya lenfoma'da, hastaların %50'sinde plevral sıvı oluşumu kemoterapi ile yavaşlatılabilir veya engellenebilir. Birincil tümörü belirlenemeyen hastalarda da uygulanmalıdır. Kemoterapi öncesi, rezerv oluşturmaması amacıyla plevral sıvı boşaltılmalıdır.

Radyoterapi

Lenfoma veya küçük hücreli akciğer kanseri olan hastalarda mediastinal lenfadenopatiler varsa ve özellikle şilotoraks'da mediastinal radyoterapi önerilir.

Tüp Drenajı

Standart göğüs tüpü ve su altı drenajı tek başına yapılmamalıdır.

Plörodezis

Malign plevral sıvısı olan hastalarda en sık başvuru olan tedavi yöntemidir. Bu yöntemde, plevral aralığa iritasyon ve fibrozis yapacak bir madde verilerek, plevral aralığın oblitere edilmesi amaçlanır. Plörodezis yapılacak hastalarda önce sıvı bir miktar boşaltılır; eğer hasta rahatlıyor ve her iki plevral yaprak karşı karşıya gelebiliyorsa, yani akciğer kolloba kalmıyorsa işlemin yapılmasına karar verilir. Önce ince veya normal göğüs tüpü takılarak plevral sıvının tam drenajı sağlanır, akciğer açılıp plevral yapraklar karşı karşıya geldiğinde ve günlük sıvı drenajı 150-200 mL altına indiğinde tüp içinden plörodezis yapacak ajan verilir. Bu işlem ile plevral aralığın oblitere edilmesi, yani sıvıyı durdurma başarı oranı %80'in üstündedir.

Beklenen yaşam süresi bir aydan uzun ve tekrarlayan malign plevral sıvısı olan olgularda, tekrarlanan aspirasyonlardan çok sıvı kontrolüne yönelik tedavi (plörodez, kalıcı plevral kateter) önerilir (Kanıt düzeyi A).

Plörodezis ajanı olarak talk tercih edilmelidir (Kanıt düzeyi A).

Malign plevral sıvısı olan olgularda, tuzaklanmış akciğer varlığında plörodez başarısı düşüktür. Bu olgularda da kalıcı plevral katater yerleştirilmesi önerilir (Kanıt düzeyi A).



ŞEKİL 5. Bronş rüptürüne bağlı düşmüş akciğer görünümü.

rakostomi sonrasında fazla miktarda ve kesilmeyen hava kaçağı oluşu ve düz akciğer grafisinde düşmüş akciğer bulgusu tanıda trakeobronşiyal yaralanmaları düşündürmelidir (Şekil 5). Tanı bronkoskopi ile konulur. Solunumu korumak için üst seviyelerde entübasyon, distal seviyelerde rüptürler için de tek akciğer ventilasyonu sağlanarak cerrahi onarım yapılmalıdır.

Travmatik Psödokistler

Toraksın künt travması ile ani gelişen kompresyon ve dekompresyonla kollabe olup ardından açılan parankimde kontüzyon alanlarının içerisinde yırtılmaların gelişmesiyle olur. Özellikle toraks duvarı elastikiyetinin yüksek olduğu genç olgularda sık görülür. Yüksek basınçlı ventilasyonla takip edilen hastalarda da barotravmaya bağlı görülebilir. Kimi zaman içerisi hemorajik mayi ile dolu olurken bazen de sadece hava içeren boşluklar şeklinde izlenir. Nadiren psödokistin rüptürü ile hemotoraks, masif hava kaçağı gibi komplikasyonlar gelişebilir. Çoğunlukla kendiliğinden iyileşme eğilimindedir.

Travmatik Asfiksi

Glottisin kapalı olduğu sırada toraksın kompresyonu ile vena kava superiorun bası altında kalmasıyla, kapakçık sistemi olmayan boyun ve yüz bölgesindeki venlerde oluşan ani venöz basınç artışıyla gelişir. Yüz, boyun, üst göğüs duvarı ve kranial bölgede ani venöz konjesyonla peteşiler, subkonjunktival kanama, siyanoz, kapiller dilatasyon ve beyin ödemeine bağlı nörolojik bulgular ortaya çıkmasıdır. Dramatik görünümü olmasına rağmen ek yaralanmalar yoksa destekleyici tedavi yeterlidir. Beyin ödemeine bağlı nörolojik değişiklikler ve diğer semptom ve bulgular birkaç gün içinde gerilemektedir.

Kaynaklar

- Balci AE, Eren N, Eren S, Ulkü R. Surgical treatment of post-traumatic tracheobronchial injuries: 14-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22:984.
- Ball CG, Kirkpatrick AW, Laupland KB, Fox DI, Nicolaou S, Anderson IB. Incidence, risk factors and outcomes for occult pneumothoraces in victims of major trauma. *J Trauma* 2005; 59:917-24.
- Daoust R, Emond M, Bergeron E, et al. Risk factors of significant pain syndrome 90 days after minor thoracic injury: trajectory analysis. *Acad Emerg Med* 2013; 20:1139.
- Dehghan N, de Mestral C, McKee MD, et al. Flail chest injuries: a review of outcomes and treatment practices from the National Trauma Data Bank. *J Trauma Acute Care Surg* 2014;76 (2):462-8.
- Demetriades D, Murray J, Charalambides K, Alo K, Velmahos G, Rhee P, Chan L. Trauma fatalities: time and location of hospital deaths. *J Am Coll Surg*. 2004;198 (1):20-26.
- Dennis BD, Bellister SA, Guillaumondegui OD. Thoracic Trauma. *Surg Clin N Am* 97 (2017) 1047-1064
- DuBose J, Inaba K, Okoye O, et al. Development of posttraumatic empyema in patients with retained hemothorax: results of a prospective, observational AAST study. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;73 (3):752-7.
- E Legome, JM Hammel. Initial evaluation and management of chest wall trauma in adults, In: J Grayzel, ME Moreira (Eds). *UpToDate*, Post, Waltham, MA, 2018.
- Enderson BL, Abdalla R, Frame SB, et al. Tube thoracostomy for occult pneumothorax: a prospective randomized study of its use. *J Trauma* 1993; 35:726.
- Hazer S, Orhan Söylemez UP. Clinical features, diagnosis and treatment of traumatic pulmonary pseudocysts. *Ulusal Travma Acil Cerrahi Derg*. 2018;24:49-55.
- Karmy-Jones R, Holevar M, Sullivan RJ, et al. Residual hemothorax after chest tube placement correlates with increased risk of empyema following traumatic injury. *Can Respir J* 2008;15 (5):255-8.
- Karmy-Jones R, Wood DE. Traumatic injury to the trachea and bronchus. *Thorac Surg Clin* 2007;17 (1):35-46.
- Kea B, Gamarallage R, Vairamuthu H, et al. What is the clinical significance of chest CT when the chest x-ray result is normal in patients with blunt trauma? *Am J Emerg Med* 2013; 31:1268.
- Kimbrell BJ, Yamzon J, Petrone P, et al. Intrapleural thrombolysis for the management of undrained traumatic hemothorax: a prospective observational study. *J Trauma* 2007;62 (5):1175-8 [discussion: 1178-9].
- Kirsh MM, Orringer MB, Behrendt DM, et al. Management of tracheobronchial disruption secondary to nonpenetrating trauma. *Ann Thorac Surg* 1976;22 (1): 93-101.
- Kulshrestha P, Munshi I, Wait R. Profile of chest trauma in a level I trauma center. *J Trauma* 2004; 57:576.
- Lee RB. Traumatic injury of the cervicothoracic trachea and major bronchi. *Chest Surg Clin N Am* 1997;7 (2):285-304.
- Ludwig C, Koryllos A. Management of Chest Trauma. *J Thorac Dis*. 2017; 9 (3): 172-177.
- M Yüksel, T Laçin. Travmalı Hastaya Yaklaşım, In: M Yüksel, G Çetin (Eds). *Toraks Travmaları*. 1st edition, Turgut Yayıncılık, İstanbul, Türkiye, 2003, pp 1-14.
- Mayberry JC, Trunkey DD. The fractured rib in chest wall trauma. *Chest Surg Clin N Am* 1997;7 (2):239-61.
- Miller PR, Croce MA, Bee TK, et al. ARDS after pulmonary contusion: accurate measurement of contusion volume identifies high-risk patients. *J Trauma* 2001; 51 (2):223-8 [discussion: 229-30].
- Moore FO, Goslar PW, Coimbra R, et al. Blunt traumatic occult pneumothorax: is observation safe?--results of a prospective, AAST multicenter study. *J Trauma* 2011; 70:1019.
- Moore RA, Derry S, Wiffen PJ, et al. Overview review: Comparative efficacy of oral ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) across acute and chronic pain conditions. *Eur J Pain* 2015; 19:1213.

TABLO 1. Solunum Yetmezliğinin Patofizyolojik Mekanizmalara Göre Klinik Sınıflandırılması

	Tip I Akut Hipoksemik	Tip II Hiperkapnik	Tip III Perioperatif	Tip IV Şok
Mekanizma	V/Q uyumsuzluğu Şant (Qs/QT)	Alveolar hipoventilasyon	Atektezi Şant	Hipoperfüzyon Metabolik asidoz
Anatomik komponent	Hava boşluklarının sıvı ile dolmasına veya kollapsına bağlı alveolar ünite yetmezliği Pulmoner vasküler yetmezlik	SSS bozukluğu Nöromusküler yetmezlik Hava yolu disfonksiyonu Solunum işinde artma/ölü boşluk artışı	FRK'de azalma Kapanma hacminde artma (Bölgesel alveolar ünite kollapsı)	Tüm dokular Solunum kasları
Klinik sendromlar	Akciğer ödemi Kardiyojenik ödem ALI/ARDS Travma Pnömoni İnterstisiyel akciğer hastalığı* Akciğer hemorajisi	Doz aşımı SSS hasarı Myasthenia gravis Poliradikülit/ALS Botulizm/kürar Astm/KOAH** Akciğer fibrozisi Kifoskolyoz	Supin Obez Asit Peritonit	Miyokart infarktüsü, Pulmoner hipertansiyon Hemoraji, dehidratasyon tamponat, Endotoksemi Bakteremi

*Akut alevlenme şeklinde görülebilir

+Tip I ve tip II solunum yetmezliği genellikle birlikte görülür; ALS: amiyotrofik lateral skleroz, KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı

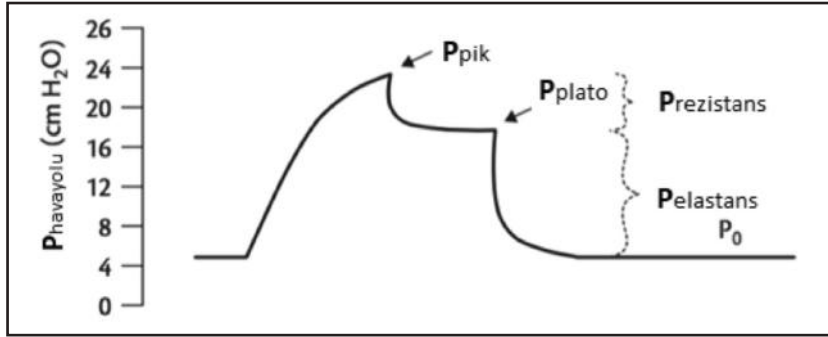
farklıdır ve arteriyel kan gazları analizine dayanılarak bunların birbirlerinden ayrıt edilmeleri pek kolay değildir.

Solunum sistemi bir pompa tarafından ventile edilen bir gaz değiştirici (akciğerler) gibi işlev görür ve klasik olarak ekstrapulmoner ve pulmoner kompartman olmak üzere iki kompartmandan oluştuğu kabul edilir. Ekstrapulmoner kompartmana solunum sisteminin pompası adı da verilmektedir. Pompa, gaz akımının akciğerlere girmesi ve çıkmasını (ventilasyonu) sağlarken, akciğer kompartmanı (gaz değişim organı) alveoldeki gazla pulmoner kan arasında gaz değişiminin gerçekleşmesini sağlar. Bu nedenle de solunum yetmezlikleri ekstrapulmoner veya pulmoner nedenler ile meydana gelebilir. Pompa adı da verilen ekstrapulmoner kompartman, santral sinir sistemindeki solunum kontrolörleri, solunum kaslarını da içine alan göğüs kafesi ve santral kontrolörler ile solunum kaslarını birleştiren yollardan (spinal ve periferik sinirler) oluşur. Biraz daha ayrıntılayarak pompanın solunum merkezleri ile başlayarak, spinal kord, anterior boynuz hücreleri, periferik sinir sistemi, solunum kasları, sinir-kas kavşağı, göğüs kafesi, plevra ve üst hava yollarından oluştuğu söylenebilir.

Pulmoner kompartman ise alt hava yolları, alveoller ve kapiller yataktan oluşan akciğer parankimi ve pulmoner damarlardan oluşur. Bazı solunum yetmezliklerinde akciğerler tamamen normal olmasına karşın pompa (veya ekstrapulmoner kompartman) ile ilgili bozukluklar nedeni ile alveolar ventilasyon azalır (alveolar hipoventilasyon) ve ortaya çıkan solunum yetmezliği (ekstrapulmoner yetmezlik veya pompa yetmezliği veya ventilatuar yetmezlik) başlıca CO₂ eliminasyonunu bozarak hiperkapniye neden olur. Pompa yetmezliği solunum kas güçsüzlüğü (başlıca diafragma), göğüs duvarının hareketini kısıtlayan olaylar (flail chest, kifoskolyoz, peritonit, hemotoraks, torakoabdominal operasyonlar), sinir-kas kavşağı bozuklukları (myasthenia gravis, farmakolojik blok), motor sinir defisitleri (spinal kord travması, poliomiyelit, Guillain-Barré sendromu, amiyotrofik lateral skleroz) ve SSS depresyonu veya disfonksiyonuna bağlı olarak gelişebilir. Pompa yetmezliğine

bağlı solunum yetmezliklerinde doğal olarak atmosfer, proksimal hava yolları ve alveoller arasındaki gaz değişimi bozulur. Hiperkapnik solunum yetmezliğine yol açan bu gibi durumlarda akciğerler tamamen normal olabilir. Bununla beraber bazen temel sorunu myasthenia gravis olan bir hastada solunum kaslarının güçsüzlüğü nedeni ile sekresyonların temizlenemesine bağlı olarak ateletezi veya pnömoni gelişmesinde olduğu gibi alveolar hipoventilasyona akciğerlerin bozulması da ilave olabilir. Sonuçta pompa yetmezliği (hiperkapnik solunum yetmezliği) ile başlayan tablo pulmoner yetmezliğin (hipokseminin) de eşlik etmesi ile daha da karmaşık hale gelebilir. Aksine intrinsek bir pompa yetmezliği olmaksızın yüksek ventilasyon gereksinimine yol açan bir durum, ventilasyon yükünün pompanın doğal kapasitesini aşması ile yetersiz alveolar ventilasyona neden olabilir. Hava yolu obstrüksiyonu, akciğerlerin sertleşerek esneme yeteneğini kaybetmesi veya artmış ventilasyon gereksinimi solunum sisteminde aşırı yük artışına yol açan en önemli nedenlerdir.

Bazı solunum yetmezliklerinde yukarıda anlatılanın aksine solunum sisteminin doğal bir gaz değiştirici olan pulmoner kompartmanının (alveoller, distal hava yolları ve damarlar) hasarlanmasına bağlı fonksiyon bozuklukları mevcuttur ve distal hava yolları-alveoller ve kapillerler arasındaki gaz değişimi bozulmuştur. Bu tip solunum yetmezliklerinde (pulmoner solunum yetmezliği) genellikle primer problem hipoksemidir. Hipoksemik solunum yetmezlikleri bu duruma göre akciğerleri doğrudan etkileyen hastalıklara bağlı olarak (örneğin pnömoniler, mide içeriğinin aspirasyonu, ARDS, pulmoner emboli, astım bronşiale ve interstisiyel akciğer hastalıkları gibi) gelişir. Hipoksemi, pulmoner kapillerlerdeki kan ile alveollerdeki gaz arasındaki anatomik ve fizyolojik ilişkinin değişmesinden kaynaklanır. Bununla beraber bir hastalığın solunum sisteminin iki kompartmanını birlikte etkilemesi veya bir kompartmanı etkileyen bir bozukluğun diğer kompartmanı etkilemesi de mümkündür ve aynı hastada iki tip yetmezlik birlikte olabilir.



ŞEKİL 1. İnspirasyon ve ekspirasyonda hava yolu basıncı değişiklikleri.

(PEEP_E) ve bunun üzerindeki PEEP (PEEP_i veya oto-PEEP) miktarlarının toplamıdır. Oto-PEEP, kısa ekspirasyon süresi (örn., ters I / E oranı ventilasyonu), sabit inspiratuvar süre ile yüksek solunum hızı veya ekspiratuvar akımın kısıtlandığı durumlarda (KOA, astım, kardiyojenik pulmoner ödem, ARDS) oluşabilir.

Kompliyans ve Havayolu Direncinin Monitorizasyonu

Akciğer kompliyansı transmural basınçta meydana gelen bir ünite değişiklikle akciğer volümünde meydana gelen değişiktir. Akciğerin genişleme kapasitesi hakkında bilgi verir. Akciğerlerin elastik geri çekim gücü nedeniyle istirahat haline dönmeye çalışırlar. İntraplevral negatif basınç ortadan kalktığı anda akciğerler kollabe olur. Akciğer dokusu ve göğüs kafesinin kompliyansı beraber total akciğer kompliyansı olarak bilinir.

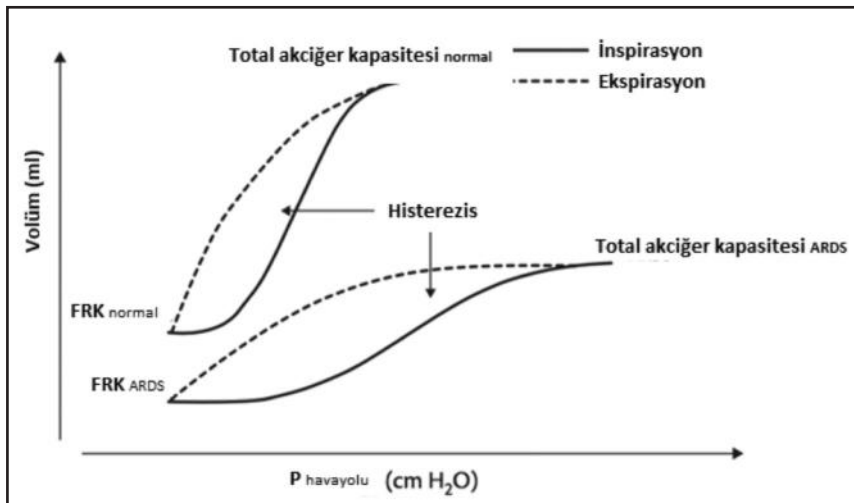
Kompliyans statik ve dinamik olmak üzere iki şekilde ölçülür. Statik kompliyans yukarıda da belirtildiği gibi plato basıncından dinamik kompliyans ise pik inspirasyon basıncından hesaplanır. Statik kompliyans, akciğer ve göğüs duvarının

elastik rezistansını yansıtır. Atelektazi, ARDS, pnömotoraks, obezite, toraks deformiteleri, pulmoner fibrozis gibi durumlarda statik kompliyans azalmış bulunur. Statik kompliyans, normal şartlarda yaklaşık 70-150 ml/cm H₂O'dır. Bunun anlamı, akciğerlerde her 1 cmH₂O basınç değişikliğinin 70-150 ml volüm değişikliğine neden olduğudur. Bu değer 25'in altına olması solunum işinin çok yüksek olduğunu göstermektedir.

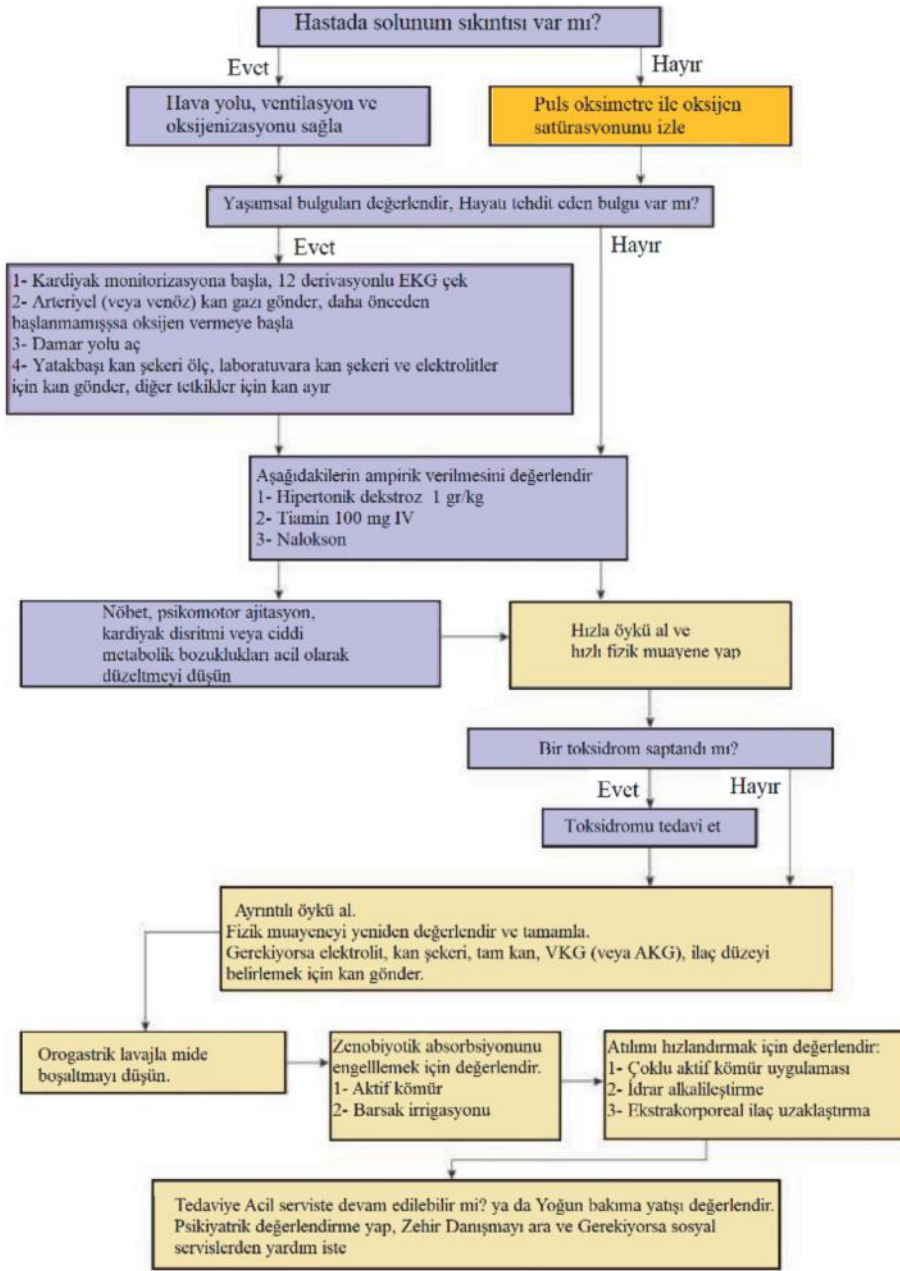
Dinamik kompliyans ise hava akımı devam ederken yapılan ölçümdür ve akciğer ve göğüs duvarının elastik rezistansı kadar hava yolu direncinin derecesini, yani elastik olmayan direnci yansıtır. Dinamik kompliyans, static kompliyansdan daha düşüktür (50-80 ml/cm H₂O). Bronkospazm, hava yolu veya ETT'nin sekresyonla daralması, tüpün kıvrılması durumlarında dinamik kompliyans azalır.

Basıncı-Volüm Eğrilerinin Monitorizasyonu

Respiratuvar sistemin basınç/volüm eğrisi, göğüs duvarı ve akciğerin kompliyansına bağlıdır. Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda, bu eğrinin şekli ve farklı değerleri klinik olarak bilgi sağlamaktadır (Şekil 2).



ŞEKİL 2. Basıncı-volüm eğrisi.



ŞEKİL 1. Zehirlenmiş hastaların yönetim algoritması. AKG = Arteriyel Kan Gazı; VKG = Venöz Kan Gazı.

Toksidromların tanıyı kolaylaştırıp daha hızlı müdahale etmek için kullanıldığı, bazı hastalarda farklı tablolar gelişebileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

Laboratuvar

Rutin kan testleri zehirlenme etkeninin belirlenmesine çok az yardımcı olur. Zehirlenmelerin çoğunda kan ya da idrarda etkenin saptanması uygulanacak tedaviyi etkilemezken; salisilat, alkoller, parasetamol, teofilin, digoksin, ağır metal zehirlenmelerinde antidot verilmesi ve atılımının artırılması için uygulanacak yöntemlerin seçiminde belirleyicidir. Bazı zehirlenme etkenlerinin kanda ya da idrarda bulunduğu donanımlı sağlık merkezlerince gösterilmesi ve düzeylerinin ölçümü

olasıdır (kanda; salisilat, parasetamol, antiepileptikler, digoksin, etanol, metanol, psödokolinesteraz aktivitesi, idrarda; esrar, kokain, eroin, amfetaminler gibi). İdrar ve kan örneklerinde bilinmeyen zehirlenme etkeninin nitelik ve niceliğinin belirlenmesi için özgül yöntemler yaygın olarak kullanılmamaktadır. Nitel analiz, toksinlerin yapısı hakkında bilgi sağlarken nicel analiz, toksinlerin kimyası ve konsantrasyonları hakkında bilgi verir. Toksinlerin nitel analizi için kolorimetrik ve ultraviyole (morötesi) / visible (görünür bölge) moleküler absorpsiyon spektroskopisi gibi spesifik olmayan görece basit analizler, ya da kızılötesi spektroskopi, gaz kromatografisi, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ve immunoassay teknikleri gibi karmaşık teknikler kullanılabilir.

hipertermidir. Buna en basit örnek egzersizle kasların ürettiği enerjiye bağlı vücut ısısının yükselmesidir. Ateşe en temel örnek ise pirojen mediyatörlerin neden olduğu ısı artışıdır ve 1-4 derece arasında değişkenlik görülür. Gençler 0.8° C ısı değişikliklerini algılayabilirken, yaşlılıkta bu algı 2.3° C'ye kadar artabilir. Ayrıca ısı değişikliklerine karşı terleme, titreme gibi yanıtlarda yavaşlayacaktır. İleri yaş, daha düşük bazal metabolizma hızı, daha küçük vücut kitle indeksi, daha az kas kitlesi (titreme için), soğuğa ciltte vazokonstriksiyon yetisinin azalması gibi nedenlere bağlı olarak yaşlı vücut hipotermiye daha yatkındır. Vücut ısısı değişikliklerine yoğun bakım hastasında hemen tanı konulmalı kesinlikle tedavi edilmelidir.

Hipotermi

Hipotermi vücut kor ısısının 35 °C altında olması olarak tanımlanmaktadır. Hipotermide vücut ısı kaybeder, ısı üretemez veya termoregülasyon yetersizliği vardır. Uç yaşlarda daha sık olmakla beraber az görülen bir klinik durum değildir. Yoğun bakıma kabul edilen hastalarında yaklaşık olarak %3'ünden fazlasında hasta yoğun bakımda iken hipotermi gelişmektedir. Postoperatif yoğun bakıma kabul edilen hastalarda hipotermi, diyabet, hipoglisemi, adrenal yetmezlik, travma, kronik obstruktif akciğer hastalığı veya malignite gibi komorbiditesi bulunan hastalar ve hatta ırka bağlı olarak değişkenlik gösterebilen nadir olmayan bir durumdur. Mortalite oranı 0.22/100000 olarak belirtilmekte ise de ağır hipotermide %40-70 oranında mortalite bildiren cohort çalışmalar vardır. Hipotermi istemli ve istemsiz olarak iki ayrı başlık altında incelenmelidir.

İstemsiz Hipotermi

İstemsiz daha çok soğuk olmak üzere hipotermi tüm iklimlerde, her türlü ortam ısısında, yoğun bakımların her çeşidinde ve her yaşta istemsiz olarak görülebilir. Tablo 1'de istemsiz hipotermi'nin nedenleri verilmiştir. Yoğun bakıma hasta kabulü gereken en ağır hipotermiler çoğunlukla soğuğa maruz kalma sonu gelen olgulardır.

Yoğun bakım ünitesine kabul edilen ve tedavi gören yaşlı hastalar istemsiz hipotermi açısından değerlendirilmelidir. Rutin ısı monitörizasyonunun kullanımı yoğun bakım hastasında mutlak endikasyon olduğu için tanı kolaydır.

TABLO 1. İstemsiz Hipotermi Nedenleri

Fizyolojik yaşlanma
Soğuğa maruz kalma, sıcak çarpmasında tedavide yanlışlık
İlaçlar (Alkol, toksinler, santral sinir sistemine etkili ilaçlar, Beta blokerler, sedatifler, Narkotikler, Nöroleptikler)
Endokrin bozukluklar (Hipoglisemi, hipotiroidi, hipopituitarizm)
Yetersiz yakıt (Hipoglisemi, Anoreksia Nervoza, Malnütrisyon, Aşırı egzersiz)
Santral sinir sistemi hastalıkları
Spinal kord kesisi, nöropatiler, miyopatiler
Dermatolojik hastalıklar (Psöriyazis, yanık, eksfoliyatif dermatit)
Debilite (Düşünlük, malnütrisyon)
Travma, sepsis, pankreatit, üremi, vasküler yetmezlik

Ortamdan kaynaklanan ölümcül hipotermi genellikle gençlerde görülür. Ortam ısısındaki her 5°C düşüş hipotermi insidansını iki kat artırır. Islak giysi, hava akımının fazla olması ve özellikle aşırı egzersizle gelen yorgunluk yukarıda anlatılan vücudun ısı kaybetme yöntemlerini aktif kılarak hipotermi gelişme riskini artıracaktır.

Alkol, sedatif-hipnotik ilaçlar, paralizan ajanlar özellikle duyuşal afferentleri etkileyerek ve efferent yanıtı baskılayarak hipotermi gelişimine neden olurlar. Özellikle alkol alınan doza paralel olarak hipotermi gelişmesi için önemli bir risk faktörüdür. Çünkü; soğuğu algılama ve değerlendirmede sorun oluşur ve de alkolün kendisi vazodilatatördür. Düşünlük (göreceli beslenme yetersizliği) azalmış cilt altı yağ dokusu ve kan şekerinin yüksek alkol nedeniyle düşmesi potansiyel hipotermiye duyarlılığı daha artıracaktır. Hipnotik ve sedatif ilaçlar, nöromusküler blokerler titremeyi azaltarak veya durdurarak, ısıya karşı istemli eylemlerin yapılmasında problemler oluşturarak, hipotalamusta depresyon oluşturarak hipotermi gelişmesine zemin oluştururlar. Ayrıca diğer farmakolojik herhangi bir ajan hipotermi ile sonuçlanacak patolojik gelişmelere neden olabilir. İlaçların hangi nedenlerle hipotermi gelişmesine katkısı olduğunun bilinmesi bu süreçte önemlidir.

Diyabetik patolojik süreçler (hipoglisemi, ketoasidoz, hiperosmolar koma) hipotermi gelişmesine neden olabilir. Özellikle hipoglisemi enerji kaynağı olduğu santral sinir sisteminde intrasellüler glukoz konsantrasyonunu azaltarak, titremeyi azaltarak, terlemeyi artırarak, vazodilatasyona neden olarak ve hatta hipotalamusu etkileyerek hipotermi gelişmesine neden olur. Bir diğer endokrin sorun hipotiroididir. Özellikle tedavi gerektiren hipotiroidili hastalara yoğun bakımda hipotermi açısından dikkat edilmelidir. Nadirde olsa çok derin klinikte görülen Panhipopituitarizm ve adrenal yetmezlikte de hipotermi gelişme olasılığı vardır.

Talamusu etkileyen stroke, tümörler, frengi, karbonmonoksit intoksikasyonu, Wernike-Korsakoff sendromu ve sarkoidoz gibi birçok hastalık 30°C üzerinde olmak koşulu ile hipotermi oluşturabilirler. Ayrıca ciddi tiamin eksikliği de diğer bir santral etkili hipotermi nedenidir. Anoreksik hastalarda da ısı düşmesinde yanıt bozuktur ve kolaylıkla hipotermik olabilir. Bir diğer hipotermiye neden olan patoloji korpus kallozum agenezi veya lipomudur. Multpl sklerozlu hastalarda hipotalamik plakların varlığında geçici hipotermiler de görülebilir.

Spinal kord kesisinde sorun afferent ısı yollarının kaybı, zamanla gelişen kas kitlesinde azalma, istense de ortam koşullarını değiştirmede yeterli olamamak ve hareket kısıtlılığı nedeni ileler.

Bir dermatolojik patoloji vazodilatasyon ve transepitelyal su kaybı ile karakterize kliniğe sahipse hipotermiye yol açabilir. Psöriyazis, iktiyozis, eritroderma bu etkilerle genellikle hafif hipotermi oluşturabilir. Geniş III. Derece yanıklar titreyebilseler dahi buharlaşma yolu ile çok sıvı kaybederek hipotermi riski altındadırlar.

Bazı kronik hastalıklar nedeni ile düşükün durumda bulunan hastalarda hipotermi riski olabilmektedir. Maligniteler, kronik hastalıklar gibi durumlarda neden kolay hipotermi geliştiği ile ilgili kesin veriler yoktur. Ama kardiyak indeksi düşen hastalarda vücut ısısının da düştüğü bilinmektedir.

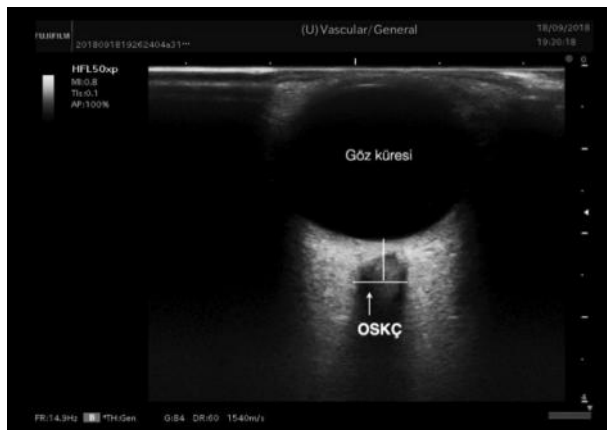
eğrisinin kısa oluşu nedeniyle oldukça popüler hale gelmiştir. Ancak mekanik ventilasyon uygulanan hastalardan farklı olarak spontan soluyan kritik yoğun bakım hastasında diğer dinamik parametrelerde olduğu gibi dIVK'nin sıvı yanıtılığını göstermek amacıyla kullanılması halen tartışmalı bir konu olup oldukça dikkatli yorumlanması gerekmektedir.

Optik Sinir Kılıfı Çapı

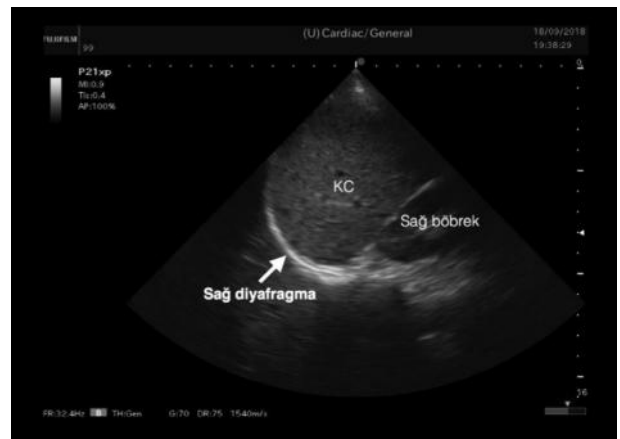
Optik sinir göz küresine posteriordan yapışır. İçerisinde beyin omurilik sıvısının olduğu bir kılıf ile sarılmıştır. Optik sinir kılıfı dura mater ile devamlılık halindedir ve beyindeki basınç artışı doğrudan optik sinire iletilir. Dolayısıyla kafa içi basınç artışı durumunda optik sinir kılıfının çapı artar. Her ne kadar invazif yöntemlerle intrakraniyal basınç (İKB) ölçümü halen altın standart yöntem olsa da noninvazif oluşu nedeniyle USG ile optik sinir kılıfı çapı (OSKÇ) ölçümü travmatik beyin hasarı, intrakraniyal kanama ve farklı etyolojilere bağlı ensefalopatiye ikincil ortaya çıkan serebral ödem tablolarında İKB artışının muhtemel bir belirleyicisi olarak öngörülmektedir. Bu konuda yapılmış birçok çalışmada farklı OSKÇ değerlerine rastlanmasına rağmen, Kim ve ark.'nın 2018 yılında yaptıkları bir meta-analizde OSKÇ'nin 0.50 cm'den daha geniş olmasının erişkin hastalar için artmış kafa içi basıncını gösterdiği ve bu hastaların İKB artışı yönünden takip edilmesi gerektiği bildirilmiştir. OSKÇ ölçümü her iki göz küresinin üzerinden yüksek frekanslı lineer prob kullanılarak transvers planda elde edilen görüntüler üzerinde gerçekleştirilir. Bu görüntülerde göz küresi ve optik siniri çepre çevre saran anekoik beyin omurilik sıvısını sınırlayan hiperekoik yapıdaki OSK görülmelidir. OSKÇ ise optik sinirin göz küresine girdiği noktanın 3 mm gerisindeki iki OSK arasındaki mesafenin ölçümü ile elde edilir (Şekil 4). OSKÇ ölçümünün, uygulayıcıların kendi içinde ve arasında 0.1 ile 0.3 cm'lik ölçüm farkını yakalayabilecek bir eğitim periyodunu takiben kolay öğrenilebilir yatak başı bir test olduğu göz önünde bulundurularak hem kafa travmalı hem de başka nedenlere bağlı intrakraniyal hipertansiyonun tanısında ve takibinde klinik pratiğimize sokabileceğimiz bir uygulama olduğunu düşünmekteyiz.

Diyafragmatik USG

İlk defa Vassilakopoulos ve Petrof tarafından tanımlanmış olan "ventilatöre bağlı diyafragmatik disfonksiyon" hem mekanik ventilasyonun diyafragma üzerinde doğrudan oluşturduğu inaktivasyon hem de inflamasyon, malnütrisyon ve kullanılan farmakolojik ajanlara bağlı ortaya çıktığı bilinmektedir. Diyafragma USG'sinde M-mod kullanılarak diyafragma kontraksiyonunun amplitüdü ve hızı, statik ve dinamik olarak diyafragmanın kalınlığı ölçülebilmektedir. Görüntüleme için genellikle sağ diyafragma kullanılır. Diyafragmanın sonografik incelemesi için prop hemidiyafragmanın maksimum yer değiştirme miktarını en uygun şekilde ölçmeye izin verecek şekilde gövdenin lateralinde midaksiller çizgi ile posterior aksiller çizgi arasına gövdeye dik olacak şekilde yerleştirilir. İnceleme ardışık üç soluk siklusunu boyunca gerçekleştirilir. Her soluk için inspiyum sonu ile ekspiyum sonu arasında diyafragmanın yer değiştirme miktarı ölçülür ve üç soluk için ortalama değer hesaplanır. Derin soluk ve iç çekme sırasında elde edilen ölçümler dışlanmalıdır zira bunlar hatalı ölçümlere neden olur. Diyafragmanın ortalama 1 cm'den daha fazla yer değiştirmesi normal kabul edilirken 1 cm'den daha az yer değiştirmesi diyafragma disfonksiyonu lehine yorumlanır (Şekil 5). Schepens ve ark. 54 kritik yoğun bakım hastasında USG ile her gün longitudinal diyafragma kalınlığı ölçmüşler ve mekanik ventilasyonun ilk 72 saatinde en fazla olmak üzere ventilasyon süresi ile doğru orantılı olarak diyafragma kalınlığının ortalama %32 oranında azaldığını göstermişlerdir. Kritik yoğun bakım hastasında karşılaşılan en önemli problemlerden birisi hastanın ventilatörden ayrılma-mamasıdır. Yoğun bakımda kalış süresini uzatan, hastanın sonuçlarını olumsuz etkileyen ve hem hastanın hem de yoğun bakım ekibinin psikolojisini olumsuz etkileyen bir durumdur. Weaning zamanlamasını objektif olarak gösteren tek bir parametre bulunmamaktadır. Hali hazırda kullanılan standart yöntemlere ilave olarak akciğerlerin, kalbin ve sağ diyafragmanın sonografik incelemesinden elde edilen verilerin de günlük pratikte weaning zamanlamasına karar vermede katkıda bulunduğunu gösteren yeni çalışmalar giderek artmaktadır.



ŞEKİL 4. Optik sinir kılıfı çapı ölçümü. OSKÇ: Optik Sinir Kılıfı Çapı.



ŞEKİL 5. Diyafragma sonografisi. KC: Karaciğer.

pnömonisi, buna yönelik uygulanan profilaksi sonrası azalmıştır. Herpes virüsü yaygın olsa da mukokütanöz alanlarda sınırlı kalmaktadır. Bu döneme ait enfeksiyöz olmayan pulmoner komplikasyon engraftman sendromu olarak da bilinen interstisyel pnömonidir. Patolojide yaygın alveoler hasar vardır.

- Geç dönem: Nakilden 100 gün sonrasını kapsar. İmmün sistem normale dönmüştür. Enfeksiyöz olmayan pulmoner komplikasyonlar çoğunluktadır (obliteratif bronşiolit, kriptojenik organize pnömoni, kronik GVHD).

Onko-Hematolojik Kritik Hastalarda Yoğun Bakım Gerektiren Durumlar

Akut Solunum Yetersizliği

Kanser tedavisi alan hastalarda akut solunum yetersizliği (ASY) yaygın gözlenmektedir. Solid tümörlerde %5 oranında iken, hematolojik malignitelerde sıklığı %50'ye kadar yükselmektedir. Kanser hastalarında ASY nedenleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

TABLO 1. Kanser Hastalarında Akut Solunum Yetmezliği Nedenleri

Enfeksiyonlar
Bakteriyel enfeksiyon etkenleri Streptococcus pneumoniae Staphylococcus aureus Haemophilus influenzae Pseudomonas aeruginosa ve Enterobacteriaceae Legionella pneumophila Chlamidia ve Mycoplasma pneumoniae Actinomyces israeli Nocardia spp. Pneumocystis jirovecii
İnvaziv fungal enfeksiyonlar Aspergillosis Mikotik enfeksiyonlar: trichosporosis, fusariosis, zygomycetes Akciğeri içine alan kandidemi Histoplasmosis, coccidioidomycosis, blastomycosis
Viral enfeksiyonlar Mevsimsel solunum virüsleri İnfluenza, parainfluenza, rinovirüs Solunum sinsityal virüsü Herpes virüs Sitomegalovirüs, herpes virüs, zoster virüs ve HHV6 Diğer virüsler: adenovirüs
Mikobakteriyel enfeksiyonlar Tüberküloz ve atipik mikobakteri
Enfeksiyon dışı nedenler Kardiyojenik pulmoner ödem Kapiller kaçak sendromu Akciğer infiltrasyonu İlaç toksisitesi Alveoler kanama Transfüzyon-ilişkili akut akciğer hasarı Radyasyon-ilişkili akciğer hasarı Alveoler proteinosis Diffüz alveoler hasar Bronşiolitis Kriptojenik organize pnömoni İkincil malignite

Bu grup hastalarda ASY nedenleri araştırılırken ve destek tedavisine başlanırken öncelikle invaziv olmayan yöntemler tercih edilmelidir. Her ne kadar fiberoptik bronkoskopi ile bronkoalveoler lavaj kanser hastalarında ASY ayırıcı tanısında çok önemli olsa da, işlem sonrası mekanik ventilasyon gerekliliği riski taşımaktadır. İnce kesit yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, serum ve idrar antijen taramaları, polimeraz zincir reaksiyonu ayırıcı tanıda önceliği olan yöntemlerdir. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide normal bulgular gözlenen nötropenili hastaların %50'sinden fazlasında enfeksiyon olduğunu gösterilmiştir. Tomografi eşliğinde transbronşiyal transkütanöz biyopsi, video-yardımlı torakoskopi ve torakotomiler de kanamaya eğilimli, travmaya ve enfeksiyona açık kritik hastalarda riski azaltmaktadır. Tablo 2'de tanıya yönelik incelemeler toplu olarak gösterilmiştir.

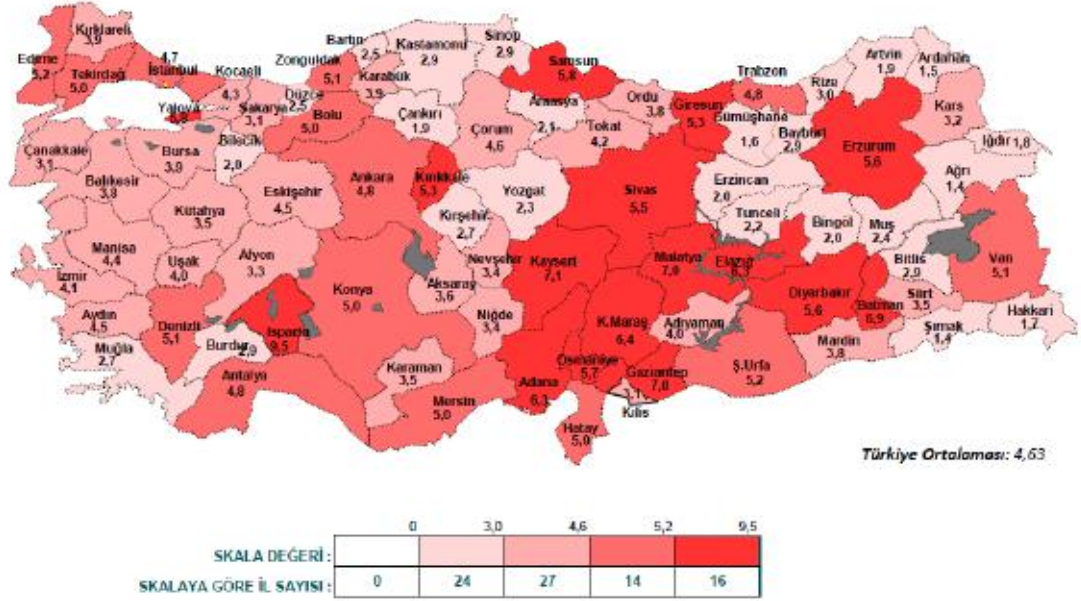
Akut solunum yetersizliği değerlendirilirken, alveoler kanama, sıvı yüklenmesi ve enfeksiyonun (fırsatçı enfeksiyon veya değil) her dönemde olabileceği, maligniteye bağlı akciğer infiltrasyonlarının (karsinomatozis, lösemik veya lenfoma hücrelerinin akciğer infiltrasyonu gibi) ise kanser tedavisine başlamadan ya da nüksler sırasında geliştiği göz önüne alınmalıdır. Tedavi toksisitesine bağlı pulmoner komplikasyonlar konsolidasyon sürecinde ve sonrasında beklenir. Akut solunum yetersizliklerinin %10'unda kardiyak pulmoner ödem gelişmektedir. Difüz alveoler kanama kök hücre veya kemik iliği nakli yapılanlarda sık gözlenir.

TABLO 2. Akut Solunum Yetmezliği Olan Kanser Hastalarında İnvaziv Olmayan Tanısal Yaklaşımlar

Radyografi
Göğüs radyografisi
İnce-kesit yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi
Ekokardiyografi veya plevral ultrasonografi
Balgam örnekleme Bakteri, tüberkül basil, aspergillus
May-Grünwald-Giemsa boyama ve immünfloresans Pneumocystis jirovecii
Polimeraz zincir reaksiyonu Pneumocystis jirovecii Herpes
Polimeraz zincir reaksiyonu ve immünfloresans Virüsler
Kan kültürleri
Serum testleri
Seroloji Chlamydia, Mycoplasma, Legionella
Kanda aspergillus antijeni
Kanda sitomegalovirüs antijeni
Nazofarengeal aspirasyon
İdrar testleri
Sitoloji, bakteriyoloji
Legionella antijeni
Biyolojik belirteçler Beyin natriüretik peptit (BNP) veya Pro-BNP C-reaktif protein - Fibrin Prokalsitonin

TABLO 7

10.000 KİŞİYE DÜŞEN TOPLAM YOĞUN BAKIM YATAK SAYISI TÜM SEVİYELER TÜM SEKTÖRLER (Temmuz 2018)



* 10.000 Kişiyne Düşen Toplam Yoğun Bakım Yatak Sayısı Hesaplamasında Toplam Nüfus Kullanılmıştır.

yılı başı itibariyle bildirilen bu rakamlara yeni hizmete alınan Kamu-Özel Ortaklığı modeliyle yapılan Şehir hastanelerinin yoğun bakım hasta yatağı sayıları her geçen gün eklenmektedir. 2018 yılının ilk 6 aylık verileri dikkate alındığında; Erişkin yoğun bakımda 23516, Çocuk yoğun bakımda 1605, yenidoğan yoğun bakımda 12302 olmak üzere planlamalarında üstünde toplamda 37423 toplam yoğun bakım yatak kapasitesine ulaşılmıştır.

Sağlık Bakanlığı tarafından yoğun bakım tebliği esas alınarak yapılan tescil işlemlerine göre Sosyal Güvenlik Kurumu geri ödeme yapmakta olup geçici tescil süresinde bulunan tesis ve üniteler dikkate alındığında toplam yoğun bakım yatak sayısında iki kurum arasında yaklaşık 4000 fark görülmektedir.

Ülkemiz yoğun bakım yatakları akut bakım, ara bakım ya da uzun dönem bakım hastaları için ayrıştırılmamıştır. Tüm yaş grupları ve toplam nüfus (31.12.2017 TÜİK verisi 80 milyon 810 bin 525) dikkate alındığında Avrupa Bölgesi ülkeleri içinde; fiili hizmet verilen geri ödeme kurumunun 2018 yılı başı itibarıyla toplam 41100 hasta yatağı dikkate alındığında; üstelik 65 yaş üstü nüfus oranımız %8, 5 iken, 100 000 popülasyona 50.86 yoğun bakım yatağı ile ilk sırada yer almaktadır. Bu durumda yeni doğan yoğun bakım yataklarının yıllık doğum sayıları (2016 verisi 1,354,424 canlı doğum) dikkate alındığında orantısal olarak (1000 canlı doğuma 5 yatak önerilmektedir.) fazlalığı yanında erişkin yataklarında da oran yüksek görünmektedir. Sağlık Bakanlığının tescil işlemi tamamlanmış verileri dikkate alındığında ise; 100.000 popülasyona 46, 30 yoğun bakım yatağı

düşmektedir. Tüm bu veriler dikkate alındığında yüksek teknolojiyle donatılmış yoğun bakımların akılcı kullanımına ihtiyaç bulunmaktadır. Ayrıca ülkemizde yeni yapılanmakta olan Palyatif Bakımlarda henüz bir planlama yapılmamakla birlikte hastane yoğun bakım yatak sayısını %50'sine kadar geri ödeme kurumunun Kamu Hastaneleri ve Kamu-Vakıf Üniversitelerinde geri ödeme kapsamına aldığı 316 birimde 4113 palyatif bakım yatağı kapasitesi oluşmuştur. Bu kapasite içerisinde uzun dönem bakım gerektiren yoğun bakım hastaları, kronik ve dejeneratif hastalıkları olan hastalar, ileri evre kanser hastaları solunum desteği, nutrisyonel destek, algoloji desteği gerektiren geriyatrik hastalar vb. nedenlerle palyatif bakımlara da yoğun bakım hastaları yatırılabilir.

Ülkemizde Yoğun Bakım yatış süreleri, standardize mortalite oranları, yeniden yatış oranları, bası yarası oranları, ünite bazlı enfeksiyon surveyans verileri gibi klinik göstergeler veri kalitesi tartışmalı olmakla birlikte TSİM üzerinden kurumlar kendi verilerini sisteme işlemektedirler. Analjezi, Sedasyon ve Deliryum yönetiminin klinik rehberlere uyumluluğu, Akciğer koruyucu ventilasyon stratejilerinin kullanımı, erken weaning protokolleri, enfeksiyon önleme kurallarına uyum, kardiyak arrest sonrası terapötik hipotermi zamanlaması, erken enteral nutrisyon, yapılandırılmış hasta ve aile iletişimlerini dökümantasyonu, erken rehabilitasyon ve mobilizasyon gibi klinik indikatörler kalite iyileştirme süreçlerinin yönetilmesine katkısı olacaktır.

TABLO 18. Böbrek Biyopsisi Endikasyonları

Proteinüri
Subnephrotik
Sürekli veya hipertansiyon ya da böbrek fonksiyon bozukluğu eşlik ediyorsa
Nephrotik
Hematüri
Böbrek vericisinde mikroskopik hematüri
Eşlik eden hipertansiyon, anlamlı proteinüri veya böbrek fonksiyonlarda bozulma
Akut böbrek yetersizliği
Nedeni bilinmeyen
Bulgular ATN ile uyumlu değilse
Bulgular hızlı ilerleyen glomerulonefriti destekliyorsa
Sistemik hastalıklar
Diabetes Mellitus: Klinik gidiş atipik ise
Sistemik Lupus Eritematosus: Renal tutulum düşünülen tüm hastalar
Diğer: Bazen renal tutulumun derecesini ve ciddiyetini değerlendirmek için
Gebelik
Ciddi, semptomatik nefrotik sendrom
Açıklanamayan akut böbrek yetersizliği
Renal transplant
İki haftadan uzun süreli primer fonksiyon bozukluğu
Bilinmeyen nedenlerle böbrek fonksiyonlarında sekonder bozulma
Böbrek fonksiyonlarında geç bozulma veya nefrotik sendrom gelişimi

TABLO 19. Perkütan Böbrek Biyopsisinin Relatif Kontrendikasyonları

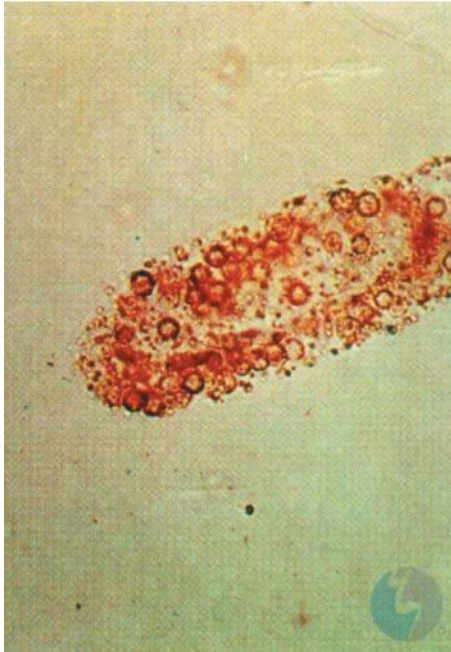
Tek böbrek
Koopere olmayan hasta
Hidronefroz
Küçük böbrek (<9 cm)
Aktif renal enfeksiyon (akut pyelonefrit, böbrek absesi)
Anevrizmanın eşlik ettiği renal vaskülit
Kontrol altına alınmamış hipotansiyon
Kontrollsüz ciddi hipertansiyon

TABLO 20. Böbrek Biyopsisinin Komplikasyonları

Hematüri (mikroskopik/aşık)
Perirenal hematoma
Kanama*
AV fistül
Kalisyel fistül
Böbrek rüptürü
Diğer organların ponsiyonu
Ölüm**

*: kan transfüzyon ihtiyacı 1/200-500, cerrahi ihtiyacı 1/1000

**: 1/3000



Resim 1. Eritrosit silindiri.



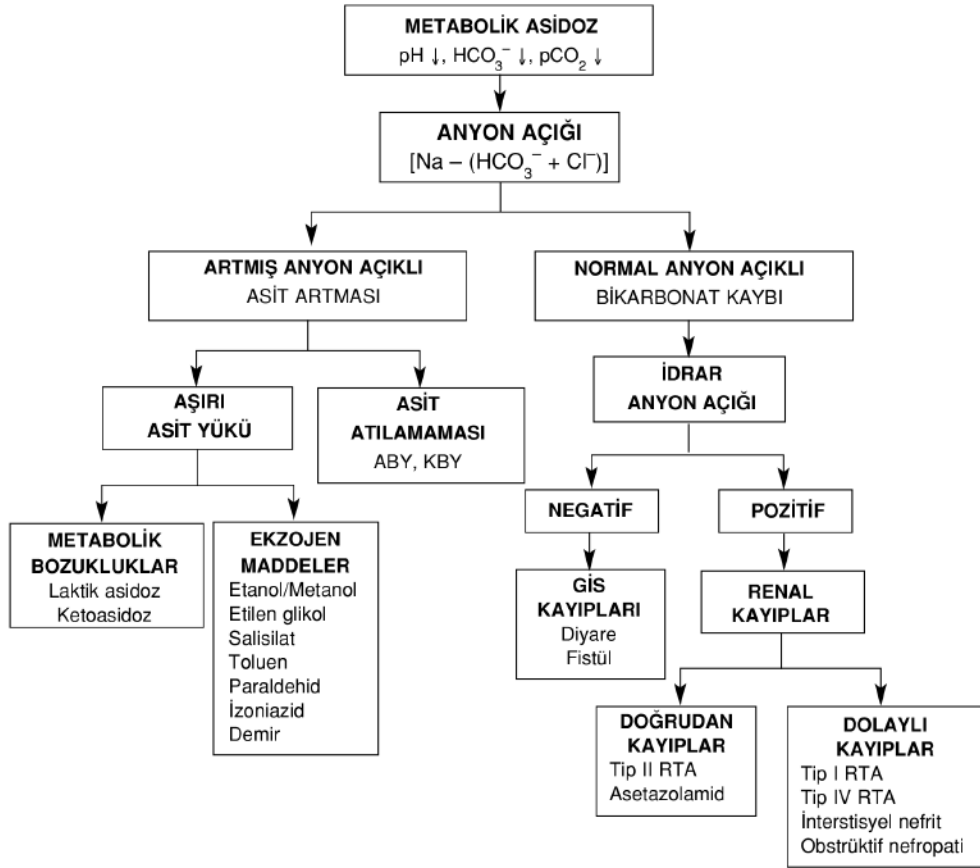
Resim 2. Renal tübüler epitel hücresi.

Renal Anjiyografi

Renal arter stenozunun değerlendirilmesinde “altın standart” olan yöntemdir. Renal arter embolisi, renal ven trombozu, arteriovenöz malformasyon ve poliarteritis nodosa, takayasu arteriti gibi böbrek damarlarını etkileyen durumların tespit edilmesinde kullanılabilir. Tanısal bir yöntem olmasının yanı sıra anjiyoplasti, stent uygulanması, selektif embolizasyon gibi

tedaviye yönelik işlemlere de imkân sağlamaktadır. Ayrıca, her iki renal venden renin ölçümü için örnekleme yapılarak da renal arter stenozu olup olmadığı tespit edilebilmektedir.

İnvaziv bir işlemdir, iyotlu radyokontrast madde gerektirir. İşleme bağlı olarak ateroembolik hastalık gelişebilir. Riskli hastalarda kontrast nefropatisine yol açabilir.



ŞEKİL 2. Metabolik asidozlu hastaya tanısal yaklaşım algoritmi (ABH: Akut böbrek hasarı; KBH: Kronik böbrek hastalığı; RTA: Renal tübüler asidoz).

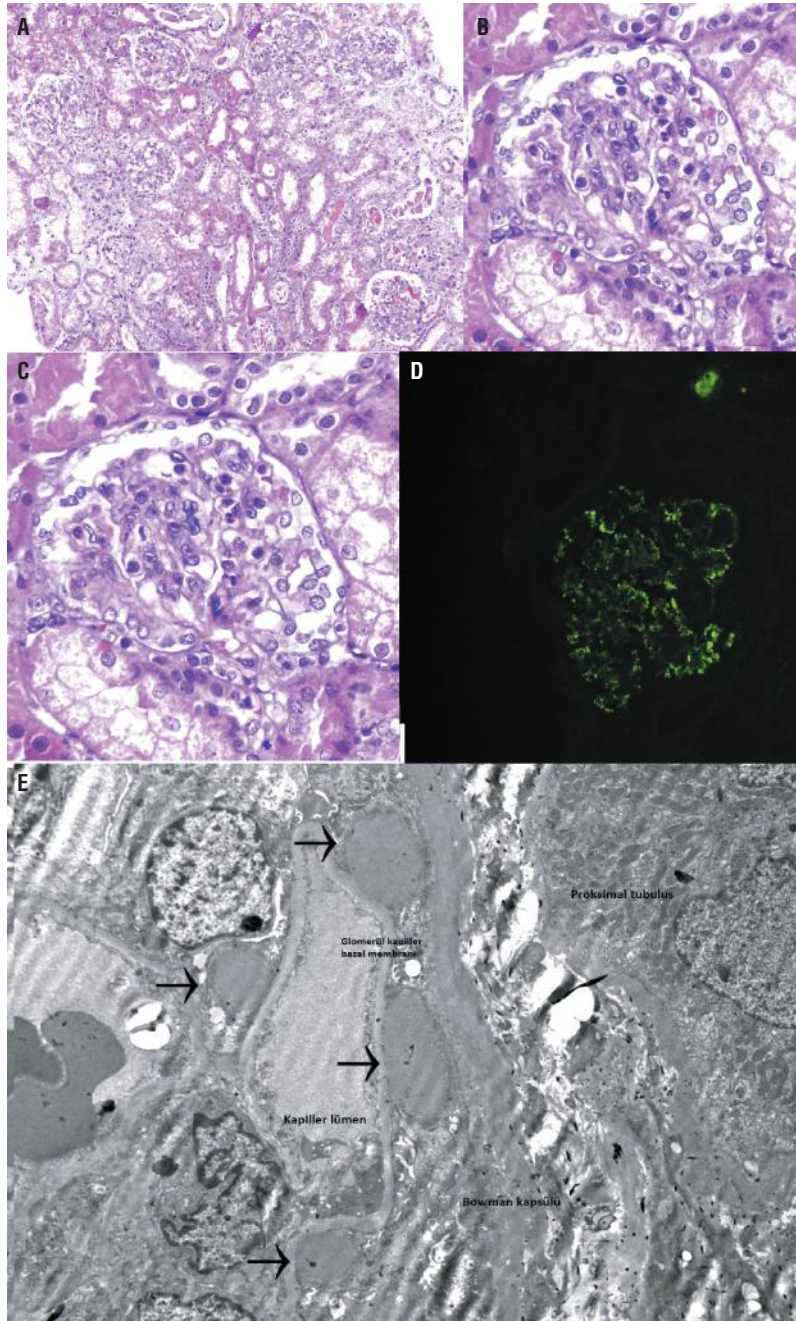
Artmış Anyon Açıklı Asidozlar - Normokloremik

Artmış anyon açıklı metabolik asidoz ekzojen asitlerin ilavesi veya bikarbonat ile tam olarak nötrale edilemeyen endojen asitlerin oluşumu anlamı taşır. Artmış anyon açıklı metabolik asidozun ayırıcı tanısında aşağıdaki basamaklar izlenmelidir: 1) İlaç alımı veya toksine maruziyete yönelik ayrıntılı anamnez alınmalı ve eş zamanlı solunumsal alkaloz olup olmadığı değerlendirilmelidir (salisilat intoksikasyonu), 2) Diyabet varlığı belirlenmelidir (diyabetik ketoasidoz), 3) Alkolizm kanıtları araştırılmalı veya β-hidroksibutirat düzeyi ölçülmelidir (alkolik ketoasidoz), 4) Üremik asidoz olasılığı açısından kreatinin düzeyi tayin edilmelidir, 5) Etilen glikol için idrarda okzalit kristalleri araştırılmalıdır ve 6) Hipotansiyon, sepsis, şok, kalp yetersizliği, lösemi, kanser, ilaç veya toksik madde alımı gibi laktat düzeyini artırabilen çeşitli klinik durumlar akla getirilmelidir.

Laktik Asidoz: Laktik asit, laktat dehidrogenaz enziminin katalizörlüğü ile piruvik asit metabolizması sonucunda oluşur, bu reaksiyon sırasında NADH, NAD'ye dönüşür. Normalde günde 15-20 mmol/kg laktik asit üretilmesine rağmen, bu laktatın tamamına yakını karaciğerde ve az miktarı böbrekte glukoz ve piruvata dönüştüğünden plazma laktat konsantrasyonu sadece 0.5-1.5 mmol/L'dir. Laktik asitin L- ve D- olmak üzere iki

formu vardır. L-laktat yaygın olan ve serumda ölçülen formdur. Laktik asidoz, laktat yapımının artmasına veya yıkımının azalmasına bağlı olarak gelişir. Plazma L-laktat düzeyinde artış dolaşım yetmezliği, şiddetli anemi, mitokondrial enzim defektleri ve inhibitörleri (karbon monoksit, siyanür) gibi doku hipoperfüzyonuna (tip A) veya maligniteler, HIV için kullanılan zidovudin ve stavudin gibi revers transkriptaz inhibitörlerinin nükleosid analogları, tiamin eksikliği, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, diabetes mellitus, enfeksiyonlar (kolera, malarya), konvülsiyonlar, ilaç ve toksinler (biguanidler, etanol, metanol, propilen glikol, izoniazid, fruktoz) gibi aerobik bozukluklara (tip B) bağlı olabilir. Bağırsak bakterileri tarafından aşırı yapıma bağlı D-laktik asit artışı ise jejuno-ileal by-pass, kısa bağırsak sendromu veya ileus gibi durumlarda görülür. D-laktik asidoz, ensefalopati ve asidemi atakları ile karakterizedir. Tedavi altta yatan nedene yönelik olmalıdır. Nedenin düzeltilmesi ile kandaki laktat HCO₃⁻'a dönüşür. Bikarbonat replasmanı yapılması halinde, verilen HCO₃⁻ vücut sıvılarında ve periferik dokularda H⁺ ile birleşerek CO₂ yapımının artmasına ve hücre içi asidozun ağırlaşmasına yol açabilir. Bu nedenle, alkali replasmanı sadece şiddetli asidozlu olgulara (pH <7.1) yapılmalıdır.

Diyabetik Ketoasidoz: Diyabetik ketoasidoz klinik olarak 300 mg/dL'nin üzerinde glisemi, ketonemi ve asidemi (pH <7.3) triadı ile kendini gösterir. En sık tip 1 diyabetik hastalarda



ŞEKİL 3. Akut poststreptokoksik glomerülonefrit. **A.** Glomerüllerde mezangiyal matriks ve hücre artışı, bazılarında eksüdatif değişiklikler (HE). **B.** Glomerül kapiller lümenleri içerisinde nötrofil polimorflar ile karakterli eksüdatif değişiklikler (HE). **C.** Trikrom boyasında bazal membranda dağınık kırmızı renkte 'hump' oluşumları (oklar) (MT). **D.** İmmünlüoresan mikroskopide bazal membranlar boyunca iri granüler çelenk (garland) şeklinde C3 birikimi (FITC). **E.** Elektron mikroskopide glomerül kapiller bazal membranı üzerine oturmuş, subepitelyal 'hump' şeklinde elektron yoğun birikimler (oklar).

azında görülür. Anüri varlığı, kresentik gelişimi düşündürmelidir. Asemptomatik mikroskobik hematüri veya subklinik nefrit şeklinde olabileceği gibi, çocuklarda nadir olmakla birlikte erişkin vakaların yaklaşık %20'sinde nefrotik sendrom gelişebilir.

Hastaların %75'inden fazlasında hafif-orta derecede hipertansiyon görülür. Kan basıncı en belirgin olarak nefrit başlangıcında yüksektir, diürezin başlamasıyla şiddeti giderek azalır. Özellikle yaşlılarda daha sık olmak üzere kalp yetmezliği

gelişebilir. Ödem başlangıçta hastaların yaklaşık 2/3'ünde bulunur ve sıklığı %90'a kadar yükselebilir. Tipik olarak yüzde ve üst ekstremitelerde görülür. Assit ve anazarka tarzı ödem nadir olup nefrotik sendromu düşünülmelidir.

Baş ağrısı, halsizlik, iştahsızlık ve yan ağrısı (böbrek kapsülünün gerilmesine bağlı) gibi semptomlar olguların %50 gibi önemli bir kısmında bildirilmiştir. Hipertansif ensefalopati bulguları ortaya çıkabilir. Bu durumdan hipertansiyon dışında posteriyor reversibl lökoensefalopati de sorumlu olabilir.

gerektiğini düşünenler de vardır. MDH'ye kıyasla daha kötü prognozudur. Glukokortikoidlere cevap hastaların yarısından azında vardır.

C1q Nefropatisi: IM'de mezanjiyal proliferasyon, İF'de IgG, IgM ve C3 için boyama ile birlikte belirgin C1q birikimi ve EM'de mezanjiyal birikimler ile karakterizedir. Lupusun klinik ve laboratuvar kanıtları bulunmamalıdır. Hastalar ağırlıklı olarak siyah, erkek ve 15-30 yaşları arasındadır. Birçoğu asemptomatiktir ancak %50'sinde ödem, %40'ında hipertansiyon ve 30'unda hematüri vardır. C1q nefropatisinin tedavisi MDH veya FSGS gibidir. Tedaviye yanıt kötü olup SDBH'ye ilerleme sıktır.

Membranöz Nefropati

Membranöz glomerülonefrit (MGN), erişkinlerde diyabetik dışı nefrotik sendromların en sık sebebi olup bu popülasyondaki nefrotik sendromların yaklaşık üçte birinin sebebinin oluşturmaktadır. Beyaz ırkta, 40 yaşından sonra ve erkeklerde daha sık görülür. Bazı ülkelerde sıklığı artmaktadır, bu durum hava kirliliğiyle ilişkilendirmektedir. İleri yaşlarda görülen nefrotik sendromun en sık nedenidir. Ülkemizde de 60 yaşın üzerinde idiopatik nefrotik sendrom nedeniyle biyopsi yapılanların neredeyse yarısını (%45) MGN oluşturmaktadır.

Olguların %25-30'unda sekonder bir sebeple (Tablo 9) ilişkili bulunabilir. Hastaların büyük çoğunluğu (%80) nefrotik sendrom belirti ve bulguları ile başvurur. Olguların yaklaşık %20-50'sinde mikroskopik hematüri, %20-40'ında hipertansiyon, %10-25'inde ise asemptomatik proteinüri görülebilir. İdrar

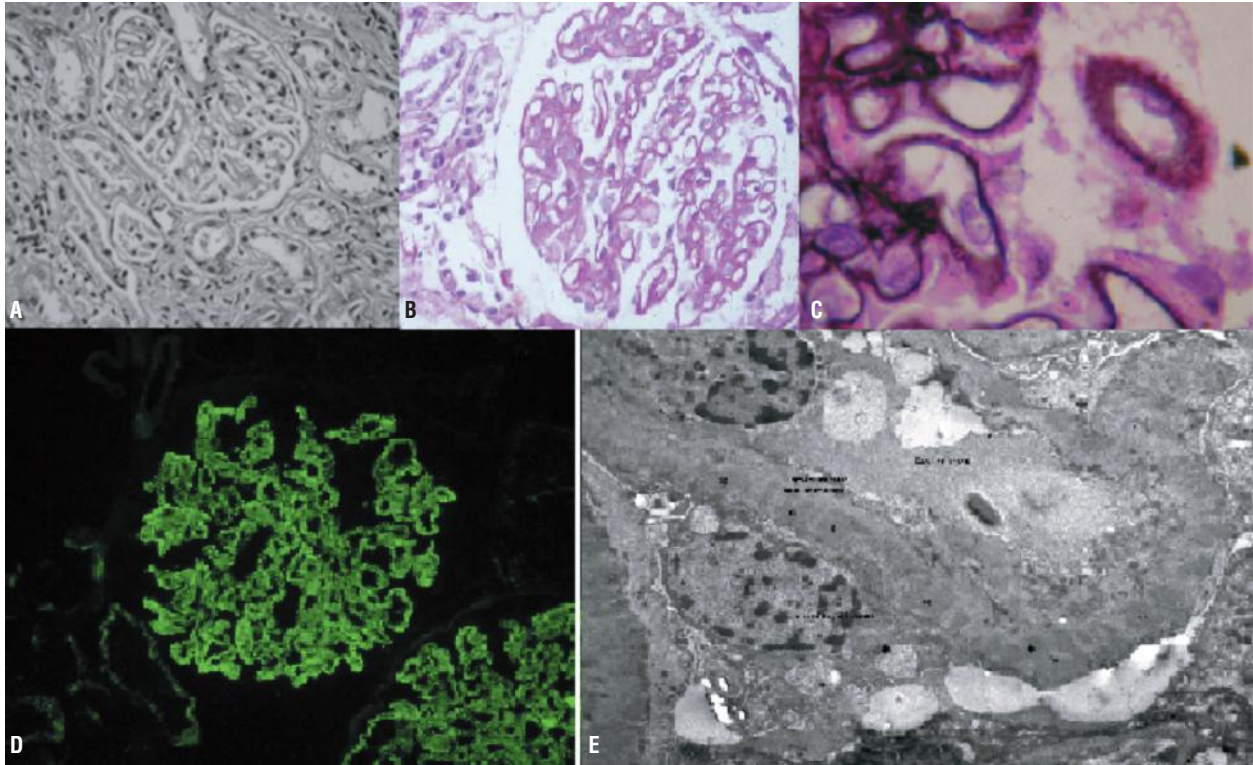
TABLO 9. Membranöz Nefropatiye Yol Açan Başlıca Hastalıklar

Grup	İlişkili durum
Primer	İdiyopatik Podosit antijene karşı otoantikörler (PLA2R veya THSD7A gibi) ile ilişkili
Malignite	Meme, akciğer ve kolon kanserleri
İnfeksiyonlar	Hepatit B ve C, malarya, schistosomiasis, sifiliz, lepra
Romanolojik hastalıklar	SLE, dermatomyozit
İlaçlar	Altın tuzları, civa, D-penicillamin, NSAİ ilaçlar, anti-TNF tedavisi, kaptopril v.b.
Diğer	IgG4 ile ilişkili hastalık, renal öneme sahip monoklonal gamopati, sarkoidoz, hematopoetik hücre nakli sonrası GVHD

PLA2R: fosfolipaz A2 reseptörü, THSD7A: trombospodin tip 1 alan içeren 7A, NSAİD: nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, GVHD: graft-versus-host hastalığı.

sedimenti genel olarak benign görünümündedir ve sıklıkla oval yağ cisimcikleri ile hyalen silendirler bulunur.

Tanı: Kesin renal biyopsi ile konur. MGN'de böbrek histopatolojisinin ışık mikroskopisindeki incelemesinde glomerüllerdeki periferik kapiller halkalarda bazal membranın tüm eşit bir biçimde kalınlaştığı görülür (Şekil 11A ve B). Bu kalınlaşmanın diyabetik nefropati ve renal amiloidozda görülen kalınlaşmadan ayırt edilmesi gerekir. Gümüş boyasında glomerül bazal membranlarında 'spike' oluşumu saptanır (Şekil 11C). İF



ŞEKİL 11. Membranöz glomerülonefrit. **A.** GBM'da diffüz kalınlaşma. IM HE 10x. **B.** Glomerül bazal membranlarında diffüz belirgin kalınlaşma (PAS). **C.** Glomerül bazal membranlarında gümüş boyasında 'spike' oluşumu ve membranın enine kesitlerinde elek görünümü (PAMS). **D.** İF'de bazal membran boyunca granüler tarzda diffüz IgG birikimi (FITC). **E.** Elektron mikroskopide subepitelyal elektron yoğun birikimler (*) ve 'spike' oluşumları.

ven ilişkisini MRG daha iyi gösterebilir. BT renal ven invazyonu %78, lenf nodu metastazını %83, perinefritik invazyonu %46, ve diğer organ tutulumunu %100 spesifikle gösterebilir. Toraks metastazları için BT yeterli olmakla beraber beyin metastazlarının değerlendirilmesinde MRG, BT den üstündür.

Kemik Sintigrafisi: Kemiğe ait semptomu olan ya da ALP yüksekliği olan hastalarda tüm vücut kemik sintigrafisi gereklidir. Bunun dışındaki hastalarda kemik metastazı%5 den daha az oranda görülmektedir ve rutin tarama yapılması önerilmemektedir.

PET: 18 FDG PET böbrek tümörlerinde çok etkili bir yöntemdir. BT ile beraber yapılması etkinliği ve doku lokalizasyonunu belirleme özelliği belirgin artırmaktadır. Bugün için hemen hemen tüm çekimler PET BT şeklinde yapılmaktadır. Bu sayede hem fizyolojik hem de anatomik görüntüleme bir arada yapılabilir. Hem primer odağın gösterilmesi hem de metastazların değerlendirilmesi için kullanılabilir. Tüm vücut taraması bir avantajdır ve çok sayıda ek tetkik yapılmasına engel olabilir.

Radyolojik olarak primer böbrek tümörü olan hastalardan biyopsi yapmak yerine total ya da parsiyel nefrektomi doku tanısı için yaygın olarak uygulanan bir yöntemdir. Erken evrede cerrahi yaklaşım hem tanısal hem de küratif tedaviyi sağlamaktadır. Kalın iğne ya da ince biyopsileri metastatik odaktan ya da zorunlu hastalarda böbrekten uygulanabilir. Sistemik tedavinin başlangıcı için yeterli bilgiyi sağlamaktadır.

Evreleme

Böbrek tümörlerinin evrelemesi, TNM evreleme esasına göre AJCC'nin (American Joint Committee on Cancer) 2017 de

yayınlanan 8. baskısına göre yapılmaktadır. Tüm histolojik tipler aynı şekilde evrelenmektedir (Tablo 4).

Prognostik Faktörler

Hastalığın prognozunu ve tedavisini özellikle ileri evrede sistemik tedavisini de belirleyen çok sayıda faktör vardır.

Histopatolojik özellikler içinde şeffaf hücreli ve asiner hücreli olması gibi faktörler vardır. TNM evresi en önemli prognostik faktördür. TNM evresi hem prognozu hem de hastalığın tedavi yöntemini belirler. Evrenin ilerlemesi ile prognozu kötüleşmektedir. Evrelere göre 5 yıllık yaşam oranları tabloda gösterilmiştir. Son yıllardaki sistemik tedavilerin meta analizinde 5 yıllık sağkalım evre 4 hastalarda %29 olarak bildirilmektedir. Bu sonuçlar doğal seyirlerine göre 3 kattan fazla iyileşmeyi göstermektedir. Immunoterapiye yanıt veren bir grup hastada uzun süreli sağkalım elde edilebilmektedir.

Hastanın klinik ve laboratuvar özelliklerine göre metastatik evrede RHK, iyi orta ve kötü olarak üç risk gruba ayrılmaktadır. MD Anderson prognostik index gibi geçmişte yaygın kullanılan başka prognostik özellikler olmakla beraber son yıllarda geliştirilen ortak bir prognostik skor olan yeni skorlama güncel hasta tedavisinde ve klinik araştırmalarda daha sık kullanılmaktadır (Tablo 6). Klinik prognostik faktörler özellikle hastalığın sistemik tedavisini belirlemede önemlidir. Prognostik skor immunoterapi ya da biyolojik ilaç seçiminde belirleyici bir faktördür.

Tedavi

Hastalığın tedavisini tanı anındaki evresi belirlemektedir. Cerrahi tedaviye uygun hastalarda kür sağlanabilmekte ileri evrede kür

TABLO 4. Böbrek tümörlerinde TNM evrelemesi

TNM	Tanımlama
	T: Primer tümör büyüklüğü
Tx	Tümör değerlendirilmemiş
T0	Primer tümör kanıtı yok
T1	Böbreğe sınırlı 7 cm ya da daha az tümör çapı olması
T2	Böbreğe sınırlı 10 cm üzerinde tümör çapı olması
T3	Tümör majör ven ya da perinefritik dokuya invaze etmiş fakat aynı taraf adrenal bez ve Gerota fasyası tutulmamış.
T4	Tümör Gerota fasyasının ötesine yayılmış.
	Not: T1 ve T2 nin a ve b, T3 ün a,b,c alt grupları mevcuttur
	N: Bölgesel Lenf Nodu
Nx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilmemiş
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var
	M: Uzak Organ Metastazı
M0	Uzak organ metastazı yok
M1	Uzak organ metastazı var
Prognostik evre grubu	
Evre	T N M
Evre 1	T1 N0 M0
Evre 2	T2 N0 M0
Evre 3	T3 T1, T2, T3 N0 N1 M0 M0
Evre 4	T4 Herhangi bir N Herhangi bir N M0 M1

Kronik *Helicobacter pylori* Gastriti

Kronik *H. pylori* ile ilişkili başlıca klinik tablolar, peptik ülser hastalığı, daha nadir olarak da gastrik kanser ve MALT lenfomadır. Dispepsi ile Hp arasında net bir ilişki bulunmamaktadır.

Hp hastaların çoğunda midenin korpus ve antrumunda (%80), daha nadir olarak sadece korpus (%10) veya sadece ant- rumda (%8) bulunur.

Hp infeksiyonu gastrik inflamasyonla birliktedir. Bu nedenle duodenal ülserli hastalarda, başlıca antrumu tutan, hafif ya da orta şiddette bir gastrit bulunur. Submukozadaki mononükleer hücre (lenfosit, plazma hücresi ve makrofaj) infiltrasyonu Hp infeksiyonu için karakteristiktir ve bu durum Hp'ye bağlı kronik gastrit olarak adlandırılmaktadır.

Gastrit oluşumu asit/pepsin hasarına karşı mukozal savunma mekanizmasını zayıflatır ve ülser oluşumuna yatkınlık oluşur.

Hp'nin midede yerleştiği bölge, gastritin patolojik sonucunu belirleyebileceğinden önemli olabilir. Antral gastrit durumunda gastrik asit sekresyonu normal veya artmış olup, duodenal ülser gelişimine yatkınlık vardır. Korpusta belirgin gastriti ya da pangastriti olan olgularda ise atrofik gastrit ve zamanla gastrik ülser ya da kanser gelişebilir).

Hp'ye bağlı gastritin tedavisinde Hp eradikasyonu temeldir. Tedavi ile gastrit iyileşmekte ve mukozanın histopatolojik görünümü normale dönmektedir.

1996 yılında Maastricht'te toplanan Avrupa *Helicobacter* Çalışma Grubu (EHPG)'nin raporu ile 1. basamak sağlık hizmetinde Hp tedavi yaklaşımı ilkeleri belirlenmeye çalışılmıştır (Tablo 2).

H. pylori tedavisinde, başlangıç antibiyotik tedavisi, makrolid rezistansı ile bulunup bulunmaması, penisilin allerjisi öyküsü gibi risk faktörleri göz önüne alınarak belirlenmelidir. Makrolid rezistansı için risk faktörü bulunan hastalarda klaritromisin bazı tedavilerden kaçınılmalıdır. Bu hastalarda bismutlu dörtlü tedavi ya da levofloksasin bazı tedaviler kullanılmalıdır.

TABLO 2. Hp Eradikasyonu Hangi Hastalara Yapılmalıdır?

Hastalık	Öneri	Bulgu*
Duodenum veya mide ülseri (Aktif ya da değil)	Şiddetle önerilir	A
MALToma	Şiddetle önerilir	A
Gastrit (şiddetli anormallik varsa)	Şiddetle önerilir	B
Erken mide kanseri tanısı sonrası	Şiddetle önerilir	B
Fonksiyonel dispepsi	Önerilir	C
Mide kanseri aile öyküsü bulunması	Önerilir	C
Gastroözofageal reflü	Önerilir	B
NSAİİ tedavisi	Önerilir	C
Ülser cerrahisi sonrası	Önerilir	B
Asemptomatikler	Önerilmez	C
Mide-barsak dıflı hastalık	Önerilmez	C

Diğer İnfeksiyöz Gastritler

Sitomegalovirus ve herpesvirüs gibi viral infeksiyonlarla ve çeşitli bakterilerle flegmanöz gastrit tablosu gelişebilir. *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium complex*, aktinomikoz, sifilis, candida, histoplazma, kriptosporidioz, strongiloidoz, askariasis gibi etkenler de gastrit nedeni olabilirler.

Reaktif Gastropatiler (Akut Erosiv Gastrit)

Belirgin bir inflamatuvar infiltrasyon bulunmadığı için reaktif gastropati tanımlaması kullanılmaktadır. Mide mukozasında yer yer kanama ve multipl erozyon ya da ülserler görülür. Zararlı etken şiddetli ise lezyonlar arasındaki mukoza hemorajiktir.

İlaçlar Düşük dozlarda bile olsa aspirin ve siklooksijenaz-1 inhibitör etkisi bulunan nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar reaktif gastropatilerin en sık görülen nedenidir. Oral demir, potasyum klorür ve uzun süreli oral flörür kullanımı da bazen mukozda eritem, subepitelial kanama odakları ve erozyonlara neden olabilir. Karaciğer malignitelerinde intraarteriyel infüzyon kemoterapisini takiben reaktif gastrik epitelial atipi ve ülserasyonlar görülebilir.

Alkol Alkol alımını takiben subepitelial kanama odakları görülebilir. Alkol ve NSAİİ'lerin birlikte kullanımı ile ortaya çıkan mukoza hasarı, bunların ayrı ayrı kullanımında görülenden daha ağırdır.

Kokain Mide fundus, korpus, antrumunda ve duodenumda difüz eksudatif erozyonlar, bazen de gastrointestinal kanama ve pilor perforasyonuna yol açabilir.

Stres Majör fiziksel ya da termal travma şok, sepsis ve kafa travmaları kısa sürede gastrik mukozada erozyonlara yol açabilir.

Radyasyon Radyoterapiye en duyarlı hücreler parietal ve chief hücrelerdir. Radyoterapinin etkileri akut (< 6 ay) ve kronik (>1 yıl) fazlarda görülür. Radyoterapiye bağlı ülserler genellikle soliter olup, antrumda görülürler.

Safra Reflüsü Billroth I ve II anastomozlar, trunkal vagotomi ve piloroplastiden sonra sık olarak görülür. Atrofik gastrite neden olarak gastrik stumpda kanser riskini artırır.

İskemi Kronik mezenterik yetmezliğe bağlı olarak kronik iskemik gastropati gelişebilir, tablo revaskülarizasyon operasyonu sonrasında geriler. Bu zeminde ateromatöz embolizasyon da görülebilir. Uzun mesafe koşucularında da tekrarlayan iskemik gastropati ve kronik gastrointestinal kanamayla birlikte anemi görülebilir.

Portal Hipertansif Gastropati Mukozada inflamasyon olmaksızın vasküler ektaziler ve konjesyon bulunur.

Hiperplastik Gastropatiler

Epitelial hiperplaziyle birlikte dev mide pilileri bulunur. Menetrier hastalığı ve Zollinger Ellison Sendromu bu başlık altında anılır. Menetrier Hastalığı protein kaybettirici enteropati ve hipoklorhidri ile birlikte iken, hipersekretuar tipte artmış veya normal asit sekresyonu, parietal ve Chief hücre hiperplazisi

TABLO 1. Malabsorbsiyon Mekanizmaları ve İlişkili Etiyolojik Nedenler

Mekanizma	Neden
Luminal faz	
Substrat hidrolizinde defekt	Kronik pankreatit
Sindirim enzimi defekti	Zollinger-Ellison sendromu
Sindirim enzimi inaktivasyonu	Billroth II ameliyatı
Enzim salınım düzeninin bozulması, yetersiz karışım	
Yağ çözünürlüğünde defekt	
Safra asiti sentezinde azalma	Siroz
Safra sekresyonunda bozulma	Kronik kolestaz
Safra tuzu dekonjugasyonu	Bakteriyel aflırı çoğalma
Safra tuzu kaybında artış	Ileal hastalık veya rezeksiyon
Luminal spesifik maddelerde defekt	
Mide asitinde azalma	Atrofik gastrit-vitamin B ₁₂
İntrensek faktörde azalma	Pernisiyöz anemi-vitamin B ₁₂
Bakteriler tarafınca besinlerin tüketilmesi	Bakteriyel aflırı çoğalma-vitamin B ₁₂
Mukozal faz	
Fırçamsı kenarda hidroliz defekti	Sükraz-izomaltaz eksikliği
Konjenital disakkaridaz defekti	Laktaz eksikliği
Kazanılmış disakkaridaz defekti	
Epitelial transport defekti	Hartnup hastalığı
Transportta besin maddesine spesifik defekt	Çölyak hastalığı
Transportta global defekt	
Postabsorptif faz	
Enterosit işleminde defekt	Abetalipoproteinemi
Lenfatik defekt	İntestinal lenfanjektazi

Terminal ileum hastalıklarında veya 100 cm'den fazla rezeksiyon sonrası safra asitlerinin enterohepatik sirkülasyonu bozulur. Terminal ileumda, herhangi bir nedenle kısmi fonksiyon kaybı malabsorbsiyon yapmadan da bu alanda emilemeyen safra asitlerinin kolonik sekresyonları uyarmasına bağlı *koloreik ishal* yapılabilir.

Proteinlerin Emilimi Midenin asidik ortamında pepsin ile başlayan protein sinirimi sonucu ortaya çıkan aminoasitler, ince barsaktan kolesistokinin salınımını uyarır. Kolesistokinin ise pankreatik enzimlerin salınımını uyarır. Duodenal enterokinaz enzimi tripsinojeni tripsine çevirir, tripsin ise bütün pankreatik proenzimlerin aktifleşmesini sağlar ve bunun katkısıyla proteinleri aminoasitler, dipeptitler ve tripeptitlere parçalar. Protein emiliminin en önemli klinik sonucu hipoalbuminemi ve protein malabsorpsiyonudur.

Karbonhidratların Emilimi Diyetle alınan sindirilebilir karbonhidratlar nişasta, sukroz ve laktozdur. Nişasta ve disakkaridazlar emilmeden önce monosakkaritlere parçalanırlar. Nişasta tükrük ve pankreas kökenli amilaz tarafından oligo ve disakkaritler, fırçamsı kenarda bulunan disakkaridazlar ile monosakkaritlere çevrilir ve emilirler.

Karbonhidrat emilimdeki bozukluk, pankreatik amilaz eksikliği, ince barsak epitelinde disakkaridaz aktivitesinde azalma ve intestinal emilim yüzeyinde azalma sonucu oluşur. Primer karbonhidrat malabsorpsiyonunda karbonhidrat sindiriminde izole bozukluklara bağlıdır (konjenital laktaz veya sükrazizomaltaz eksikliği). Sekonder karbonhidrat malabsorpsiyonu ise çölyak hastalığında olduğu gibi intestinal emilim yüzeyinde azalmaya neden olan hastalıklarda olur.

Selüloz gibi ince barsakta sindirilemeyen veya emilmeyen karbonhidratlar kolonda bakteriler tarafından fermente edilir ve fermentasyon sonucu kısa zincirli yağ asitleri (kolondan emilerek enerji kaynağı olur), karbondioksit, hidrojen ve metan

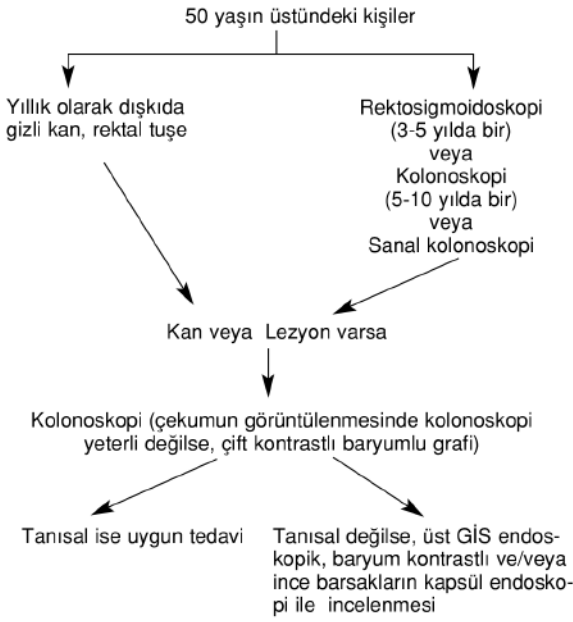
oluşur. Bunların sonucu asidik dışkı, karında şişkinlik ve gaz ortaya çıkar. Oluşan hidrojen ise akciğerlerden atılır ve bu durum solumun havasında hidrojen miktarının ölçen nefes testlerinin temelini oluşturur.

Su ve elektrolitlerin emilimi: Günde 7 litreden fazla miktarda su ince barsaktan içinde izotonik kalmasını sağlayacak glukoz ve elektrolitler ile difüzyon ile emilir. Sodyum, jejunum ve ileumda H⁺ ile değişerek, ileumda Cl ve HCO₃ ile değişerek aktif olarak hücre içine alınır. Jejunumda glukoz absorpsiyonu, sodyumun transportunu artırır.

Vitamin, Mineral Ve Eser Elementlerin Emilimi Yağ emilimini olumsuz yönde etkileyen faktörler yağda çözünen vitaminlerin (A, D, E ve K) emilimini de bozar. Vitamin B12 dışında birçok vitamin ve mineral ince barsağın proksimal yarısından emilir. Vitamin B12, safra asitleri ve magnezyum ise ileumdan emilir.

Klinik Özellikler

Malabsorpsiyonda klinik özelliklerin en önemli belirleyicisi; etyoloji ve hastalığın şiddetidir. Majör (yağ, karbonhidrat, protein) ve minör (mineraller, vitaminler, elektrolitler) besin eksiklikleri başta gastrointetinal, kasiskelet ve cilt olmak üzere multisistemik semptom ve bulgulara neden olur (Tablo 2-3). Malabsorbsiyon ilişkili semptomlar hafif gastrointestinal semptomlardan yağlı kötü kokulu şiddetli ve kilo kaybına neden olan ishal uzanan geniş bir spekturuma sahiptir. Ancak yağlı, kötü kokulu, bol miktarda ishal ve oral alıma rağmen kilo kaybı semptomları beklenen aksine az bir hasta grubunda görülür. Bir çok hasta başlangıçta var olan şişkinlik, hafif karın ağrısı gibi semptomları önemsemeyerek hastalık progresse olduğunda başvurur.



ŞEKİL 1.

de %33-57 oranında azalttığı bildirilmiştir. Sensitivitesi %30-92, spesifitesinin %90-99 olduğu unutulmamalıdır.

İmmünokimyasal yöntem ile DGK. testi insan hemoglobinine duyarlı antikorlar ile çalışan bir yöntemdir. Yalnızca alt gisdeki kanamaları saptamaktadır. Diyet gerekliliği yoktur. Maliyeti yüksek olmakla birlikte sensitivitesi %94, spesifitesi %86 olarak bildirilmiştir.

Fekal DNA: Kolorektal kanserli hastaların dışkıında mutasyona uğramış genlerin araştırılması mantığından yola çıkmıştır. DNA'daki değişimlerin oldukça neoplazilere spesifik olması, KRK'lerde sürekli olarak ortamahücre dökülmesi ve mutasyona uğramış genlerin PCR teknolojisi ile saptanabilmesi yeni ufuklar açmıştır. Halen doğrulama ve maliyet azaltma çalışmaları yapılmaktadır.

Kolonoskopi, sigmoidoskopi, baryum lavmanlı kolon grafisi: Baryumlu grafilerin 1 cm'den küçük poliplerde sensitivitesi düşük iken; 1 cm'den büyük poliplerde %70-90'a çıkmaktadır. Kolon neoplazmalarının %66'sı sigmoidoskopi ile saptana bilinmektedir. Düzenli olarak 10 yılda bir total kolonoskopi yapılması kolon kanseri vakalarını %75-90 önleyebileceği öngörülmektedir. Sanal kolonoskopinin polip saptamadaki duyarlılığı düşük olmasına rağmen gelecekte kolonoskopinin yerini alacağı ümit edilmektedir.

ABD Kanser Birliğinin Önerileri

Yılda bir DGT

Beş yılda bir fleksibl sigmoidoskopi

Beş yılda bir baryumlu kolon grafisi

On yılda bir total kolonoskopi

TABLO 7. Kolonoskopi Bulgularına göre Takip Önerileri

Saptanan Kolonoskopik Bulgu	Önerilen Kontrol Kolonoskopi Zamanı
Normal	8-10 yıl
Hiperplastik polip	8-10 yıl
Tubuler adenom <10 mm (1-2 adet)	7-10
Tubuler adenom <10 mm (>3 adet)	3-5 yıl
Adenom > 10 mm	3 yıl
Adenom (villöz histoloji içeren)	3 yıl
Adenom (displazi içeren)	3 yıl
>10 adenom	1 yıl
Adenom > 2 cm	6 ay

Avrupa ve Dünya

2007 yılında Brüksel deklarasyonu ile kolorektal kanser tarama programları oluşturulmasına karar verilmiştir. Avusturalya, Filandiya, Almanya, İsrail, Japonya, Kore yılda bir, Fransa, İzlanda, İngiltere, İtalya 2 yılda bir DGK tetini tarama programı olarak kabul etmişlerdir. Ülkemiz koşulları göz önüne alındığında ise 50 yaş ve üzeri mutlaka tarama programına alınmalıdır (Şekil 1).

Kolorektal Kanserlerde Kimyasal Önlem (Kemoprevansiyon)

Aspirin ve NSAİİ: Siklooksijenaz-2enziminin ekspresyonu KRK'lerin %90'ında artmaktadır. Bu nedenle birçok çalışmalar yapılmış ve hemen hemen hepsinde düşük yüzdelerde bu ilaçların faydalı olduğu kanaatine varılmıştır. Fakat maliyet ve ilaçların oluşturduğu yan etkiler bu faydaları gölgede bırakarak tartışılır hale getirmiştir. Statinler, Folik asit, kalsiyum, D vitamini ve postmenopozal dönemde olduğu gibi östrojen kullananlarda kemopreventif tedavinin olumlu etkileri olduğunu göstermektedir. Ancak henüz bu profilaktik girişimlerin değeri, çift-kör, plasebo kontrollü randomize çalışmalarla doğrulanmadığı için kemoprevansiyon standart bir tıbbi tedavi olarak kabul edilmemelidir (Tablo 7).

Kaynaklar

- A series of the U.S National Library of Medicine and the National Institutes of Health. Colonic polyps, Colorectal Cancer 2008. Medline Plus.
- Avunduk C. Colonic polyps and colorectal cancer. Manual of Gastroenterology. Lippincott Williams & Wilkins 2008.
- Brooks D B, Winever S J, Rex D K. Colonoscopy Surveillance after polypectomy and Colorectal Cancer resection. Am. Fam Physician 2008;77 995-1002.
- Heiken J P. Screening for colorectal cancer. Cancer Imaging 2006;6:13-21.
- Kahi C J, Rex D K, Imperiale T. Screening, Surveillance and Primary prevention for colorectal Cancer. Gastroenterology 2008;135 380-399.
- Kerr D J, Young A M, Hobbs R. ABC of Colorectal Cancer. BMJ Books 2001;1-37.
- Levi Z, Rozen P. A quantitative immunocemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia. Ann. Internal Med. 2007;146:244-255.
- Nystrom M, Mutanan M. Diet and Epigenetics in Colon cancer. World J. Gastroenterology. 2009;15 257-263.

TABLO 1. Hiperbilirubinemi Patofizyolojisi ve Nedenleri

Bozulma Mekanizması	Hastalık Durumu
1. Artmış bilirubin yapımı (250-300 mg/gün) – Eritrosit yıkımı (hemoliz) – Miyogloblin, sitokrom yıkımı – Kemik iliğinde “hem” sentezi	Hemoliz (kalıtsal, otoimmün, ilaç vb.) Diseritropoezis (inefektif eritropoezis) Kan transfüzyonu Hematom rezorpsiyonu
2. Plazmada albumine bağlı transport	Salisilat, bazı yağ asitleri ve uzun etkili sülfonamidlerle kompetitif bağlanma
3. Hepatosite alınması ve hepatosit içinde transport – Membrandan transit (OATP)* – Ligandin* ve FABP**’e bağlanma	İndinavir, siklosporin A, rifamisin, novobiosin, flavaspidic asit, vb. ile inhibisyon Yenidoğanda ligandin immatüritesi
4. Mikrozoamlarda konjugasyon	Yenidoğanda immatürite Anne sütüne bağlı sarılık Lucey-Driscoll sendromu Crigler-Najjar sendromu Gilbert sendromu İnhibisyon (novobiosin, atazanavir, amitriptilin, ketokonazol, vb) Şantlara bağlı kaçış (siroz, TİPS*)
5. Bağırsak lümenindeki – Enzimatik dekonjugasyon – Ürobilinojene bakteriyel redüksiyon – Fekal eliminasyon	Yenidoğan bağırsak florası yetersizliği Bağırsak florasının antibiyotiklerle azalması/değişmesi İleal inflamasyon veya ileo-kolektomi
Konjüge hiperbilirubinemi	
6. Bilirubin ve diğer safra içeriğinin kanaliküler ekskresyonu	Yenidoğanda immatürite Kalıtsal defektler MRP2* defekti: Dubin-Johnson sendromu Rotor sendromu (bigenik, 12p’deki SLC01B1 ve SLC01B3) PFIC* 1-6; BRIC*, gebelik kolestazi Diğer ailesel kolestazlar: Alagille sendromu, Aagaard sendromu, Navajo nörohepatopati, Indian çocukluk kolestazisi, vb.)
7. Hepatosellüler işlevler	Akut/kronik hepatosellüler zedelenme: Enfeksiyöz hepatitler (viral, bakteriyel, fungal, protozoal, mikobakteriyel, vb.) Toksik (ilaç, alkol, mantar, vb) Metabolik (Wilson hastalığı, hemokromatozis, alfa-1 antitripsin eksikliği, galaktozemi, tirozinemi, vb) Otoimmün İnfiltratif hastalıklar (malignansiler, sarkoidoz, amiloidozis, Wegener granülomatosisi) Hipoksemik/iskemik (hipotansiyon, hepatik arter trombozu, postoperatif, vb) Alkolle bağlı olmayan steatohepatit, hepatosteatoz Diğer (parenteral beslenme, travma, vaskülitler, greft-versus host hastalığı, postoperatif, vb)
8. İntrahepatik safra kanalları, kolanjiyosit işlevleri	Kalıtsal: Alagille sendromu, kistik fibrozis İnflamasyon/enfeksiyon (enfeksiyöz kolanjit, PSK*, PBK*, graft rejeksiyonu, graft-versus host hastalığı, toksik/ilaç, vb)
9. Ekstrahepatik safra kanalları	Safra yolları ve safra kesesi taşları İnflamasyon/enfeksiyon: PSK*, AIDS* kolanjiopatisi, hepatik arteriyel kemoterapi, enfeksiyöz kolanjit Cerrahi sonrası striktürler İntrinsik/ekstrinsik tıkanma ve basılar (malign, benign) İatrojenik Biliyer atrezi (çocukluk çağında)

*Kısaltmalar: OATP; organik anyon transporter protein, FABP; fatty acid binding protein, TİPS; transjugüler intrahepatik portosistemik şant, PFIC; progresif familial intrahepatik kolestaz, BRIC, benign rekürren intrahepatik kolestaz, PBK; primer biliyer kolanjit, PSK; primer sklerozan kolanjit, AIDS; edinilmiş immün yetmezlik sendromu

TABLO 1. Aplastik Anemi Sınıflaması

	Çevresel Kan Bulguları	Kemik İliği Bulguları
Ağır Aplastik Anemi	Aşağıdaki bulguların en az ikisinin varlığı: Nötrofil: $0.5 \times 10^9/L$ Trombosit: $<20 \times 10^9/L$ Düzeltilmiş retikülosit oranı $<1\%$ ya da retikülosit sayısı $<20.000 \text{ microL}$	Kemik iliği selüleritesi $<25\%$ veya Kemik iliği selüleritesi $25\%-50\%$ ise hematopoietik hücreler $<30\%$
Çok Ağır Aplastik Anemi	Ağır Aplastik Anemi çevresel kan bulgularından farklı olarak Nötrofil: $<0.2 \times 10^9/L$	
Ağır Olmayan Aplastik Anemi	Hiposelüler kemik iliği Periferik kanda ağır ve çok ağır aplastik anemi kriterlerine uymayan sitopenilerin varlığı	

Hastalığın PNH, MDS ve AML hastalarında eşlik edebileceği unutulmamalıdır.

Kazanılmış nedenlerin dışında genetik nedenler de olabilir. Fanconi aplastik anemisi, diskleratozis kongenita, Pearson sendromu, Amegakaryositik trombositopeni (TAR sendromu) Shwachman-Diamond sendromu, Dubowitz sendromu Diamond-Blackfan sendromu ve Ailesel aplastik anemi daha sıklıkla çocukluk çağında görülse de nedenler arasında olduğu akılda tutulmalıdır.

Ayrırcı tanılarda pansitopeni yapabilecek tüm tanılar gözden geçirilmelidir. Özellikle klinisyenin sıkça karşılaşılabileceği, tanısını kolayca koyabileceği ve tedavisi kolay olabilecek megalo-blastik anemi ayrırcı tanının başında gelmelidir. Özellikle yaşlı hastalarda MDS düşünülmelidir. Kemik iliğinde infiltrasyon yapıp pansitopeniye neden olabilecek diğer maligniteler de hastaların ek problemleri ile göz önünde tutulmalıdır. Miyelofizik anemiye neden olabilecek ve periferik kan yaymasında ile lökoeritroblastik tablo görebileceğimiz karsinom metastazları kolayca karışabilir. Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfomaların kemik iliği tutulumu da benzer tabloya neden olabilir. Hipersplenizm ve sistemik lupus eritomatozus da pansitopeni yapabilir.

Tanı

Aplastik anemiye düşündürülen en önemli tetkik tam kan sonucunda pansitopeni varlığıdır. MCV hafif yüksek seyredebilir. Retikülositopeni muhakkak eşlik eder. Periferik yayma görülmesi gereken diğer önemli tetkiktir. Periferik yaymada sitopeniye eşlik eden displazi ve veya blast izlenmez. Lökoeritroblastik kan tablosu kemik iliği infiltrasyonuna neden olan diğer hastalıkları düşündürmelidir. Gerek AA nedenleri gerekse ayrırcı tanılar açısından karaciğer fonksiyon testleri, hasarını gösteren testler ve hepatit markerları görülmelidir. Sistemik lupus eritomatozus ayrırcı tanıda düşünülen hastalardan ANA profili görülmelidir. PNH açısından akım sitometri ile FLARE testi yapılmalıdır. Fizik muayenede şüphelenilen lenfadenomegali ve veya splenomegali varlığında ultrasonografi yapılmalıdır. Ayrırcı tanılar gözden geçirildikten sonra tanı için yapılması gereken en önemli tetkik kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisidir. Biyopsi ile verilen kemik iliği hücre oranı tanı için yol göstericidir. Son zamanlarda diğer hematolojik hastalıklarda da sıkça kullanılan Next Generation Sequencing yöntemi de kalıtsal nedenler ve ayrırcı tanılar (MDS/AML) açısından önemli olabilir.

Tanı için periferik kan ölçümünde aşağıdaki bulguların en az iki tanesinin olması şarttır.

- Hemoglobin: $<10 \text{ gr/dl}$
- Trombosit: $<50 \times 10^9/L$
- Nötrofil: $<1.5 \times 10^9/L$

Tedavi

Destek Tedavileri

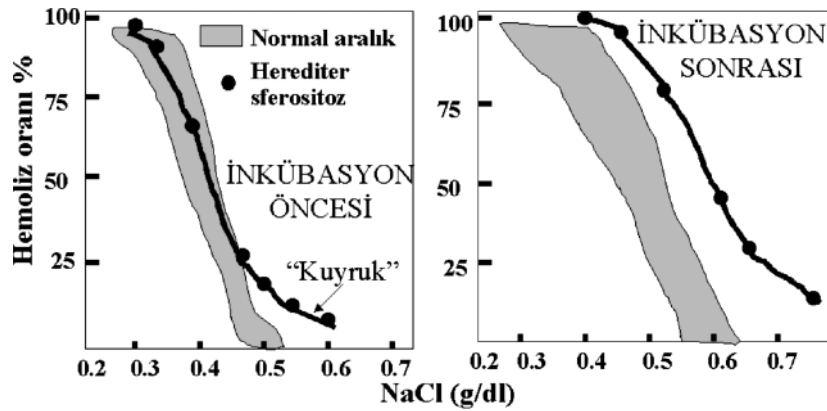
Hastaların tedavilerinin ilk kısmını destek tedavileri oluşturur. Destek tedavisinin en önemli kısmı transfüzyonlar ve enfeksiyonların tedavisi oluşturur. Semptomatik anemi ve/veya kanaması olan hastalara transfüzyon yapılması gereklidir. Hastaya kök hücre nakli planlanıyorsa transfüzyondan gerekli olmadıkça kaçınılmalıdır. Verilecek eritrosit ve trombosit transfüzyonları transfüzyona bağlı graft-versus-host hastalığını önlemek için ışınlanmalı ve alloimmunizasyonu engelleyebilmek için lökositleri uzaklaştırılarak (lökosit filtresi ile) verilmelidir. İnfeksiyon varlığı düşünüldüğünde kültür sonuçları beklenmeden uygun antimikrobiyal tedaviye ampirik olarak başlanılmalıdır.

Küratif Tedaviler

Küratif tedavilerin yaklaşımı hastalığın ağırlığına göre değişmektedir. Ağır olmayan hastalarda yaklaşım transfüzyon ihtiyacına göre değişmektedir. Transfüzyon ihtiyacı olmayan hastalar takibe alınırken sitopenilerin ciddi riskli olduğu hastalarda anti-T-lenfosit globulin (antitimosit globulin) ve siklosporin ya da tek basına siklosporin tedavisi uygulanabilir. Ağır AA hastalarında en önemli küratif tedavi yöntemi allojenik kök hücre naklidir. HLA uyumlu kardeş ya da akraba vericisi olan 40 yaş altı hastalarda birinci basamaktır. 60 yaşına kadar hastanın klinik performansına göre uygulanabilir. Uygun vericisi olmayan ya da nakil için uygun olmayan ağır AA hastalarında antitimosit globulin ve siklosporin tedavideki diğer seçenektir. İmmü-supresif tedaviye koloni stimülan faktörler eklenebilir. Anabolizan bir steroid olan oksimetolon tedaviye refrakter hastalarda kullanılabilir. Yine refrakter hastalarda Alemtuzumab denenene bir ajandır. Trombopoetin reseptör agonisti olan Eltrombopag kullanımı immüsupresif tedaviye cevap alınamayan ağır aplastik anemi hastalarında tek ajan veya antitimosit globulin ve siklosporin ek olarak önerilmektedir. Günümüzde allojenik kök hücre nakli, immüsupresif tedaviler, kullanıma yeni giren moleküller ve destek tedavilerle 5 yıllık sağ kalım 90% 'dir.

Kaynaklar

- Başlar Z, Aktulu G, Bolaman Z (eds). Incidence of aplastic anemia in Turkey: A hospital-based prospective multicentre study. Leukemia Research. 1997; 1135-1139.
- Killick S. B, Chair W. C, Bown N (eds). Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. British Journal of Haematology, 2016, 172, 187-207.
- Montané E, Ibáñez L, Vidal X (eds). Epidemiology of aplastic anemia: a prospective multicenter study. Haematologica, 2008; 93(4).
- Olson T.S. Aplastic anemia: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate version Jul 18, 2019.
- Young N. S. Aplastic Anemia. N Engl J Med, 2018, 379;17.



ŞEKİL 4. Osmotik fragilite testi. Sferositler hipotonik solüsyonlara daha dayanıksızdır ve osmotik fragilite eğrisi HS da sağa kayar. Bu durum inkübasyon sonrası daha aşıkardır. Splenektomi öncesi eritrositlerin küçük bir yüzdesi daha frajildir ve osmotik olarak aktif kuyruk olarak adlandırılır.

lebilir. Şekil 2’de HS olgularında görülen osmotik fragilite eğrilerine ait örnekler gösterilmiştir.

Osmotik fragilite testi HS tanısında çok önemlidir ama spesifik değildir. Sferositoza yol açan bütün nedenler osmotik fragilitede artışa yol açar.

Osmotik gradyant ektasitometri testi, osmotik fragilite testinden daha duyarlı ve özgül bir test olarak geliştirilmiştir ancak yurtdışındaki bazı araştırma merkezleri dışında yaygın olarak kullanılmamaktadır.

HS tanısı konulduktan sonra hastalığa neden olan spesifik iskelet protein kusuru ve buna yol açan genetik kusurların ortaya konulabilmesi mümkündür. Eritrositlerin uygun şekilde hemolize edilmesi sonrası elde edilen hücre iskeletinin poliakrilamid jel elektroforezi üzerinde yürütülmesiyle proteinler büyüklüklerine göre ayırdedilebilmekte ve ardından radyoimmünoassay yöntemlerle proteinlerin miktarları belirlenebilmektedir (Şekil 4).

Tedavi. Dalak hem bu hastalardaki etyolojiye neden olan membran kaybindan hem de sferositlerin ortamdaki uzaklaştırılmasından sorumlu olduğu için splenektomi ile dalağın uzaklaştırılması tedavide son derece etkili bir yöntemdir. Geçmişte transfüzyon ihtiyacını ortadan kaldırması, aplastik krizleri engellemesi, safra taşı ve komplikasyonlarını önlemesi nedeniyle tanı konulan bütün hastalarda aneminin derecesine bakılmaksızın splenektomi sık olarak uygulanmakta iken günümüzde tanısı erişkin çağda koyulan hastalarda transfüzyon ihtiyacına neden olacak şekilde semptomatik anemisi olanlara splenektomi önerilmekte ve küratif kabul edilmektedir. Splenektomi planlanan hastalarda dikkat edilmesi gereken en önemli konu splenektomi sonrası gelişebilecek ve fatal seyredebilen kapsüllü bakteri enfeksiyonlarının önlenmesi amacıyla operasyondan en az iki hafta önce pnömokok, *Hemophilus influenza* ve meningokok aşılarının yapılmasıdır. Çocukluk yaş grubunda tanı konulan olgularda splenektomi özellikle büyüme gelişme geriliği gibi anemiye bağlı ciddi komplikasyonlar gelişen hastalarda planlanmalı ve splenektomi sonrası gelişecek sepsislerin engellenebilmesi amacıyla 3 yaşından önce yapılmamalı ve mümkünse 7-9 yaşından sonraya ertelenmelidir. Splenektomi

yapılamayan olgularda semptomatik tedavi, gerekirse transfüzyon desteği ve diğer tüm kronik hemolitik anemili hastalarda olduğu gibi artmış folik asit ihtiyacının karşılanması tedavideki ana unsurlardır.

Hereditör Eliptositoz

Hereditör eliptositoz (HE) çeşitli varyantlarıyla birlikte HS dan daha heterojen bir hastalık grubudur ve klinik olarak 4 alt grupta incelenir. En sık görülen formu “common” HE dur ve çevre kanı yaymalarında eliptoid eritrositlerle karakterizedir. Olguların %60 ile %80’inde alfa-spektrin, %20 ile %40’ında ise protein 4.1 kusuru saptanmaktadır.

HE olguları tüm varyantları birlikte değerlendirildiğinde ABD kaynaklarına göre 2000 ile 4000’de bir sıklıkta olduğu tahmin edilmektedir. Ancak hastalığın genellikle asemptomatik olması ve klinik çeşitliliği nedeniyle asıl görülme sıklığının ne olduğu bilinmemektedir. Malaria infestasyonundan koruyucu özelliği nedeniyle sıtmanın endemik olduğu bölgelerde daha sık olarak görülür.

Patogenez. Hereditör eliptositoz hücre iskeletinin horizontal dayanıklılığında bozulmaya bağlı gelişir. En sık rastlanılan kusurlar spektrinle ilgili olanlardır. Spektrin tetramerlerinin oluşumundaki bozukluk hücre iskeletinin daha yumuşak bir hal almasına ve kolayca deforme olmasına yol açar. Eritrositler kılcal damarlardan geçerken ezilip elips şeklini alırlar ve sonunda eski hallerine dönemeyip bu şekilde kalırlar.

Klinik: Özellikleri Genel olarak HE ve varyantlarının tanısı için çevre kanı yaymalarında %15’in üzerinde eliptosit görülmesi gereklidir. Sık görülen şekli olan heterozigot HE olgularının çoğu olgu asemptomatiktir ve pratikte başka nedenlerle çevre kanı yaymaları incelenen hastalarda rastlantı eseri eliptositlerin görülmesiyle tanınır. Böyle olgularda anemi veya hemoliz bulguları görülmez.

Laboratuvar Bulguları: HE ve varyantlarının tanısı için en önemli test çevre kanı incelemesidir. Eritrositlerin en az %15’inin oval veya elips şeklinde olması tanı için gereklidir. Sadece eliptositozun olduğu olgular sık görülen heterozigot HE

Yapısal hemoglobinopatiler: Globin zincirlerindeki amino asit dizilim değişiklikleri sonucu anormal Hb sentezlenmekte ve bu Hb ile ilgili klinik bulgular gözlenmektedir.

Talasemi sendromları: Globin zincir sentezinde azalma ve bunun sonucunda oluşan α / β globin zincir dengesizliği ile karakterizedirler.

Talasemik Hb varyantları: Talasemideki defektif globin sentezi bulguları ve yapısal hemoglobinopati bulgularının her ikisi bir aradadır.

Hereditær persistan HbF sentezi (HPHF): Perinatal devrede de HbF sentezinin fazla miktarda sentezi ile karakterizedir.

Edinsel hemoglobinopatiler: Genetik bozukluk olmaksızın diğer hastalıklara ikincil olarak Hb'nin yapısal veya sentezinde meydana gelen bozukluklardır (Tablo 3).

Şimdiye kadar 1300'den fazla yapısal hemoglobinopati ve 400 kadar talasemi mutasyonu bildirilmiştir.

Talasemiler

Hemoglobin molekülünü oluşturan globin zincirlerinden birinin veya daha fazlasının yapılamaması veya az miktarda yapılması ile karakterize olan ve otozomal resesif geçiş gösteren hereditær anemilere **talasemi** adı verilmektedir. Normal erişkinin hemoglobininin %96 kadarının **HbA** ($\alpha_2 \beta_2$) olması nedeniyle klinik olarak önemi olan talasemiler α (alfa) ve β (beta) globin zinciri sentezlenmesi ile ilgili talasemilerdir. HbA2 ve HbF, erişkinde total hemoglobinin çok az bir kısmını oluşturduğu için bu Hb'lerin yapısına giren δ (delta) ve γ (gama) zincirlerin yapım

TABLO 3. Hemoglobinopatilerin Sınıflaması

Yapısal hemoglobinopatiler
Anormal Hb polimerizasyonu (HbS)
Oksijen afinitesinde değişiklikler
Artmış afinite-polisitemi
Azalmış afinite-siyanoz Unstabil Hb'ler
Hemoglobin M-methemoglobinemi
Talasemi sendromları
α talasemiler
β talasemiler
$\delta\beta$, $\gamma\delta\beta$
Talasemik Hb varyantları
HbE
Hb Constant Spring
Hb Lepore
Hereditær persistan HbF sentezi (HPFH)
Edinsel hemoglobinopatiler
Methemoglobinemi
Sulfihemoglobinemi
Karboksihemoglobinemi
HbH (Eritrolösemi)
Kemik iliği displazileri

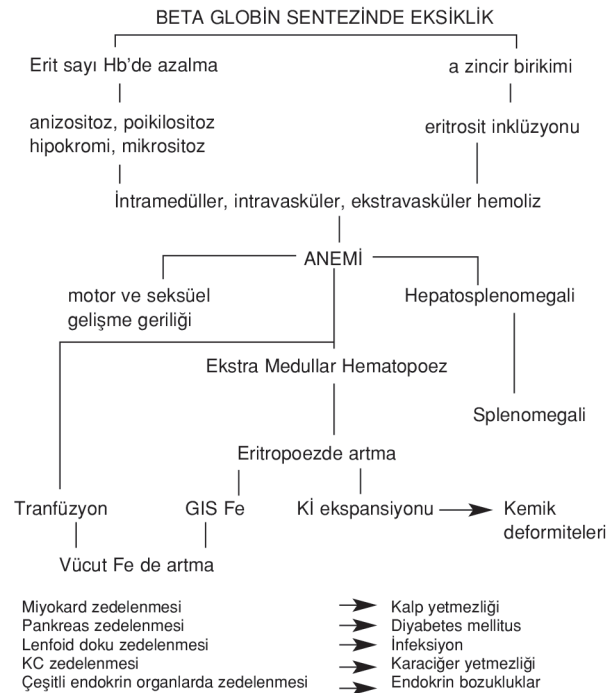
yokluğu veya azlığı sonucu oluşan δ ve γ talasemiler genellikle belirti vermezler.

Patogenez. Beta talasemilerde; beta globin zincirinin yapılamaması sonucu alfa globin zincirinde relatif bir artış görülür. Bunun nedeni, alfa globin zincirlerinin normal olarak sentez edilmeye devam etmesidir. Normal seviyede sentezlenen alfa zincirleri normoblastlarda birikir. Fonksiyonel Hb'nin yapımında azalma sonucu hemoglobin seviyesi düşer ve tüm talasemiler için karakteristik olan hipokromi ve mikrositoz oluşur. Eritrositin hücre zarına yapışan inklüzyon cisimleri hücrede zedelenmeye yol açarlar. Bu hücrelerin dalaktan geçerken bu kısımlarının alınmasına bağlı olarak değişik şekilli eritrositler ortaya çıkar. Şekil bozukluğu olan hücrelerin büyümüş dalak tarafından erkenden parçalanmaları nedeniyle, yaşam süreleri normal eritrositlere göre daha kısadır, bunun sonucu hemolitik anemi oluşur. Inklüzyon içeren normoblastların normal gelişim devrelerine girmeden kemik iliğinde erkenden harabiyete uğramaları sonucunda inefektif bir eritropoez oluşur. Bu durum eritroid aktiviteyi daha da artırır. Kemik iliğindeki aşırı eritroid aktiviteye bağlı olarak kemik iliği genişler ve fetal hayatta kemik iliği yapım yerleri olan karaciğer ve dalakta da kemik iliği yapımı devam eder. Dalak büyümesinin nedeni artmış eritrosit yıkımı ve myeloid metaplazidir. Myeloid metaplazi sonucu yalnız dalak değil karaciğerde de büyüme olur.

Özetle β talasemili hastalardaki aneminin meydana gelmesinin nedenleri:

1. Alfa inklüzyonları içeren eritrositlerin hemolizi ve dalak tarafından erken parçalanmaları.
2. Hemoglobin sentezindeki azalma.
3. İneffektif eritropoezdir.

Hb sentezindeki azalma sonucu eritrositlerde hipokromi ve mikrositoz, hemolitik anemi nedeni ile polikromazi, inefektif eritropoez nedeni ile periferik yaymada normoblastlar görülür.



ŞEKİL 1. β -talasemi majörde patogenez.

TABLO 1. Sıklıkla Nötropeni Yapan İlaçlar

Sıklıkla Nötropeni ile ilişkilendirilen ilaçlar		
Anti-inflamatuvar ajanlar Aminopirin Diklofenak Diflunisal Dipiron Ibuprofen Altın tuzları Penisilamin Fenilbutazon Sulfasalazin	Anti-Mikrobik Ajanlar Ampisilin Seftazim Sefuroksim Fusidik Asit İmipenem-Silastatin Nafsilin Oksalin Tikarsilin Kloranfenikol	Sulfonaminler Dapson Terbinafin Vankomisin Flusitozin Amodiakinin
Kardiyovasküler Ajanlar Klopidogrel Disopiramid Metildopa Prokainamid Kinidin Ramipril Sipronolakton Kaptopril Tiklopidin	Antitiroid Ajanlar Propiltiourasil Karbimazol Metimazol Hipoglisemik Ajanlar Klopropamid Tolbutamid Gliburid	
Antikonvülzan Ajanlar Fenitoin Karbamazepin	Diğer Ajanlar Amigdalın Mebihidrolin Kalsiyum Dobesilat Famotidin Simetidin İnfliksimab Metokloropramid Rituximab Ranitidin	
Psikotropik Ajanlar Klorpramazin Klozapin Fluoksetin Mianserin		

faydalı olabilir, ancak bu durumda kullanımları randomize çalışmalarında kanıtlanmamıştır.

İnfeksiyöz Etkenlerle İlişkili Nötropeni

Lökositöz çoğu bakteriyel enfeksiyona beklenen cevaptır, ancak lökopeni bazı organizmalar tarafından meydana gelen enfeksiyonun karakteristiğidir. Viral enfeksiyonlar sıklıkla geçici hafif lökopeniye neden olur; bu nedenle, ateş ve yeni tanınan orta dereceli lökopeni varlığında viral enfeksiyonları düşünmek gerekir. Nötropenin sık veya hatta karakteristik olduğu bakteriyel olmayan enfeksiyonlar arasında HIV, EBV, sitomegalovirüs (CMV), hepatit A ve B, kızamık, kızamıkçık, varisella, rickettsia ve anaplasmosis (ehrlichiosis) bulunur. Karakteristik lökopeni ile birlikte bakteriyel enfeksiyonlar arasında tifo ateşi ve bruselloz vardır. Bunların yanında granülomatöz enfeksiyonlar (tüberküloz, histoplazmoz), özellikle kemik iliği doğrudan dahil olduğunda, genellikle nötropeniye neden olur. Rickettsia ve Bartonella gibi diğer ajanlar endotel hücrelerini enfekte edebilir. Bu ajanlar lökopeni, nötropeni, trombositopeni ve genel bir vaskülitik sürecin bir parçası olarak anemiye neden olabilir. Endotelial hücrelere artan nötrofil adezyonu, deng, kızamık ve diğer viral enfeksiyonlarda ortaya çıkabilir. Kemik iliği rezervinin zayıf olduğu hastalarda (örneğin, önceki kemoterapi, yetersiz beslenme, miyelodisplazi) akut enfeksiyon nötrofil sayısını yükseltmek yerine çoğunlukla azaltır. Derin nötropeni, ciddi sepsisin bilinen bir sonucudur ve kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir.

Hipersplenizm

Splenomegali, dolaşan beyaz kürelerin, eritrositlerin, trombositlerin veya bunların herhangi bir kombinasyonunun sekestrasyonuna ve dolaşımdan azalmasına yol açabilir. Sitopeni derecesi, splenomegali derecesi ile bir orantılıdır. Diğer hücre serilerinin tükenmesi ve splenomegali derecesi ile orantılı olmayan önemli nötropeni, otoimmün bir bileşen (hepatit C veya otoimmün hepatit ile görülebilen) veya ilaç etkisi (örn., İnterferon) ile karşımıza çıkabilir.

Kemoterapi İlişkili Nötropeni

Çoğu kemoterapi ajanının doz sınırlayıcı toksisitesi nötropenidir. Bu, hastaneye yatış, morbidite ve antibiyotik maliyetlerinde artma; yaşam kalitesi, doz ve etkinlikte azalma ile sonuçlanabilir. Febril nötropeni ateşle ($38,3^{\circ}\text{C}$ 'nin üzerinde veya sürekli olarak 38°C derecenin üzerinde) birlikte mutlak nötrofil sayısının 500 mm^3 ' daha az olması olarak tanımlanır. Temel olarak bu hastalar yüksek sepsis riski altında olup; yerel ve genel kılavuzlara göre geniş spektrumlu antibiyotiklerin başlanması gerekmektedir. Geleneksel aerobik gram negatif basiller (özellikle Pseudomonas) kapsanmalı, ancak majör patojenler olarak ortaya çıkan gram pozitif organizmalar için dikkatli olunmalıdır. Uzun süreli veya tekrarlanan nötropeni ataklarında ise invaziv mantarlar, özellikle Aspergillus, Candida, Mucor ve Fusarium spp. akılda tutulmalıdır. G-CSF, febril nötropenin morbidite ve mortalitesini azaltmak için primer veya sekonder profilakside yaygın olarak kullanılmaktadır. Febril nötropeni gelişme

TABLO 3. Çocukluk ve Erişkin NHL'da Klinikopatolojik Farklılıklar

	Çocuk	Erişkin
İnsidens Median yaş Prezentasyon Histolojik tanı İmmunfenotip Paraprotein Klinik seyir Kürabilite	Nadir 0-15 Ekstranodal>nodal B: küçük, çentiksiz (Burkitt)	Sık 55-70 Nodal > ekstranodal Küçük lenfositik, küçük çentikli (Foliküler merkez h.li), DBBHL
	T hücreli: lenfoblastik Anaplastik Ki-1+	T hücreli: periferik T
İmmunfenotip Paraprotein Klinik seyir Kürabilite	%50-70 B hücreli Yok Agresif %70-90	%70-90 B hücreli Nadir (<%5) Değişken, genellikle indolen <%30 (DBBHL %50)

TABLO 4. Malign Lenfoma Gelişme Riskini Arttıran Nedenler

Herediter İmmun Yetersizlikler Klinefelter sendromu Chediak-Higashi sendromu Ataxia telangiectasi sendromu Wiscott-Aldrich sendromu	Otoimmün hastalıklar Sjögren sendromu Celiac sprue RA ve SLE Kimyasal ajanlar veya ilaçlar Phenitoin Digoxin, fenoksiherbisid Kemoterapi veya
Kazanılmış İmmun Yetersizlikler İatrojenik immunsupresyon HIV enfeksiyonu Radyoterapi öyküsü	

TABLO 5. Lenfoid Malignite Gelişimine Neden Olan Enfeksiyöz Ajanlar

İnfeksiyöz Ajan	Lenfoid Malignite
EBV	Burkitt lenfoma Post organ transplant lenfoma Primer beyin DBBHL Hodgkin hastalığı Ekstranodal NK/T lenfoma, nasal tip
HTLV-1	Erişkinin T hücreli lösemi lenfoması
HIV	DBBHL Burkitt lenfoma
Hepatit C virusu (HCV) Helikobakter pylori Human herpesvirus 8	Lenfoplazmatik lenfoma Gastrik malt lenfoma Primer effüzyon lenfoma Multisentrik Castlemann hastalığı

TABLO 6. Türkiyede Lenfoma Altgrupları Dağılımı

Lenfoma Tipi	(%)
Küçük lenfositik neoplasmlar	10.4
MALT lenfoma	2.9
Foliküler lenfoma	5.6
Mantle hücreli lenfoma	3.2
Diffüz büyük B hücreli lenfoma	30.1
Plasma hücreli neoplasmlar	3
Burkitt lenfoma	3.1
T-Lenfoblastik lenfoma	2.3
Mycosis fungoides	1.2
Anaplastik büyük hücreli lenfoma	2.9
Hodgkin lenfoma	20.9
Ş. Ruacan, Hacettepe Tıp Fakültesi, 5 Merkez 3704 olgu dağılımı.	

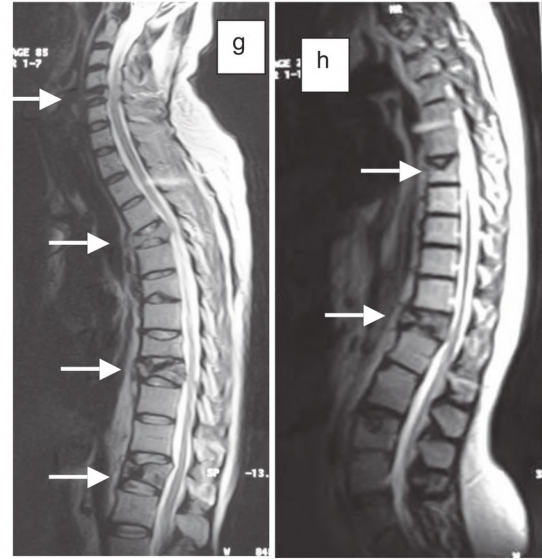
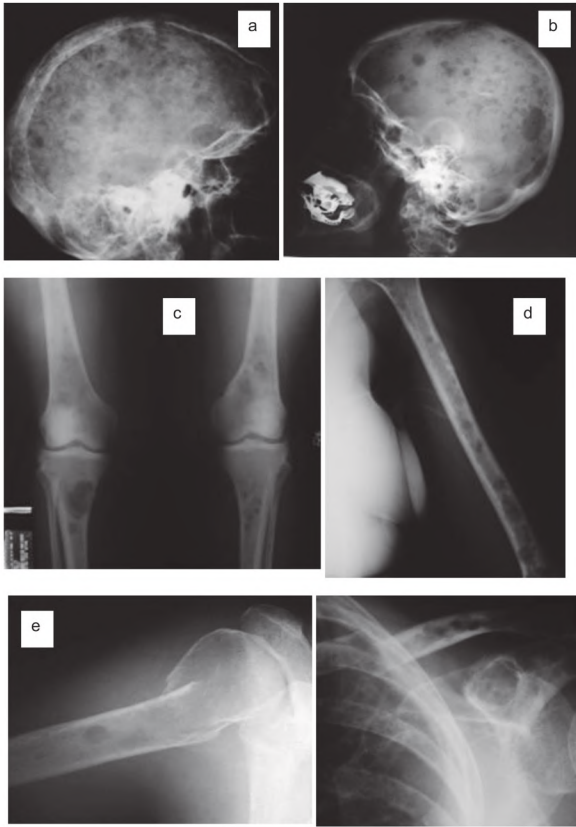
trüksiyonu, östaki borusu blokajı ile karşımıza çıkar. Gastrointestinal semptomlar spesifik olmayıp belli belirsiz bir abdominal ağrı en sık rastlanandır. Gastrointestinal kanama genel olarak mide veya kolon kaynaklı olup gastrointestinal lenfomalı olguların %30'undan azında görülür. Obstrüksiyon veya perforasyon özellikle Burkitt veya intestinal T hücreli lenfoma gibi agresif lenfoma seyrinde karşımıza çıkar. Mantle hücreli lenfomalı hastaların %20-30'u gastrointestinal semptomlar ile prezante olur ve kolonoskopide multipl polipozis görülebilir.

Nazal tutulumda epistaksis, nasal obstrüksiyon, facial ödem dikkati çekebilir.

Deri, NHL'nın en sık tuttuğu bölgelerden biri olup daha çok mikozis fungoides ve Sezary sendromu ile birliktedir. Mikozis fungoides sınırlı evrelerde uzun bir süre sadece deriyi tutarken, deri lenfomalarının sadece %20'sini oluşturan B hücreli lenfomalar ise deriye sınırlı kalmaz; saçlı deri, boyun ve gövdede nodüller şeklinde prezante olur ve çoğu kez sistemik bir hastalığın bulgusu olarak karşımıza çıkar. Derinin primer B hücreli lenfomaları arasında marjinal zon, primer kutanöz foliküler lenfoma, primer kutanöz büyük B hücreli lenfoma sayılabilir. Cilde özgün tutulumu olan T hücreli lenfomalar arasında anaplastik büyük hücreli (primer deri tipi veya sistemik tutulumun bir parçası olarak) ve subkutan pannikülit benzeri periferik T hücreli lenfoma hatırlanmalıdır.

Non-Hodgkin lenfomada hepatosplenomegali ileri evre indolen lenfomalarda sıklıkla görülür (küçük lenfositik, foliküler, splenik marjinal zon). Hepatosplenomegali nadir bir lenfoma tipi olan hepatosplenik gamma/delta lenfomada izole tutulum şeklinde karşımıza çıkabilir. Obstruktif sarılık, NHL'da periportal lenfadenopati sonucu veya safra yolları veya pankreasın primer lenfoması ile birlikte olabilir. İzole karaciğer lenfoması çok nadirdir.

Beyin lenfoması, baş ağrısı, konfüzyon, letarji, hemiparezi, kafa çifti paralizileri ve nadiren multifokal lökoensefalopati ile prezante olabilir. Frontal lob, korpus kallosum, periventriküler alanı tutmaya yatkınlık nedeni ile şahsiyet değişikliği ve algılama bozuklukları primer santral sinir sistemi (SSS) lenfomasında sık görülen prezentasyon bulgularıdır. Manyetik rezonans görüntüleme (MR)'de tek bir lezyon primer beyin lenfomasını düşündürürken hastaların 1/3'ünde multifokal lezyon görülür



ŞEKİL 3. a-d) Kranium ve uzun kemik grafilerinde litik lezyonlar, e,f) Humerus ve klavikulada patolojik fraktür ve litik lezyonlar, g,h) Vertebralarda yükseklik kaybı, fraktür ve çökme. Kaynak: Rıdvan Ali. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

seyrinde yumuşak doku veya kemikte lokalize plazmasitom karşımıza çıkabilir. Herhangi bir kitlenin histopatolojik olarak plazmasitom olarak tanı alması durumunda MM tanı kriterleri ve yaygın hastalık araştırılmalıdır.

Prognostik Faktörler ve Evreleme Sistemleri

MM'lu olgularda ortalama yaşam süresi 5-7 yıl olmakla birlikte, yaşam süresi hastanın komorbiditelerine, tümör kitlesine (evre), biyolojisine (sitogenetik anomaliler) ve tedaviye cevap özelliğine göre değişiklik göstermektedir. Bu durum karşısında prognostik ve evreleme sistemlerine ihtiyaç vardır. Tümör kitlesi miktarını "Durie-Salmon" (Tablo 3) ve "Uluslararası Evreleme Sistemi" (Tablo 4) gösterirken, zaman süresinde evreleme sistemlerinin yetersiz kaldığı belirlenmiş ve sitogenetik anomalilerin (Tablo 5) de dâhil edilmesi ile "Revize Edilmiş Uluslararası Evreleme Sistemi" (Tablo 6) oluşturulmuştur.

MM'da en sık kullanılan evreleme sistemi, 1975 yılında ortaya konmuş olan Durie-Salmon evreleme sistemi olmuştur (Tablo 4). Bu evreleme sistemi hemoglobin, kalsiyum, M pro-

tein miktarı ve iskelet sistemi tutulum derecesi dikkate alınarak yapılmıştır. Durie-Salmon evreleme sistemine göre olgular 3 evreye ve her evre de kreatinin düzeyi miktarına göre de A ve B olmak üzere ayrılmıştır.

MM biyolojisinin daha iyi anlaşılmasına başlanması ile birlikte birçok prognostik özellik olabilecek parametreler (örneğin; β_2 -mikroglobülin, hücrelerin sitolojik atipi dereceleri, immatür plazma hücreleri ve plazmablastik morfoloji, IL-6 düzeyi, solubl IL-6 reseptörü, plazma hücrelerinin yüksek *labeling* indeksi, serum LDH düzeyi, timidin kinaz düzeyi, angiyoenez belirteçleri) saptanmaya başlanmıştır. Ancak çok sayıda prognostik parametre ile evreleme sistemi yapabilmek ve prognoz tayin edebilmek pratik değildir. β_2 -mikroglobülin 1980'li yılların başından itibaren MM'lu hastalarda dikkat çekmeye başlamış ve tek başına da sağ kalımı öngörmede güçlü bir belirteç olduğu tespit edilmiştir. Son yıllarda basit ve uygulanabilir bir evreleme sisteminden yola çıkılarak 2 yeni evreleme sistemi ortaya konmuştur. Bunlardan ilki 2003 yılında yayınlanan ve *Southwest Oncology (SWOG)* Grubu'nun deneyimlerini yansıtan evreleme

TABLO 3. MGUS, SMM ve Aktif Multipl Miyelom Tanı Kriterleri

	MGUS	Sessiz Multipl Miyelom	Aktif Multipl Miyelom
Serum M-Protein	< 3 g/dL	≥ 3 g/dL	—
Plazma Hücresi	< %10	%10 – 60	>%10 veya biyopsi ile tespit edilmiş plazmasitom
Organ Hasarı Bulguları	Yok	Yok	Mevcut

TABLO 6. Uzamış Protrombin Zamanı ve/veya Uzamış Aktive Tromboplastin Zamanı Nedenleri

PZ	aPTZ	Testlerde Değişikliği Yaratın Sebepler
Uzamış	Normal	Kalitsal Faktör VII eksikliği Edinsel Edinsel faktör VII eksikliği Vitamin K eksikliği Karaciğer parankim hastalıkları Warfarin alımı Faktör VII inhibitörü
Normal	Uzamış	Kalitsal Faktör VIII, IX veya XI eksikliği Faktör XII, prekallikrein veya YMA kininojen eksikliği von Willebrand hastalığı Edinsel Heparin alımı Faktör VIII, IX, XI veya XII inhibitörleri Edinsel von Willebrand hastalığı Lupus antikoagülanı varlığı
Uzamış	Uzamış	Kalitsal Protrombin, fibrinojen, Faktör V veya Faktör X eksikliği İntrinsik ve ekstrensik faktörlerde birlikte eksiklik Edinsel Karaciğer hastalıkları Yaygın damar içi pıhtılaşma Yüksek doz heparin Yüksek doz kumadin Argatroban ve kumadinin birlikte kullanımı Protrombin, fibrinojen, Faktör V veya Faktör X inhibitörleri

tekrarlayan düşüklükler veya kanamalar görülebilir. FV Leiden, obesite ve artmış D-dimer düzeyi, tromboza ilişkili risk faktörleri olanlarda artmış tromboza eğilimi gösterebilir.

Karışım Testi: Pıhtılaşma testlerinde uzama saptandığında pıhtılaşma faktörlerinin eksikliği ile faktörlere karşı oluşmuş inhibitörlerin ayırımında kullanılan bir yöntemdir. Hasta plazması ile normal plazma havuzundan alınan plazmanın 1:1 oranında karıştırılması ile testlerin tekrarlanmasıdır.

Pıhtılaşma testleri 1:1 karıştırma sonrası normale dönerse faktör eksikliği düşünülür. Pıhtılaşma faktörlerine karşı oluşmuş antikor olan plazmalarda karışım testi sonrası testler düzelmez. Bunlarda inhibitör varlığı düşünülür. Bazı inhibitörlerde 1:1 karışımdan hemen sonra test normale dönebilir. Fakat 37°C'de 2 saat karışım inkübe edilip test tekrar edilirse pıhtılaşma zamanı tekrar uzayabilir. Bu gecikmiş reaktivite FVIII inhibitörleri için karakteristiktir. Uzamış pıhtılaşma testleri karışım testi sonrası düzelen hastalarda özel faktör testleri kullanılır. Eğer test sonucu karışım ile düzelmez ise; akla antifosfolipid antikorları (kanama yerine tromboza eğilim vardır), FVIII, FIX ve FX'a karşı oluşmuş inhibitörle, plazmada heparin varlığı, fibrin veya fibrinojen yıkım ürünleri gibi trombin inhibitörleri, diğer faktörlere karşı inhibitörler gelmelidir.

Antifosfolipid antikorlar: Bilinen romatolojik hastalığı olan veya olmayan kanama bulgusu olmayan hastalarda özellikle aPTZ'de olmak üzere pıhtılaşma testlerinde uzama görülmesi ve karışım testi ile de düzelmemesi ile antifosfolipid antikor varlığında lupus antikoagulan fenomeni düşünülür. Lupus antikoagulan fenomeninin varlığı pıhtılaşma testine fosfolipid eklenmesi sonucu testin düzelmesi ile doğrulanır.

Kalitsal Pıhtılaşma Bozuklukları

Bilinen pıhtılaşma faktörleri içinden klinik olarak on tanesi ile ilişkili eksiklikler gösterilmiştir. FXII hariç diğer faktörlerin eksiklikleri genellikle benzer klinik bulgular oluşturmurlar. Klinik bulguların şiddeti eksikliğin derecesi ile paralel seyredir. Faktör eksikliklerinde, ana sorun ya pıhtılaşma faktörünün yapım eksikliğidir, ya da yapısının bozuk olmasıdır. Bunlardan FVIII eksikliği (Hemofili A), FIX eksikliği (Hemofili B) ve von Willebrand hastalığı (vWH) daha sık görülürken diğer faktör eksiklikleri oldukça nadirdir. FXI, FVII, FX, FV, protrombin, fibrinojen ve FXIII eksiklikleri de faktör düzeyindeki azalmaya göre benzer klinik bulgular verirler. Bu sayılan faktör eksiklikleri beş yüz bin-iki milyonda bir görülen nadir eksiklikler olarak kabul görürler

Tüm faktör eksikliklerinin genetik geçişi aynı değildir. FVI-II ve FIX eksiklikleri X'e bağlı resesif geçiş gösterirken, klasik vWH otozomal dominant, nadir görülen ağır tipte vWH ise otozomal resesif geçişlidir. Diğer faktör eksikliklerinde ise genetik geçiş genellikle otozomal resesiftir; bu nedenle homozigot ya da çift heterozigot hastalarda klinik bulgular ortaya çıkar.

Heterozigot taşıyıcılarda plazma faktör düzeyi azalmış olmasına karşın klinikte kanama görülmez. Kalitsal faktör eksikliklerinin edinsel faktör eksikliklerinden belirgin farklılıkları vardır (Tablo 7). Kalitsal eksikliklerde genellikle bir faktör eksikken (Hemofili A'da sadece FVIII eksik), edinsel eksikliklerde ise (karaciğer parankim hastalığı gibi) birden fazla faktör eksikliği vardır. Yerine koyma tedavileri kalıtsallarda daha başarılı olurken, edinseller de yandaş bulgular nedeni ile pek başarılı olamamaktadır.

amacıyla, “kombinasyon halinde” kullanılmaları ve sinerjistik etki sağlanması önemlidir, bu yolla dirençli klonların gelişmesi azaltılmaya veya geciktirilmeye çalışılmaktadır. Ancak en nihayetinde kanser hücrelerinin daha önce etki sağlanmış olan kombinasyon kemoterapi rejimlerine de (tümör kan akımı tedariğinde azalma ve bu yolla ilaç penetrasyonunda azalma, ilacın indüklediği mutasyonlar, enzim ve hedef değişiklikleri, ilaca dirençli tümör hücrelerinin “survival seleksiyonu” gibi yollarla) direnç geliştirdiği unutulmamalıdır.

Anti-kanser İlaçlara Direnç: Kemoterapinin klinik etkinliğini belirleyen en önemli faktör, baştan var olan (kalıtsal polimorfizmler gibi) “de novo” veya sonradan gelişen hücrel “edinsel” ilaç direnç mekanizmalarıdır. Kanser hücresi kinetiklerinin ortaya konulması için yapılan araştırmaların sonucunda, “kansere kök hücresi” teorisi ortaya sunulmuştur. Bu teoriye göre kanserler, normal yetişkin dokulara benzer şekilde, heterojen bir hücre popülasyonundan (kök-hücreler, geçici çoğalan-amplifikatör-hücreler ve son olarak farklılaşmış olgun hücreler) oluşur. Bu hücreler, bir tümörde hücrel hiyerarşi oluşturur ve kanser kök hücresinin yalnızca küçük bir kısmı, tümör oluşumu ve büyümesinden sorumludur. Bu geçici amplifikatör hücrelerin çoğu ve tümör hücrelerinin büyük kısmı, mevcut kemoterapötik rejimlere duyarlı kısmı temsil etmektedir. Tümör büyümesi devam ettikçe ve ilave genetik değişiklikler sürece eklendikçe, moleküler ve morfolojik birbirinden farklı, heterojen bir tümör hücre topluluğu oluşmaktadır. Bu çeşitlilik, hem tümörün alt kümelerinde özgün sürücü-mutasyonların gelişmesi, hem de tek bir tümör bölgesindeki alt popülasyonlarda ve farklı metastatik bölgelerde ilaç direnciyle sonuçlanan, değişik mutasyonlardan oluşmaktadır. Bu hücreler, ilaç tedavisine duyarlılık ve direnç açısından farklı davranış göstermekte ve sonuç olarak tedavi başarısının azalmasına yol açmakta ve kanser tedavi başarısının artırılabilmesi için, çok disiplinli bakış ve tedavi yaklaşımlarını zorunlu kılmaktadır.

Pek çok direnç mekanizması tanımlanmış olmasına rağmen, hücre siklusu ve apoptozisi kontrol eden moleküler yapılarıdaki bozulmuş aktivasyonun, ilaç direncine yol açtığı bilinmektedir. DNA tamir işlemlerinin artması ve apoptozis mekanizmalarının bozulması önemlidir (Tablo 2).

TABLO 2. Kemoterapötik İlaçlara Karşı Bazı Direnç Mekanizmaları

İlacın hücre dışına atılması (membran transporter sistemleri, P-glikoprotein/MDR-1, MRP-1, MRP 7, ABCG2)
Reseptör ve taşıyıcıların kaybı (insan folat taşıyıcı gen mutasyonu)
Hücre içinde ilaç birikiminin azaltılması (onkozomlar, membran lipidlerinde değişiklik)
İlaç metabolizmasında değişiklik (sitokrom p450 sistemi, glutatyon-S-transferaz, gridin difosfo-glukuronozil transferaz)
İlacın biyoaktivasyonunda azalma (aktif metabolite dönüştüren enzimin inhibe edilmesi)
Hücrel hedeflerde değişiklikler (topoizomeras 2 ve mikrotübül inhibitörlerine gelişen dirençten sorumlu)
İlaç hasarının rejenerasyonunda artış/tolerans
DNA onarım mekanizmasında bozukluk (platin direnci)
Gen amplifikasyonları, mikroRNA'lardaki ekspresyon değişiklikleri ve apoptozu durduran mekanizmalar

Kanserde Endokrin Tedavi

Hormonal ajanlar, meme, prostat veya endometriyal kansinomlar gibi hormon yoluyla aktive olan ve bu hormonların susturulması ile yanıt alınabilen kanserleri tedavi etmek ve de meme kanserinin önlenmesi için yaygın olarak kullanılır. Meme kanseri için östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) durumu, tedavi için prediktiftir; yani ER ekspresyonunun derecesi, endokrin tedavisine yanıt ile doğru orantılıdır. Tüm meme kanserlerinin %55'i ER+ / PR+, %16'sı ER+/ PR- ve %4'ü ER- / PR+ 'tır. Hormon reseptörü pozitif meme kanseri için tüm nüfusun yarısı, tanıdan sonraki ilk 5 yıl içinde meydana gelir. Ancak optimal tedaviye rağmen bu hastalarda geç uzak nüfusun (tanıdan sonra 10 yıldan fazla) ortaya çıkabilir. Bu nedenle güncel tedavi yaklaşımlarında endokrin tedavinin daha uzun süreli tutulması söz konusudur. Yine endometrium kanseri için PR varlığı, hormonal tedavi prediksyonunda ER'den daha önemlidir. Prostat kanserinde androjenlerin kanser gelişimindeki rolünün 1941'de Dr. Charles Huggins tarafından gösterilmesinden sonra, androjen baskılama tedavileri gündeme gelmiş ve halen prostat kanseri tedavisinin temelini teşkil etmektedir.

Endokrin Tedavi Direnci: Meme kanserinde endokrin tedavi direncinden sorumlu mekanizmalar arasında ER geninde alterasyonlar (ESR1), aktive edici nokta mutasyonları, yaklaşık %10 oranında görülebilen ER kaybı, büyüme faktörü aşırı ekspresyonu ve uyarılmış bölünme ve büyüme sinyal yolları, artmış siklin D1 ve siklin bağımlı kinaz (CDK) 4 ve 6 aktivasyonu sonucu retinoblastom (Rb) protein kaybı sonucunda hücrenin kontrolsüz olarak bölünme döngüsüne girmesi sayılabilir. Bu direncin aşılması adına, CDK 4/6 inhibitörlerinin endokrin tedaviler ile birlikte klinik kullanıma girmesiyle, HR+ HER2- metastatik meme kanserinde çığır açılmış, hastaların yaşam sürelerinde iki kat artış sağlanabilmiştir. Yine amplifiye olan yolların hedefe yönelik ajanlarla inhibisyonu (örn PIK3, AKT yolak inhibitörü alpelisibin kullanımı) ve endokrin tedavi direncini kırmaya yönelik eşzamanlı kullanılabilen oral moleküller, klinik araştırma aşamasındadır.

Prostat kanserinde androjen deprivasyon tedavisi (ADT) altında dolaşımda tespit edilemeyen androjen düzeylerine rağmen, devam eden AR aktivasyonunun gösterilmiştir. Blokajına rağmen devam eden AR aktivasyonu, AR amplifikasyonu, aktive edici mutasyonlar sebebiyle söz konusu olmakta ve prostat kanserinde endokrin tedavi direncine sebep olmaktadır. Bu nedenle yeni anti-androjenler geliştirilmiştir. Ketokonazolden 20 kat daha potent olan selektif, geri dönüşümsüz bir CYP17 inhibitörü olan Abiraterone asetat (AA), hem kastrasyona dirençli, hem de kastrasyon naif prostat kanserinde genel sağkalımı tek başına ADT'ye kıyasla uzatmaktadır. Yine enzalutamid, anti-androjenlerden bicalutamid ve flutamidden birkaç kat daha fazla afinite göstererek AR'ne bağlanmakta ve nükleer translokasyonu inhibe etmektedir. Apalutamid ve darolutamid de, klinik etkinlikleri gösterilmiş yeni jenerasyon anti-androjenlerdir. Ancak bu ajanların kullanımı sayesinde elde edilen tedavi başarısına rağmen, AA ve enzalutamid altında direnç gelişebilmektedir. Bu direncin AR ilişkili (AR-V7 splice varyantı) ve AR ilişkisiz (hücre proliferasyon yollarının uyarılması, β -katenin/wnt yolağı aktivasyonu veya azalmış mRNA ekspresyonu ile primer direnç

TABLO 1. Dünya Sağlık Örgütüne göre Akciğer Kanseri Sınıflandırması

Tümör Tip	Alt Tip
Adenokarsinom	Lepidik Asiner Papiller Mikropapiller Solid İnvaziv müsinöz Diğer (Kolloid,fetal,enterik)
Skuamöz hücreli karsinom	Keratinize Non-keratinize Bazaloid
Sarkomatoid karsinom	Pleomorfik İğsi hücreli (Spindle-cell) karsinom Diğer (Karsinosarkom, Dev hücreli karsinom)
Nöroendokrin karsinom	Küçük hücreli karsinom Büyük hücreli nöroendokrin karsinom Karsinoid tümör (tipik/atipik)

Skuamöz Hücreli Karsinom: İkinci sıklıkta görülen KHK'dir. Sıklıkla sigara içenlerde görülür. Daha çok traheobronşial sistemin proksimal kesiminden gelişir. Tümörde santral nekroz sonrası kavitasyon görülmesi tipiktir. İmmünohistokimyasal incelemede sitokeratin 5/6 ve p63 pozitifliği saptanmaktadır.

Sarkomatoid Karsinom: Sarkomatoid karsinom, KHK'ların %1'inden azını oluşturmaktadır. Kötü prognozla ilişkilidir.

Nöroendokrin Tümörler: Büyük çoğunluğunu yüksek gradlı histoloji olan küçük hücreli karsinom oluşturur. Düşük gradlı karsinoid ve atipik karsinoidli hastaların düşük orandadır.

Küçük Hücreli Karsinom (KHAK)

Akciğer kanserlerinin %15'ini oluşturur. Sigara ile oldukça yakından ilişkilidir. Sigara içmeyenlerde oldukça nadirdir. P53 mutasyonu ve retinoblastom (RB-1) geni fonksiyon kaybı, neredeyse tüm KHAK'lerde saptanmaktadır (%75 ile %98 arasında). MYC amplifikasyonu ise KHAK'ların %20'sinde bildirilmiştir. İmmünohistokimyasal incelemelerde epitelyal kökeni nedeni ile, keratin ve epitelyal membran antijenleri immunreaktiftir. Ayrıca çoğunlukla TTF-1 pozitif ve bu özelliği ile diğer nöroendokrin tümörlerden ayrılır. Napsin negatif olması da adenokarsinomdan ayrılmasını sağlar. Sinaptozin ve kromogranin pozitifliği nöroendokrin kökenini yansıtır.

Klinik Semptomlar

Hastaların büyük bir çoğunluğu, kanserin biyolojik olarak agresif yapısından dolayı semptomlar başladığında ileri evrededir. Öksürük en sık görülen semptomdur. Hastaların %50-75'inde görülmektedir. İkinci en sık görülen semptom ise hemoptizidir ve %20-50 hastada görülür. Nefes darlığı ve göğüs ağrısı, hastaların %25-%40'ında gelişmektedir. Göğüs ağrısı genellikle genç hastalarda olur; mediasten, kosta veya plevra invazyonuna bağlı olarak künt, yer değiştirmeyen tarzıdır. Ayrıca plevra tutulumuna bağlı olarak, malign plevral efüzyon gelişebilir ve nefes darlığına neden olabilir. Tipik olarak eksudatif karakterde ol-

makla birlikte kanlı da olabilir. Süperior vena kavanın tümör basısına bağlı olarak obtruksiyonu sonucu gelişen "süperior vena kava sendromu" onkolojik acil durumdur. Boyun venlerinde dolgunluk, üst toraksta venöz belirginleşme ve pletorik yüz, klinik bulgularıdır. Küçük hücreli akciğer kanserinde daha sık görülmektedir. Pancoast sendromu (omuz ağrısı, horner sendromu ve el kaslarında atrofi) akciğer kanserinin superior sulcus bölgesini etkilemesine bağlı olarak gelişmektedir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (tipik olarak skuamöz hücreli karsinom) en sık görülmektedir. Uzak metastazlara bağlı klinik semptomlar da görülmektedir. Karaciğer metastazlarında sıklıkla asemptomatik enzim yüksekliği dikkati çeker, ama karaciğer metastazlı hastalarda iştahsızlık, bazı gıdalara (et, vb) karşı isteksizlik, ve kilo kaybı da vardır. Kemik metastazları kemik ağrıları, beyin metastazlarına bağlı olarak nörolojik semptomlar (nöbet ve hemiparezi) ile prezente olabilmektedir. KHAK'de tanı anında %20-30 hastada beyin metastazı vardır. Adenokarsinomda ise skuamöz hücreli karsinoma göre tanı anında daha sık beyin metastazı saptanmaktadır.

Akciğer kanserlerinde, paraneoplastik sendrom görülme olasılığında sıktır. Hiperkalsemi en sık görülen paraneoplastik sendromdur. Sıklıkla kemik metastazına bağlı olarak gelişir de, tümör hücreleri tarafından paratiroid hormone-related protein (PTHrP) veya kalsitonin salınımına bağlı olarak da görülmektedir. Bir çalışmada sıklığı %6 olarak bildirilmiştir. En sık skuamöz hücreli karsinom, ikinci sıklıkta adenokarsinom ve daha nadiren küçük hücreli karsinom sorumludur (sırasıyla %51, %22 ve %15). Uygunsuz ADH sendromuna bağlı olarak hiponatremi, KHAK hastaların %10'unda mevcuttur. Paraneoplastik nörolojik semptomlarda sıklıkla KHAK'a eşlik eder. En sık Lambert-Eaton myastenik sendromu (LEMS) görülmektedir. KHAK tanısı almış hastaların yaklaşık %3'ünde bulunur ve dikkatle sorgulandığında hastaların %80'inde LEMS'e bağlı nörolojik semptomların tanıdan aylarca önce var olduğu görülür. Ektopik ACTH salınımı, Cushing sendromuna neden olabilmektedir. Sıklıkla KHAK'da görülür ve kötü prognozla ilişkilidir.

Klinik Değerlendirme ve Tanı

Akciğer kanseri düşünülen her hastada, iyi bir anamnez alınmalı ve ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır. Hemogram (tam kan sayımı), karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, ve özellikle sodyum, potasyum, kalsiyum (birlikte albümin ve fosfor da istenmelidir) olmak üzere elektrolit değerleri incelenmelidir. Serum tümör belirteçlerinin (adenokanserlerde artabilen CEA, CA-19.9, CA 125, vb.) KHK'de klinik kullanımı net olmamakla birlikte, metastatik hastalıkta patolojik tanı konulduktan sonra yüksek bulunursa tedavinin başarısını izlemede kullanılabilir. Tanı aşamasında rutin istenmesi önerilmemektedir.

KHK tanısı olan her hastada, kontrastlı torakoabdominal bilgisayarlı tomografi (BT) önerilmektedir; özellikle karaciğer ve adrenal bezlerin metastaz açısından görülmesi ve kemik metastazlarının uygun teknikle (kemik sintigrafisi veya Floro deoksiglukoz ile çekilen pozitron emisyon tomografisi [FDG-PET]) değerlendirilmesi önemlidir. Evre 3 ve 4 hastalarda beyin metastazını değerlendirmek için kontrastlı kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çekilmelidir. Metastatik hastalık

TABLO 1. Metastatik Şeffaf Hücreli Böbrek Hücreli Tümör Hastalarında Birinci Basamak Tirozin Kinaz İnhibitörleri Klinik Çalışmaları

Yazar ve Yayınlanma Yılı	Tedavi ve Kontrol Grupları	Hasta Sayısı (n)	Objektif /Tam Yanıt Oranı (%)	Progresif Hastalık Oranı (%)	Ortanca PSK (ay)	Hazard Oranı (Güven Aralığı)	Ortanca GSK (ay)	Hazard Oranı (Güven Aralığı)
Motzer ve ark., 2007	Sunitinib	375	31/0	21	11	0,42 (0,32-0,54)	26,4	0,82*† (0,67-1,00)
	Interferon-alfa	375	6/0	45	5		21,8	
Sternberg ve ark., 2010	Pazopanib	290	30/<1	18	9,2	0,46 (0,34-0,62)	22,9	0,91*† (0,71-1,16)
	Plasebo	145	3/0	40	4,2		20,5	
Motzer ve ark., 2013	Pazopanib	557	31/<1	17	8,4	1,05 (0,90-1,22)	28,4	0,91 (0,76-1,08)
	Sunitinib	553	25/<1	19	9,5		29,3	
Choueiri ve ark., 2017#	Cabozantinib	79	33/1,3	17,7	8,2	0,66 (0,46-0,95)	30,3	0,80 (0,50-1,26)
	Sunitinib	78	12/0	25,6	5,6		21,8	

PSK=Progresyonsuz Sağ Kalım, GSK=Genel Sağ Kalım

*Tedavi kolları arasında geçişe izin verilmiştir. †GSK verisi güncellenmiş uzun dönem sonuçlardan alınmıştır. #Sadece orta ve kötü risk grubundaki hastalar dahil edilmiştir.

ların yaklaşık %2'sinde, SBRT alan hastaların ise %1'inde grad 5 (ölümcül) RP gelişimi saptanabilir. RP riskini arttıran faktörler arasında en belirgin olanları; ortalama akciğer dozu gibi tedaviyle ilgili parametreler ve radyasyon tedavisinin kemoterapi ile kombine verilmesidir. Diğer faktörler, tümör boyutu ve yeri ve solunum kapasitesi, sigara öyküsü, ek hastalıklar ve hasta yaşı gibi klinik özelliklerdir. RP sadece akciğer kanseri için uygulanan radyoterapi ile sınırlı değildir, meme kanseri, özofagus kanseri, lenfomalar gibi diğer göğüs malignitelerinin tedavisinden sonra da gözlemlenmiştir. Tedavisinde kortikosteroidler kullanılabilmektedir.

Renal Yan Etkiler

Renal toksisite, kanser tedavisinin ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilecek yan etkileri içersindedir. 2007-2014 yılları arasında; yeni gelişen tedavi ajanlarının da kullanıma girmesi ile birlikte onkolojik tedavi alan hastalarda akut renal yetmezlik insidansı %1,8 den %5,2 ye çıkmıştır. Bunun önemi, akut renal yetmezliğe sebebiyet veren akut toksistenin hastaların bir kısmında uzun vadede geri dönüşümsüz hasar yaratması ve kronik renal hastalığa/yetmezliğe sebep olmasıdır.

Sisplatin, klinikte renal toksisitesi ile en sık karşılaşılan onkolojik tedavi ajanlarından birisidir. Toksisitesi vasküler, glomeruler üzerine olabileceği gibi en sık tübüller üzerine görülür. Kreatinin artışı ve hipomagnezemi ile prezente olur. Hastaların genelinde etki geri dönüşümlüdür; ancak son dönem renal yetmezliğe ilerleme de görülebilir. Gemsitabin ise, sık görülmesi de, hemolitik üremik sendrom ve trombotik mikroanjiyopatiye sebep olmaktadır. Gemsitabin ilişkili akut renal yetmezlik gelişen 29 vakanın yer aldığı bir analizde 19 hastada kısmi ya da tamamen düzelmeye gelişirken 10 hastada son dönem renal yetmezlik gelişmiştir. Bu göstermektedir ki akut renal toksisite-lerin büyük bir bölümü kronik sekel bırakmaktadır. İfosamid de, platin grubu ilaçlarda olduğu gibi tübülötoksik etki ile fankoni sendromu ve nefrojenik diyabetes insipitus ile hipofosfatemi, hipokalemi, glukoz/proteinüri yapabilmektedir. Uzun süreli kullanım ve takipte ifosamid alan hastaların %80'inde renal yetmezlik gelişmekte ve bunların üçte birinde de bu etki geri dönüşümsüz olmaktadır.

Hedefe yönelik tedavilerden uzun dönem renal toksisitesi daha çok olanları değerlendirecek olursak; imatinib; oluşturduğu akut renal hasarın %12'si kalıcı olmaktadır. Bir diğer TKİ dasatinib ise renal hasarı glomerüller üzerinden proteinüri ile yapmaktadır. Proteozom inhibitörleri de (bortezomib, carfilzomib); trombotik mikroanjiyopati ile akut renal yetmezliğe ve kalıcı renal hasara neden olabilirler. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisinde kullanılan ALK inhibitörlerinden krizotinib; 6 aylık tedavi sonrasında yaklaşık %9 oranında kompleks renal kist gelişimine sebep olur. Krizotinibin hedefe yönelik diğer ilaçlardan farklı bir kronik renal yan etkisi olup altta yatan mekanizma net aydınlatılamamıştır.

Nöro-Kognitif Yan Etkiler

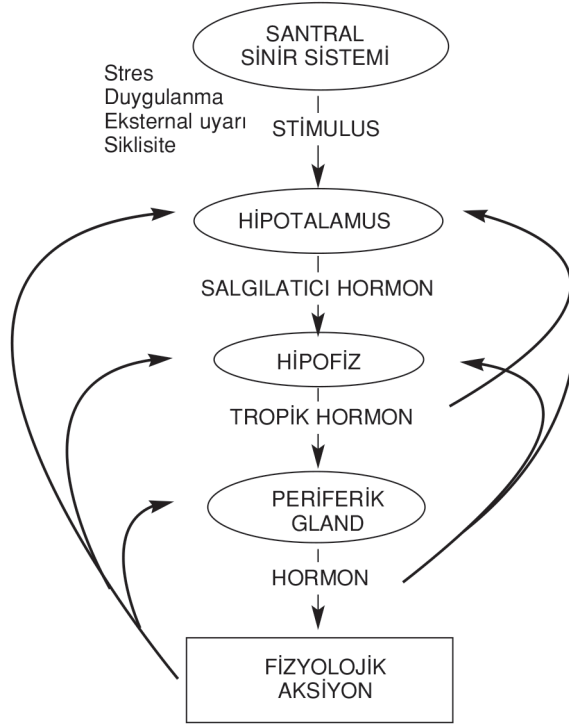
Yapılan araştırmalar, merkezi olmayan sinir sistemi kanseri ve kansere yönelik tedavilerin bilişsel işlevi etkileyebileceğini açıkça göstermiştir. Preklinik çalışmalar, kemoterapi ile ilişkili

çoklu nörotoksik mekanizmaları tanımlamıştır ve ileri beyin görüntüleme çalışmaları, kemoterapi ile tedavi öncesi ve sonrasında hastalarda görülen yapısal ve fonksiyonel beyin değişikliklerini ortaya çıkarmıştır. Hastalık ve kanser tedavisinin bir sonucu olarak biliş, günlük işlevsellik ve davranışta değişiklikler görülmektedir. Bilişsel değişimin potansiyel mekanizmaları arasında nörovasküler niş hasarı, nöral progenitor hücrelerin ve nöral kök hücrelerin kaybı ile doğrudan hücresel toksisite, mitokondriyal disfonksiyon ve immün-enflamatuvar süreçler bulunur. Gecikmiş ya da kronik lokoensefalopati; özellikle >140 mg intratekal metotreksat kullanımında ve kranial radyoterapi ile beraber intratekal tedaviler ya da intravenöz sisplatin, nitrozüre, etoposid, daktinomsin, fludarabin uygulandığında görülür. Klinik ve radyolojik olarak; subkortikal-frontal sendrom, mutizm-akinetizm, BOS' da proteini artışı, MRG'de kortikal atrofi, beyaz cevherde T2W ve FLAIR sinyali artışı, ventriküler dilatasyon görülür.

Kronik kognitif bozukluğu birçok kemoterapi ilacı, hedefe yönelik tedavi yapabilir. Ancak tüm beyin radyoterapisi buna en sık sebep olan onkolojik tedavi şekillerinden biridir. Toplamda >25Gy ve >10 fraksiyon uygulamalar riski arttırdığından kaçınılmalıdır. Uygulamadan sonraki 6 ay memantin kullanımının kronik kognitif bozukluk riskini azalttığına dair veriler vardır; ancak daha fazla çalışma ile kanıtlanmalıdır. Mümkün ise özellikle az sayıda intrakranial kitleleri (<4) olan hastalarda öncelikle cerrahi ve radyo-cerrahi yöntemleri ile daha lokal tedavi şanslarının denemesi önerilir. Tüm beyine radyoterapi verilecekse de tümörün lokalizasyonu da göz önünde bulundurularak hipokampal bölge ışınlamasından kaçınılmalıdır. Bilişsel işlev bozukluğunun klinik değerlendirmesi ve tedavisi için standart bir bakım veya uygulama kılavuzu yoktur; ancak bu standartlara olan ihtiyaç yıllardır tartışılmaktadır.

Periferik nöropati, kanser tedavisi sonrası görülen ve kalıcı olabilen bir komplikasyondur. Bir çok kanserin tedavisinin temeli olan platin grubu, en sık nöropatiye neden olan kemoterapi ilaçlarındandır. Akut nörotoksitelerini voltaj bağımlı Na kanallarındaki değişikliklerle yaparken, kronik dönem nörotoksitesisi ise özellikle mitokondriyal DNA'ya geri dönüşümsüz bağlanma, oksidatif stres ve nöronal apoptozis ile ilişkilidir. Sisplatin %30-40 oranında, kullanılmaya başlandıktan 3-6 ay sonra başlayan, kesildikten sonra da devam edebilen, genellikle parestezi, vibrasyon duyusunda azalma ve tendon reflekslerinde azalma ile prezente olan sensoral nöropati yapma eğilimindedir. Ayrıca sisplatin, özellikle testis kanserinden sağ kalanlarda %80' lere yaklaşan oranda duyma kaybı, tininitus yani ototoksitesiyeye de sebep olabilmektedir. Oksaliplatin, platin grubu içerisinde en sık nörotoksitesiyeye sebep olan ilaçtır. Oksaliplatin ilişkili kronik nöropati %50-60 oranında görülür; hastaların %80' inde 6 ay içerisinde parsiyel geri dönüşlüdür.

Mikrotübüller üzerinden etki eden taksan grubu; en sık nöropatiye sebep olan kemoterapi ilaçlarıdır. Etki mekanizmaları sensoral nöronların soma ve aksonal transportu bozmalarıdır. Vibrasyon, persepsiyon ve pozisyon duyusunda azalma, ağrı/ısı hissinde ve derin tendon refleksinde kayıp ve nöropatik ağrı ile presente olur. Motor kayıp nadirdir. Dosetaksel ilişkili nöropati,



ŞEKİL 1. Endokrin bezlerin organizasyonu (Felig P'den uyarlanmıştır).

da, mutlaka bir özgün taşıyıcı proteinin olması da şart değildir. Örneğin, tiroksin bağlayıcı globulinin doğuştan eksikliğinde, transtiretin ve albumin onun yerine taşıma işlevlerini görürler.

Hormonların Salınımının Kontrolü

Üç mekanizma ile sağlanır.

1. Santral ve periferik sinir sistemi aracılığı ile
2. Vücut sıvılarındaki değişikliklerle
3. Retro-aksiyon (feed-back) mekanizmasıyla

Santral ve periferik sinir sistemi aracılığı ile hipotalamus ve hipofiz kontrolü sağlanır. Vücut sıvılarındaki değişikliklere, osmotik basınç değişiklikleri ile vazopressin arasındaki ilişki ve pankreas beta hücrelerinin glisemi düzeylerindeki değişikliklerle insulin salınımı arasındaki ilişki örnek olarak verilebilir. Retro-aksiyon 2 yolla oluşur. Kısa retro-aksiyon hipofiz ile hipotalamus arasındaki ilişkiyi, uzun retro-aksiyon ise periferik hormonlarla hipofiz, hipotalamus arasındaki ilişkiyi düzenler. Ayrıca retro-aksiyon negatif veya pozitif olabilir. Negatif retro-aksiyonda periferik hormonlardaki yükselme hipotalamo-hipofizer hormon salgısını engeller. Pozitif retro-aksiyonda ise periferik hormon hipotalamo-hipofizer hormon salgısının aynı düzeyde idamesini sağlar. Şekil 1'de hormon salınımının kontrolü ve endokrin bezlerin organizasyonu şematize edilmiştir.

Hormonların Yıkımı ve Çevrimi

Hormonların temizlenmesi değişik yollardan olur. Bir miktar hormon safra veya idrarla doğrudan itrah edilebilir. Asıl önemli kısmı ise hedef dokularda ve karaciğer ile böbrekte yıkılır.

Peptid hormonlar hedef hücrelerde proteazlarla yıkıma uğrar; insulin büyük ölçüde karaciğer ve böbrekte yıkılır. Tiroid hormonlarının dokularda, özellikle karaciğerde önce deiodinaz enzimleri ile iyodu alınarak korunur, sonra yıkımın ileri aşamaları gerçekleşir. Steroid hormonlar da karaciğerde indirgenerek, hidroksillenerek, glukronatlar ve sulfatlarla konjuge edilerek suda çözünür metabolitler haline getirilip idrar ve safra ile itrah edilir; safrayla itrah edilenlerin bir kısmı barsaklardan geri emilebilir.

Hormonların salınmasının ayarındaki geri beslenme sistemi, hormonların yıkım hızındaki değişmelerin bu hormonların plazma konsantrasyonlarını etkilemesini önler. Örneğin karaciğer yetersizliğinde kortizolün karaciğerdeki yıkımı yavaşlar, fakat buna cevap olarak ACTH salınımı da yavaşlayacağından kortizolün plazma konsantrasyonu değişmez. Ancak hormonların replasman için veya farmakolojik amaçlarla dışarıdan alındığı durumlarda bu fizyolojik telafi mekanizmaları işleyemez ve yıkımın azaldığı hallerde aşırı doz belirtileri, yıkımın arttığı durumlarda ise doz yetersizliği ortaya çıkabilir.

Hormonların Etki Mekanizması

Bazı hormonların hücre yüzeyi reseptörleri vardır. Hücre membranının dış yüzeyindeki ligandı tanırlar. Dış olayları algılar ve hücre içine naklederler. Katekolaminler ve peptid yapıları hormonlar böyle reseptörlere sahiptir. Hormonlar kendi reseptörlerini aktive ederler. Hormon olmazsa reseptör aktivitesini gösteremez. Bunun tam tersi de doğrudur; yani reseptör olmazsa hormonal aktivite ortaya çıkmaz. Reseptör açma-kapama düğmesi gibi hareket eder. Ancak tiroid hormonları ve retinoik

TABLO 3. Adenomların Klinik ve Patolojik Sınıflandırmaları

Adenom Tipi	Patolojik İnsidans (%)	Klinik İnsidans (%)	Prevalans (vaka/10 ⁶)	mRNA Ekspresyonu	İmmünohistokimya	EM Sekretuar Granüller (nm)
Laktotrof		29	60-100			
Zayıf granüler	28			PRL	PRL	150-500
Yoğun granüler	1			PRL	PRL	400-1200
Somatotrof		15	40-60			
Zayıf granüler	5			BH	BH	150-250
Yoğun granüler	5			BH	BH	300-700
Kombine GH/PRL		8				
Miks GH/PRL	5			BH/PRL	BH/PRL	100-600
Mammosomatotrof	1			BH/PRL	BH/PRL	350-2000
Asidofil kök hücre	3			BH/PRL	BH/PRL	50-300
Kortikotrof			20-30			
Cushing hastalığı	10	10		POMC	ACTH	250-700
Sessiz kortikotrof	3	6		POMC	ACTH	değişken
Nelson sendromu	2			POMC	ACTH	250-700
Tirotrof	1	0,9		TSH	TSH	50-250
Plurihormonal	10	4		BH/PRL	BH/PRL/glikoprt	Karışık
Nonfonksiyonel-Null cell- gonadotrof		27	70-90			
Non onkositik	14			FSH/LH α	Glikoprotein	50-250*
Onkositik	6			FSH/LH α	Glikoprotein	50-250*
Gonadotrof	7-15			FSH/LH	FSH/LH	50-200

Williams textbook of Endocrinology, 2016, 13.edisyondan uyarlanmıştır.

EM: Elektron mikroskopisinde; POMC: Preopiomelanokortin; ACTH, adrenokortikotropik hormon; FSH, follikül stimulan hormon; BH, Büyüme hormonu ; LH α , Luteinizan hormon α -subunit; PRL, prolaktin; TSH, tiroid-stimulan hormon (thyrotropin). *hücrelerin %25'inden azında

otonom ovaryen hiperfonksiyon görülür. Gs alfa'nın GTPaz aktivitesindeki inaktivasyona bağlı cAMP üretimi ve hormon hipersekresyonu vardır.

Ailesel akromegali, nadir bir sendrom olup; aile bireyleri akromegali veya jigantizm ile prezente olabilir. Aril hidrokarbon reseptör interacting protein (AIP) geninde germline mutasyon bulunmuştur.

Prolaktin Sekrete Eden Adenomlar

En sık hormon sekrete eden hipofiz tümörü olup; yıllık insidansı 30/100.000'dir. Laktotrof hücrelerden sentez edilmekte olup; PRL hormonu salgılanmaktadır. Mikroprolaktinomalarda Kadın/Erkek oranı 20:1 iken; makroprolaktinomalar her iki cinsiyette eşit olarak görülür. Tümör çapı ile PRL düzeyi arasında korelasyon vardır; 200 ng/ml üzeri değerler prolaktinoma tanısı için belirleyicidir.

Prolaktinomalar erkeklerde kadınlardan daha büyüktür ve daha invazif seyreder. 1000 ng/ml üzerinde PRL düzeyine sahip ve 4 cm'den büyük prolaktinomalar dev prolaktinoma olarak adlandırılır ve erkeklerde daha sık görülür.

Patoloji

PRL- sekrete eden tümörler sıklıkla anterior hipofizin lateral kanatlarından köken alır. Histolojik olarak kromofob görülürler. Hücreler küçük ve uniformdur. Yuvarlak veya oval nükleusları vardır. Rutin boyamalarda sekretuar granüller görülemez ve stromasında yaygın kapiller ağ mevcuttur.

Elektron mikroskopik incelemede genellikle 100-500 nm çapta sekretuar granüller görülür. Sekretuar aktivite göstergesi olan geniş golgi alanları, nükleolar genişleme ve belirgin Endoplazmik Retikulum vardır. İmmünohistokimyasal çalışmada sekretuar granüllerin PRL içerdiği görülür.

%99'u benign olmakla birlikte, yarısında lokal yapılara invazyonu görülür. İnvazif tümörlerin mitotik aktivitesi yüksektir, pleomorfik ve daha selülerdir.

Prolaktinolakmalar yavaş büyür, sporadik oluşur ve genellikle tektirler.

Multiple Endokrin Neoplazi 1 ile en sık görülen hipofiz tümörüdür.

Klinik Özellikler

Klinik özellikler ya hiperprolaktinemiye bağlı ya da tümör çapı veya invazyona bağlı ortaya çıkar.

Hiperprolaktineminin klasik bulguları galaktore ve kadınlarda amenore ile erkeklerde libido kaybı ve impotanstır. Premenopozal kadınlarda hafif PRL yüksekliği (20-50 ng/mL) yetersiz progesteron sekresyonu ile luteal fazı kısaltırken, orta düzeydeki yükseklik (50-100 ng/mL) amenore veya oligomenoreye neden olur. Gonadotropin seviyeleri normal seviyeler arasında bulunsa da; PRL Luteinizan Hormon(LH) ve Folikül Stimüle Edici Hormon (FSH)'ın pulsatil salınımlarını inhibe ederek ve siklus ortası LH pikini engelleyerek anovulasyona yol açar. Estrojenin gonadotropin sekresyonu üzerindeki pozitif feedback etkisi de inhibe olmuştur. Yüksek PRL ayrıca direkt olarak gonadları da inhibe eder.

TABLO 11.

Adenom tipi	Sıklık	İmmünohistokimyasal boyanma
Null cell adenom	%30-40	Tüm belirteçler için negatif
Gonadotropinoma	%40-50	β LH ve/veya β FSH ve/veya ile pozitif boyanma ve/veya α SU ve SF1 ile pozitif boyanma; pit-1 ile negatif boyanma
Sessiz adenom • ACTH • PRL • BH • TSH	%5-10	ACTH ile pozitif; SF1 ve pit-1 ile negatif boyanma PRL ve pit-1 ile pozitif; SF1 ile negatif boyanma BH ve pit-1 ile pozitif; SF1 ile negatif boyanma β TSH ve/veya α SU ve pit-1 ile pozitif; SF1 ile negatif boyanma

ACTH: Adrenokortikotropik hormon; PRL:Prolaktin; BH:Büyüme Hormonu; TSH:Tiroid Stimulan Hormon; SU: Subunit; SF-1: Steroidojenik faktör 1

Eğer tümör büyümesi ve TSH hipersekresyonu cerrahi ve medikal tedavi ile kontrol altına alınamazsa; hipofizer radyoterapi düşünülebilir.

Gonadotropin Sekrete Eden Adenomlar

Hipofiz adenomlarının %30-35'i hormon salgılamamaktadır. Bunların da %80-90'ını gonadotropin sekrete eden adenomlar (gonadotropinoma) oluşturmaktadır. Klinik olarak fonksiyon göstermeyen hipofiz adenomları immünohistokimyasal boyamada gonadotropin alfa subuniti içermiyorsa bunlar null-cell adenomlar olarak adlandırılır.

Sıklıkla 50 yaş üzerinde ve erkeklerde görülür.

Tümörlerin çoğu gonadotropinleri (özellikle FSH) ve onların subunitlerini sekrete etse de, çok az bir kısmında serumda artmış FSH veya LH tespit edilir.

Genellikle büyük ve kromofob adenomlardır. Hastaların çoğunda kitle etkisine bağlı bulgular ve hipogonadizm bulunur. Serumda FSH artmış, LH normal aralıkta bulunur. TRH stimülasyonu ile FSH sekresyonunda %33 ve LH- β da %66 artış görülür.

Kesin tanı adenomun cerrahi eksizyonu sonrasında yapılan immünohistokimyasal boyamada FSH, LH ve/veya alfa-subunit boyanma ile konur.

Cerrahi ilk tedavi seçeneğidir. Büyük tümör boyutları nedeniyle tümör kontrolü güç olabilmekte ve radyoterapi gereksinimi doğabilmektedir.

Alfa Subunit Sekrete Eden Adenomlar

BH, TSH, LH, FSH ve PRL hipersekresyonu durumlarında alfa subunit glikoproteini de dolaşıma yüksek miktarda salınmaktadır. Bununla birlikte sadece alfa subunit salınımının olduğu büyük invazif özellikle kromofob adenomlar da tanımlanmıştır. Bu vakalarda parsiyel hipopitüitarizm de görülebilir.

Non-Fonksiyonel Hipofiz Adenomları

Nonfonksiyonel adenomlar ya görüntüleme yöntemleri sırasında insidental olarak ya da tümörün kitle etkisine bağlı bası bulguları ile ortaya konabilir. Prevalansı 100.000 de 7-40 arası verilmektedir. Genellikle makroadenomlardır. Tüm hipofiz adenomlarının değişik serilerde belirtilen verilere göre %10-30'unu oluşturmaktadır. Makroadenomların en sık nedeni non-fonksiyonel hipofiz adenomlarıdır.

25-45 ve 60-70 yaşları arasında bimodal piki vardır. Prevalansı milyonda 60-100 vakadır.

İmmünohistokimyasal sınıflandırması Tablo-11'de verilmiştir.

Bası semptomları olan görme alanı defektleri ve başağrısı genellikle başvuru şikayetleri olmakla birlikte, hormonal bozukluklara ait bulgular da görülebilir. Gonadotropin eksikliği en sık görülen hormon yetmezliğidir.

Değerlendirme ön hipofiz hormonları ve hedef hormonların değerlendirilmesi, görme alanı muayenesi ve MRG görüntülemeyi kapsamaktadır.

Görme sorunu olmayan, nörolojik defisiti bulunmayan asemptomatik vakalarda, fertilité isteği olan genç hastalarda ve kardiyorespiratuar cerrahi riski yüksek yaşlı hastalarda görüntüleme, hormonal değerlendirme ve görme alanı ile takip önerilirken; semptomatik vakalar için cerrahi önerilmektedir. Önerilen transsfenoidal yolla adenom rezeksiyonudur. Kavernöz sinüse ya da median fossaya ulaşan vakalarda transkraniyal yol da tercih edilebilir.%40-90 hastada transsfenoidal yol ile kitle ekzize edilebilir. Rekürrensi öngördüren en önemli iki kriter, kitlenin kavernöz sinüse uzanımı ve cerrahi sonrası remnant doku kalmasıdır. Remnant doku kalan hastalarda 5-10 yıllık takipte %40 rekürrens vardır.

Nüks eden vakalarda radyasyon tedavisi verilebilir.

Somatostatinerjik ve dopaminerjik (D2) reseptörler bulundurulabilecek biyokimyasal belirteç olmaması takibi güçleştirdiği gibi; somatostatin analogları ile tümör boyutunda %12 oranında küçülme tespit edilmiştir. Kabergolin tedavisi ile %30-50 arasında tümör küçültücü etki ile daha yüz güldürücü etki sağlanmıştır.

Pitüiter Karsinom

Çok nadiren görülürler. 200 altında vaka rapor edilmiştir. Pitüiter tümörün intrakraniyal ve/veya uzak metastazlarının olması tanı için şarttır. Kitle etkisi ve hormon hipersekresyonuna bağlı bulgular görülen büyük invazif adenomlar olarak prezente olurlar. En sık ACTH ve PRL sekrete eden tümörler görülür. Tanıdan yıllar sonra metastazlar görülebilir. Yaşam beklentisi düşük olup; tedavide cerrahi, radyoterapi veya kemoterapi kullanılabilir.

TABLO 7. Uygunsuz ADH Salınımı Sendromu (UADHS) Sebepleri

Tümörler	Bronkojenik Ca, Duodenum ve Pankreas Ca, Mesane, Üreter, Prostat Ca, Over ve Uterus Ca, Timoma, Mezotelyoma, Karsinoid, Gangliositoma, Ewing sarkomu, Lenfoma ve Lösemi, diğer
Akciğer Hastalıkları	Astma, Pnömotoraks, Pozitif basınç solunumu, KOAH, Pnömoni, T Tüberküloz, Apse
Santral Sinir Sistemi Hst.	Akut Psiko, Gullian-Barre sendromu, Hidrosefali, Delirium tremens, SLE, Multipl skleroz, Amyotrofik lateral skleroz, Epilepsi, Menenjit, Ensefalit, Kavernöz sinus trombozu, Kafa travması, Serebrovasküler oklüzyonlar, Senil atrofi
İlaçlar	Desmopressin, Oksitosin, Klorpropamid, Karbamazepin, Klorfibrat, Ekstazi, Serotonin reuptake inhibitörleri, Genel anestezi, Trisiklik antidepresanlar, MAO inh, Vinkristin, Sisplatin, Siklofosfomid, Nikotin
Diğer	Akut intermitten porfiri, AİDS, Hipotiroidizm, Zorlayıcı egzersiz

nur. Normalde düşük serum ozmolalitesi, maksimum dilüe idrar (< 100 mOsm/kg) ile birliktedir. Plazma AVP düzeyleri, UADHS'lu hastalarda genellikle artmakla beraber bu artış çoğunlukla fizyolojik sınırlar içerisinde kalır. Bu nedenle tanıdaki yeri destekleyici olmaktan öte gitmez. UADHS, hafif volüm eksikliği olan vakalardan zor ayırılabilir. Her ikisinde de serum ozmolalite ve Na düzeyleri düşük, idrar ozmolalitesi ise bununla uyumsuz olarak yüksektir. Volüm eksikliği olanlarda diüretik kullanma anamnezi, ekstrasellüler sıvı eksikliğine ait bulgular, hiperürisemi ve azotemi tanıya yardımcı olur. UADHS'li hastalar genellikle normovolemik veya hafif hipervolemiktir. İdrar Na konsantrasyonu, volüm eksikliği olanlarda <15-20 mEq/L iken UADHS'da >30-40 mEq/L bulunur. Hiponatreminin ayırıcı tanısı Tablo 8'de görülmektedir. UADHS'lı bireylerde su alımı günlük 600-800 ml ile kısıtlandığında 2-3 günde 2-3 kg verme ile beraber hiponatreminin ve tuz kaybının düzelmesi tipik cevaptır. Kilo kaybı ile beraber hem hiponatremi hem de üriner Na atılımı düzelmiyorsa UADHS tanısı şüphelidir.

Serebral Tuz Kaybı (STK): Serebral hastalığı olanlarda (özellikle subaraknoid kanama) görülen ve UADHS'ın bütün laboratuvar bulgularını taklit eden nadir bir sendromdur. Farklı olarak primer olay renal tuz kaybı olup, buna bağlı gelişen volüm kaybı sonucunda AVP'nin yükseldiği kabul edilir. UADHS'dan tek farkı hipovolemiktir. Sıvı replasmanı ile hipovolemik uyarı ortadan kalkar ve ADH artışı düzelir. Bunun sonucu dilüe idrar çıkışı ile birlikte hiponatremide düzelme. Tedavilerindeki farklılık nedeni ile hiponatremi olgusunda UADHS ile STK'nın birbirinden ayrılması önemlidir. Bu ise volüm değerlendirmesi (kan basıncı, cilt turgoru, hematokrit, BUN/Cr oranı) ile yapılır (Tablo 7). STK da izotonik NaCl infüzyonu ile volüm replasmanı hiponatremiyi düzeltirken, UADHS'da hiponatremi derinleşir. STK tedavisinde izotonik NaCl infüzyonuna ek olarak gerekirse tuz tabletleri ve fludrokortizon verilebilir. Genellikle 3-4 haftada düzelir ve uzun süreli tedavi gerekmez.

TABLO 8. Hiponatremide Ayırıcı Tanı

Hücre Dışı Sıvı Volümü	İdrar Na	Tanı
Düşük (dehidratasyon)	< 20 mEq/L	Total vücut Na'u düşük, renal cevap normal (ör, hemoraji, gastrointestinal kayıplar)
	> 25 mEq/L	Renal Na kaybı (ör, renal hastalık, diüretikler, serebral tuz kaybı, Addison hastalığı)
Normal veya artmış (Ödem bulunabilir)	< 20 mEq/L	Perfüzyon yetersizliğine sekonder hiperaldosteronizm (ör, konjestif kalp yetmezliği, asit)
	> 40 mEq/L	UADHS - Volüm genişlemesiyle ilgili Na kaybı

UADHS Tedavisi

UADHS tedavisinde hedef ekstrasellüler sıvıda Na/su oranını arttırarak vücut sıvılarının ozmolalitesini düzeltmek ve hücre içi volümü normale döndürmektir. Santral hiponatremiyi düzeltmek için başlıca 3 yaklaşım vardır: Su kısıtlaması, tuz verilmesi ve vasopressin reseptör antagonistleri. Hafif hiponatremiler su kısıtlamasına iyi cevap verir. Genelde <800 ml/gün sıvı kısıtlaması için iyi bir hedeftir. Tuz tabletleri (ortalama 9g/gün) ile Na replasmanı idamede önemli yer tutar. Santral sinir sistemi bulguları olan ciddi hiponatremide serum Na < 120-125 mEq/L'dir ve acil tedavi gerekir. Verilecek Na miktarı aşağıdaki formül ile hesaplanabilir:

$$\text{Verilecek Na} = [125 - \text{serum Na}] \times 0.6 \times \text{vücut ağırlığı (kg)}$$

Bu miktarda Na verildiğinde vücut sıvılarının ozmolalitesinin 250 mOsm/kg'a çıkması beklenir. %3 NaCl çözeltisinde Na konsantrasyonu 513 mEq/L olup 1ml/kg/saat hızla verilmesi, infüzyon serum Na 12 mEq/L arttığında veya 125-130 mEq/L'ye çıktığında durdurulmalıdır. İdrar çıkışı da kontrol edilmelidir. Serum Na'un hızla 125-130 mEq/L ve üzerine çıkarılması hiponatremi nedeniyle hipotonik olan beyin hücrelerinden hipertonik hale gelen ekstrasellüler alana su çıkması ve buna bağlı santral sinir sistemi hasarı (santral pontin miyelinolizisi) ile sonuçlanabilir. Bilincin değişmesi, konvülsiyonlar, hipoventilasyon ve hipotansiyon gelişir. Serum Na artış hızı 24 saatte 8-12 mEq/L'yi, 48 saatte 12-18 mEq/L'yi geçmemelidir. Serum Na artış hızı başlangıçta yüksek olabilir (ilk 4 saatte 0.5-1 mEq/L/saat). Serum Na ölçümü 2-3 saatte bir tekrarlanmalıdır. Tek başına hipertonik sıvı infüzyonu konjestif kalp yetmezliği durumunda tehlikeli, hipervolemi ve Na kaybı ile beraber olan UADHS'da ise etkisiz olabilir. Böyle durumlarda hipertonik veya izotonik NaCl'ye ek olarak furosemid uygulanmalıdır. Furosemidin geliştirdiği dilüe diürezle beraber NaCl verilmesi hipervolemi ve hiponatreminin düzeltilmesinde etkili bir yoldur.

UADHS için en spesifik tedavi, böbrekte V2 reseptörünü bloke eden V2 reseptör antagonistleridir (vaptanlar). Övolemik ve hipervolemik hiponatremi tedavisinde kullanılırlar, hipovolemik hiponatremide kullanılmamalıdır. Conivaptan (Vaprisol 4 ml ampul) mix V1a ve V2 reseptör antagonisti olup, sadece hospitalize hastalarda IV kullanım içindir. Conivaptanın V1 antagonizmi, V1 aktivasyonunun istenmeyen sonuçlarına karşı

TABLO 9. Kontrolsüz Hipertiroidizmde Maternal ve Fetal Komplikasyonlar

Anne	Bebek
- Gebeliğe bağlı hipertansiyon - Erken doğum - Konjestif kalp yetmezliği - Tiroid krizi - Düşük - Plasenta abruptio	- Hipertiroidizm - Neonatal hipertiroidi - Intrauterin gelişme geriliği - Gebelik yaşına göre küçük bebek - Prematürite - Ölü doğum

açısından önemlidir. TSH'un 0.1 mU/Lnin altında olduğu ve sT3 ve sT4 düzeylerinin yüksek bulunduğu kadınlarda tanı hipertiroidizmdir. sT4 ölçümü daha değerliyse de T3 toksikoza olabileceği unutulmamalı ve sT3 de ölçülmelidir. Tiroid otoantikorlarının yüksek bulunması tanıyı destekler.

Gebelik sırasında hipertiroidizmin tedavisi ciddi bir sorundur. Hemen tanı koymak ve tedaviye başlamak maternal ve fetal mortalite ve morbiditeyi önler. Bildirilen komplikasyonların çoğu tanı konmamış ve tedavi edilmemiş hastalarda gözlenmektedir (Tablo 9). Tanının erken konarak tedavinin başlandığı ya da tedavi altında iken gebe kalan kadınlarda prognoz çok iyidir. Pulmoner ödem ve tiroid krizi gebe hipertiroid kadınlarda gebe olmayanlara göre çok fazladır. Gebeliğin ilk iki trimesterinde kontrol altına alınmayan hipertiroidide perinatal morbidite ya da mortalite yüksektir. Özellikle son trimesterde TRAb seviyesinin çok yüksek olması neonatal hipertiroidi açısından risk oluşturur.

Birinci ve üçüncü trimesterde düşük ya da erken doğum riski nedeniyle cerrahi uygun bir tedavi değildir. Cerrahi düşünülüyorsa en iyi zaman ikinci trimesterin sonudur, ancak yine de gebelik sırasında cerrahiden mümkün olduğu kadar kaçınılmalıdır. %4,5-5,5 erken doğum riski vardır. Medikal tedavi tercih edilmesi gereken tedavi yöntemidir. Hem PTU hem de MMZ plasentadan geçer ve bebeğin tiroid bezinde etki gösterir, eğer yüksek dozlarda kullanılırlarsa bebekte guatroz hipotiroidiye neden olabilirler. MMZ ile ilgili çok iyi bilinen teratojenite riski (Metimazol embriyopatisi; aplazia kutis, koanal ve özefageal atrezi) nedeni ile PTU, özellikle ilk trimesterde tercih edilen an-

tiroid ilaçtır. Genel olarak gebelik sırasında 100-150 mg/gün PTU yeterli olmaktadır. 300 mg/güne kadar doz arttırılabilirse de bu doza mümkün olduğu kadar çıkılmamalıdır. Hedef, serum sT4 düzeyini normalin üst sınırı civarında tutacak dozun belirlenmesidir. Serum sT4 düzeyi tüm gebelik boyunca 4-6 haftalık izlemlerle kontrol edilmelidir. Serum TSH düzeyinin uzun süreli baskılı kalabileceği bilindiği için, takip için TSH'ye güvenilmemelidir. Tiroid hormonları ile birlikte AST, ALT ve hemogram takibi önerilir. Gebede hiçbir koşulda, iyot tedavi amacıyla kullanılmamalıdır çünkü iyot plasentayı geçer ve bebekte hava yolu tıkanması hatta ölüme neden olabilecek guatr gelişmesine neden olabilir. Gebede β -bloker tedavi, semptomların kontrolü için gebelik sırasında kısa süreli ve düşük dozlu olarak kullanılabilir. Kullanımı birkaç hafta ile sınırlandırılmalıdır. Daha uzun süreli kullanım düşük ve fetal büyüme geriliğine; özellikle gebeliğin sonlarında kullanım neonatal hipoglisemi, apne ve bradikardiye yol açabilir.

Gebelik sırasında Graves hastalığı tanısı konulan hastalarda, tanı anında TRAb ölçümü yapılmalıdır ve eğer yüksek ise 22-26. haftalarda fetal ve neonatal izlem açısından karar vermek için tekrar ölçüm yapılmalıdır. Bu dönemde saptanan yüksek maternal TRAb düzeyi, intrauterin ve yenidoğanda doğumdan birkaç gün sonra başlayabilecek geçici bir hipertiroidizm açısından dikkatli olunması gereğini gösterir.

Süt verme sırasında da PTU tercih edilen ajandır. Kadın bebeği emzirdiği sürece aralıklı olarak bebeğin tiroid fonksiyon testlerinin kontrol edilmesi uygundur.

Tiroid Krizi

Tiroid krizi nadir ancak hayatı tehdit eden bir komplikasyondur. Genellikle Graves hastalığı ile birlikte ancak toksik multinoduler guatrda da gözlenebilir. Daha önce tedavi edilmemiş ya da yetersiz tedavi edilmiş bir hastada ani gelişen bir tablodur. Genellikle enfeksiyon, travma, cerrahi aciller, ameliyatlara, radyoaktif iyot tedavisi, diabetik ketoasidoz, gebelik toksemisi ya da doğum gibi bir olay krizi tetikler. Serum tiroid hormonu düzeyleri ile kriz arasında korelasyon yoktur, kriz anındaki hormon seviyeleri sıklıkla komplikasyonsuz tirotoksikozdaki hormon seviyeleri ile aynıdır. Klinik tablo tirotoksik bulguların

TABLO 10. Burch ve Wartofsky Tiroid Krizi Tanı Skorlama Sistemi

Vücut Isısı (°C)	Kardiyovasküler Disfonksiyon
37.2-37.7	5 puan
37.8-38.2	10 puan
38.3-38.8	15 puan
38.9-39.4	20 puan
39.4-39.9	25 puan
≥40	30 puan
Taşikardi	5 puan
99-109	10 puan
110-119	15 puan
120-129	20 puan
130-139	25 puan
≥140	30 puan
Atrial fibrilasyon	10 puan
Santral sinir sistemi etkileri	Kalp yetmezliği
Hafif – ajitasyon	10 puan
Orta – deliryum, psikoz, letarji	20 puan
Ağır – nöbet, koma	30 puan
Hafif -pedal ödem	5 puan
Orta -bibaziler ral	10 puan
Ağır -pulmoner ödem	15 puan
Gastrointestinal-hepatik disfonksiyon	Presipite edici faktör varlığı
Orta -ishal, bulantı/kusma, karın ağrısı	10 puan
Ağır -açıklanamayan sarılık	20 puan
Negatif	0 puan
Pozitif	10 puan

Malign potansiyelleri belirsizdir, mümkünse cerrahi olarak çıkarılmalıdır, somatostatin analog tedavisi de yararlı olabilir.

Diğer Tümörler

MEN1'li hastalarda santral sinir tümörleri görülebilir. Meninjiomlar %8 oranında görülür, genellikle asemptomatiktir. Yaklaşım MEN1 dışında görülenlerle aynıdır. MEN1'de olguların %15-33'ünde subkutan lipomlar görülebilmektedir, genellikle birden fazladır. Visseral, plevral, retroperitoneal lipomlar da söz konusu olabilir. Tedavi yaklaşımı konservatiftir. Yüzde anjiofibromlar %22-88 ve kollajenomlar %0-72 arasında değişen oranlar da bildirilmiştir. Genellikle tedavi gerektirmez. Bu lezyonlar, MEN1'li hastaların asemptomatik yakınlarında erken tanıda yararlı olabilir. MEN1'li hastaların %25'inde benign ya da malign tiroid tümörleri de saptanmıştır. Ancak tiroid tümörlerinin genel popülasyondaki sıklığı nedeniyle bu birlikteliğin tesadüfi olabileceği düşünülmektedir. Son olarak, kadınlarda meme kanseri riskinin MEN1'li hastalarda 2.3-2.8 kat arttığı bildirilmiştir. Bu yüzden bazı merkezlerde 40 yaş üstündeki MEN1'li kadınlarda meme kanseri taraması da önerilmektedir.

Genetik Tarama ve Klinik Yaklaşım

MEN1 mutasyon analizleri, klinik tanıyı doğrulamak için kullanıldığı gibi, mutasyonu taşıyan aile üyelerini saptayıp tümörlerin taranması ve erken tanı ve tedavisini sağlamak amacıyla da yapılır. Bununla birlikte mutasyonu taşımayan aile üyelerinin gereksiz endişe ve tetkiklerden kurtarılmasını da sağlar. Bu yüzden MEN1 mutasyon analizi yapılması gereken kişiler, iki ya da daha fazla MEN1'le ilişkili tümör (paratiroid, pankreas veya hipofiz tümörleri) saptanan hastalar, MEN1 mutasyonu taşıyan hastaların tüm birinci derece yakınları ve MEN1 kuşkusuna veya atipik bulguları olan hastalar (30 yaş altında paratiroid adenomu ve/veya birden fazla paratiroid bezi tutulumu, gastrinoma, multipl pankreatik nöroendokrin tümör, paratiroid ve adrenal tümörü birlikteliği örneğinde olduğu gibi klasik triad dışında da olsa iki veya daha fazla MEN1'le ilişkili tümör varlığı) olarak kabul edilmektedir.

MEN1 tanısı konduğunda birinci derece yakınlarında MEN1 mutasyon analizleri hemen yapılmalıdır. Taramadaki gecikmenin morbidite artışı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

MEN1'li hastalara çocuk sahibi olma konusunda da genetik danışmanlık verilmelidir. Bu hastaların çocuklarında yaşamın ilk dekadında ve mümkünse 5 yaşından önce analiz yapılmalıdır. MEN1 mutasyonu saptanan kişiler tümörlerin erken tanısı ve tedavisi için klinik, biyokimyasal ve radyolojik olarak düzenli bir şekilde taranmalıdır. Ancak bu taramanın başlangıç zamanı ve kapsamı tartışmalıdır. Genel olarak, bu kişilerin MEN1 ile ilişkili tümörlerin klinik bulguları açısından değerlendirilmesi ve serum kalsiyum, PTH, prolaktin, IGF-1, kromogranin A, açlık gastrin, glukoz ve insülin düzeylerinin ölçümü yanı sıra görüntüleme yöntemleri (hipofiz MR, abdomen MR ve toraks BT) ile tarama yapılması, sorun saptandığında saptanan soruna yönelik daha ileri yaklaşımların uygulanması, sonuçlar normal ise klinik ve laboratuvar değerlendirmelerinin 6-12 ayda, görüntüleme tetkiklerinin 1-3 yılda bir tekrarlanması önerilir.

Özellikle MEN1'le ilişkili erken ölümlerin en sık 2 nedeni olan nonfonksiyone NET ve timik karsinoid tümörlere yönelik yaklaşımlar belirsizdir. Güncel kılavuzlar pankreas görüntülemelerinin 10 yaşından itibaren başlamasını önermekle birlikte, bazı merkezler bu tarama için en azından 16 yaşına kadar beklenmesi gerektiği görüşündedir. Timik karsinoidler için de yıllık toraks BT ile tarama önerilmesine karşın, MEN1'li hastaların küçük bir bölümünde görülen bu tümörler için, bu yöntemin radyasyon maruziyeti açısından kabul edilemez olduğu da ileri sürülmektedir. Bu nedenle tarama programı, hastayı izleyen merkezin deneyimi, olanakları ve hasta tercihlerine göre bireyselleştirilmelidir. MEN1 açısından yapılması gereken tarama testleri ve bu taramalara başlama zamanı için öneriler Tablo 2'de sunulmuştur.

Multipl Endokrin Neoplazi Tip 2 ve Tip 3

Multipl Endokrin Neoplazi Tip 2 (MEN2) ya da diğer adıyla MEN2A, medüller tiroid karsinomu (MTK), feokromositoma ve paratiroid tümörlerinden oluşur ve Sipple sendromu olarak da adlandırılır. Otozomal dominant geçişlidir. MEN2A ile birlikte Hirschsprung hastalığı, MEN2A ile birlikte kutanöz liken amiloidoz ve ailesel medüller tiroid karsinomu olmak üzere 3 varyantı daha vardır. Multipl Endokrin Neoplazi Tip 3 (MEN3) ya da diğer adıyla MEN2B'de ise MTK ve feokromositoma ile birlikte marfanoid vücut yapısı ve dudaklar, dil ve göz kapakla-

TABLO 2. MEN1 Riski Taşıyan Hastalara Uygulanması Önerilen Tarama Programı

Taranacak Tümör	Biyokimya Testleri	Görüntüleme Yöntemleri	Tarama Zamanı (yaş)
Paratiroid tümörü	Kalsiyum, PTH	–	8
Gastrinoma	Açlık gastrin	–	20
İnsülinoma	Açlık glukoz, insülin	–	5
Diğer pankreatik tümörler	Kromogranin A (glukagon, PP, VIP...)	Abdomen MR (yılda bir)	10
Prolaktinoma	Prolaktin	–	5
Somatotropinoma	IGF-1	–	5
Diğer hipofiz tümörleri	Klinik bulgu varsa (deksametazon baskılama testi...)	Hipofiz MR (3 yılda bir)	10
Adrenal tümör	Klinik bulgu ya da >1 cm tümör varsa (plazma renin ve aldosteron düzeyleri, deksametazon baskılama testi, metanefrinler...)	Abdomen MR (yılda bir)	10
Karsinoid tümör	–	Toraks BT veya MR (1-2 yılda bir)	15

(CASR) mevcuttur. Kalsiyum bu reseptör aracılığıyla PTH salınımını etkiler. Başka bir belirleyici de 25(OH)D olup, azalması durumunda PTH artar. Bunun yanında fosforun ve FGF-23'in de PTH salınımı üzerinde etkisi vardır. PTH kemikte osteoblastlar, osteoklastlar ve osteositler üzerine etki etmektedir. Böbrekte kalsiyumun tübüler reabsorpsiyonunu artırmasının yanında fosforun da atılımını artırır. PHP'de görülen hiperkalsiürinin nedeni böbreğin geri tutma kapasitesini aşan artmış bir kalsiyum yükünün olmasıdır.

PHP'de paratiroid bezinin hücreleri serum kalsiyuma olan duyarlılıklarını kaybetmiş olup normalden fazla PTH üretmektedir. Kronik sekonder uyarı veya mutasyon olması durumunda daha fazla sayıda paratiroid hücresi etkilenip hiperplazi meydana gelir.

Nedenleri ve Risk Faktörleri: PHP hastaların yaklaşık %80'inde tek bir paratiroid adenomu, %10-11'inde birden fazla adenom, %10'undan azında dört bez hiperplazisi şeklinde görülmektedir. Paratiroid karsinomu ise PHP'lerin %1'inden azını teşkil etmektedir. PHP genellikle sporadik olarak görülmektedir.

PHP gelişme riskleri arasında çocukluk döneminde radyasyon öyküsü, lityum ve tiazid maruziyeti gelmektedir. Sporadik PHP'nin genetik patogenezi bilinmese de hücre siklusunu regüle eden genlerin paratiroid adenomlarının klonal artışında etkili olduğu düşünülmektedir. Bu genlerden ikisi *CCND1* (siklin D1'i kodlayan) ve *MEN1* (menini kodlayan)'dir. *MEN1*'in somatik mutasyonlarının sporadik adenomların %12-25'inde bulunduğu ve *CCND1*'de meydana gelen tekrar düzenlenme veya fazla ekspresyonun %20-40 hastada görüldüğü bildirilmiştir. PHP; MEN tip 1, 2A ve 4, hiperparatiroidi-çene tümör sendromu, ailevi izole PHP, ailevi hipokalsürik hiperkalsemi (AHH) ve neonatal ciddi hiperkalsemi gibi genetik sendromlarla birlikte görülmektedir.

Patoloji

PHP'deki PTH hipersekresyonu basit adenom, hiperplazi veya karsinom nedeni ile olabilir.

Histopatoloji

Adenom: Paratiroid adenomları esas hücrelerden, tranzisyonel formdan (esas ile oksifil hücre arası) ya da nadiren sadece oksifil hücrelerden oluşabilir. Adenomlardaki hücreler, normal oksifil hücrelerden farklı olarak bol miktarda endoplazmik retikulum ve golgi cisimciği içerirler. Paratiroid adenomları 100 mg'dan 20 g'a kadar değişik büyüklükte olabilir. Büyük lezyonlarda genellikle kistik alanlar ve kanama alanları görülür. Adenomlarda önemli derecede pleomorfizm, atipi ve hatta mitozlar görülebilir.

Hiperplazi: Hiperplazi tanısı için, birden fazla paratiroid bezinin makroskopik veya mikroskopik olarak anormal olması gerekmektedir. Bezlerde minimal genişleme, nodülle beraber anormal histolojik görünüm ve esas hücre/yağ hücre oranında artma mevcuttur.

Adenomların Ayırıcı Tanısı: Diğer bezler normal olmasına rağmen bir bezde anormallik olması adenom tanısını koydurur. Hiperplazi tüm paratiroid bezlerin anormallığı sonucu oluşur. Adenomları, hiperplazik bezlerden ayırmak ve tanı koymak için kesin bir kriter yoktur. Genişlemiş bezin kapsülünün dışında sıklıkla normal doku kitlesinin varlığı adenom için kriterdir.

Normal ve anormal paratiroid bezleri arasındaki ayırım, genellikle bezin boyutuna, ağırlığına ve stromal hücrelerin oranına dayanmaktadır. Bazı aşırı durumlarda ayırım basittir. Ancak ışık mikroskobu ile anormal bezi normal bezden ayırmada, bezin yağ ve parenkim oranı yeterli değildir. Kesin kriterlerin olmayışı hiperplazi ve adenomların insidanslarının farklı oranlarda rapor edilmesine neden olmuştur. Bazı otörler gerçekte PHP vakalarının hemen hepsinin hiperplazi nedeniyle oluştuğunu iddia etmektedir. Fakat genel kanı PHP vakalarının çoğunun (>%80) basit adenomdan, az bir kısmının hiperplaziden oluştuğudur. Tüm ailesel hiperparatiroidizm vakalarında (AHH ve MEN sendromları) altta yatan lezyon hiperplazidir.

Karsinom: Paratiroid karsinomunda karakteristik görünüm kapsüler yapı ve vasküler invazyonu içerir. Hücreler genellikle kalın fibröz bantlarla ayrılmış trabeküller içine yerleşmiştir. Mitotik görünüm hemen daima mevcuttur. Bölgesel lenf nodlarına lokal invazyon oluşur. Akciğer, karaciğer ve kemiğe uzak metastazlar tanımlanmıştır.

Laboratuvar

PHP laboratuvar kriterleri, hiperkalsemi ve uygunsuz olarak normal veya yüksek PTH düzeyleridir. Hipofosfatemide bulunabilir ancak fosfat düzeylerinin normal olması tanıyı dışlamaz.

Hiperkalsemi: Hemen daima yüksek kan kalsiyum düzeyi mevcuttur. Normokalsemik hiperparatiroidizmli vakalarda kalsiyum normaldir. Vitamin D eksikliği nedeniyle maskelenmiş hiperkalsemiler vitamin D uygulanması sonrasında belirgin hale gelirler.

PTH: PTH düzeyi yüksek bulunabilir. Hiperkalsemiye eşlik eden 20 ng/L'nin üzerindeki PTH değeri uygunsuz olarak kabul edilip PHP'yi düşündürmektedir. PTH düzeyleri intakt bir ikinci jenerasyon yöntem veya üçüncü jenerasyon yöntem kullanılarak yapılmalıdır. İkinci jenerasyon ölçüm yöntemleri PTH (1-84), PTH (7-84) ve C terminal uçları ölçmektedir. Bu ölçüm yönteminin PTH ilişkili peptid (PTHrP) çapraz-reaksiyonu olmaz. Böbrek yetmezliği olmadıkça üçüncü jenerasyon ölçüm yöntemleri ikinci jenerasyona göre bir üstünlük sağlamaz.

Hipofosfatemide: Hiperkalsemiye göre daha az güvenilir bir tanı kriteridir. Plazma fosfat seviyesi, PTH'un böbrekteki fosfat klirensini artırdığı için düşer.

24 Saatlik İdrarda Kalsiyum Ölçümü: PHP'de idrar kalsiyum tayini çok önemlidir. Hiperkalseminin ayırıcı tanısında yardımcı olur. Ca klirensi/kreatinin klirensi gibi parametreler AHH'li vakaları ayırmada faydalıdır. AHH'de 24 saatlik idrarda kalsiyum <100 mg'ın altında ve Ca klirensi/kreatinin klirensi oranı <0.01 olur. İdrar kalsiyum atılımı nefrolitiazis riskini değerlendirme de yardımcı olur.

TABLO 1. POY İlişkili Genetik Bozukluklar

Tek Gen Mutasyon Bozuklukları	Kromozom Anomalileri	
Sendromik	Non Sendromik	
- Fragile X sendromu 1 (<i>FMR1</i>) - Genetik otoimmün yetersizlik - Ataksi telenjektazi sendromu - Bloom sendromu - Ovaryen lökistrofi - Denys-Drash syndrome - Perrault syndrome - Galaktozemi - Progresif eksternal oftalmopleji - Blefarofimozis, pitoz, epikantus inversus sendromu - Demirhan Sendromu	- Gonadotropin reseptör gen mutasyonları - Folikülogenez büyüme faktörü geni (adaya gen) mutasyonu - Folikülogenezis de rol alan gen mutasyonları	- Turner syndrome (45X0) - Mozaik formlar - Delesyonlar - Trizomi X (47XXX)

X kromozomu ilişkili Diğer Bozukluklar

Normal yumurtalık gelişimi için kritik bölgeler X kromozomunun uzun kolunda bulunmaktadır. İnsan X kromozomu üzerindeki kritik bölgelerde meydana gelen delesyon ve translokasyonlar (Xq13-q22 ve Xq22-q26) POY gelişiminde öne çıkmaktadır. Ancak X'e bağlı genetik patogeneze epigenetik yollarda katkıda bulunabilmektedir. Epigenetik mekanizmalar ile oosit üzerinde eksprese edilmiş olan ve folikül matürasyonunu düzenleyen genlerde down regülasyon oluşabilmektedir.

Trizomi X

Triple X sendromu da denilen bu sendrom (47, XXX) sık görülen bir anöploidi durumudur. Üçlü X kromozomu ile doğan kızların çoğunda doğumda hiçbir belirti veya semptomu yoktur. Genellikle tipik olarak akranlarına göre daha uzun boylu olma eğilimindedir. Trizomi X olguları genelde normal ovaryan fonksiyonlara sahip olmakla birlikte; literatürde karşımıza olgu sunumları şeklinde POY etiolojisinde bildirilmektedir.

Tek Gen Mutasyonu ile Oluşan POY İlişkili Genetik Bozukluklar

Sendromik Tek Gen Mutasyon Bozuklukları

Kırılğan X Sendromu

Kırılğan X Sendromu, öğrenme güçlüğü ve bilişsel bozukluk gibi bazı problemlere neden olan genetik bir bozukluktur. Genellikle erkekler bu bozukluktan kadınlardan daha ciddi şekilde etkilenmekle birlikte, kadınlarda POY ile ilişkisi bulunmaktadır. Kırılğan X ve kırılğan X ile ilişkili tremor-ataksi sendromu (FXTAS), *FMR1* geninin mutasyonlarından kaynaklanır. X kromozomu q27.3 bölgesinde yer alan *FMR1* genindeki CGG üçlü tekrar dizilerinin sayısı 55-200 arasında olduğu zaman Frajil X premutasyonu ortaya çıkmaktadır. CGG tekrar uzunlukları ~5 - ~44 arasında olan bireyler normaldir, yani etkilenmemişlerdir: ~45 - ~54 arasındaki tekrarlar "gri bölge" denir ve ~55 - ~200 arasında olan bireyler ise premutasyon yani FXS taşıyıcısıdır. 200 ve üzeri CGG tekrarı olan bireyler ise full mutasyon olarak sınıflandırılır. Kırılğan X sendromunda diğer X'e bağımlı kalıtsal hastalıklardan farklı olarak; premutasyon anneler gebe kaldıklarında CGG dizileri fetusa artarak geçebilmektedir. Antisipasyon denilen bu genetik olay sayesinde premutasyonlu annelerin Kırılğan X sendromlu çocukları olabilmektedir. POY

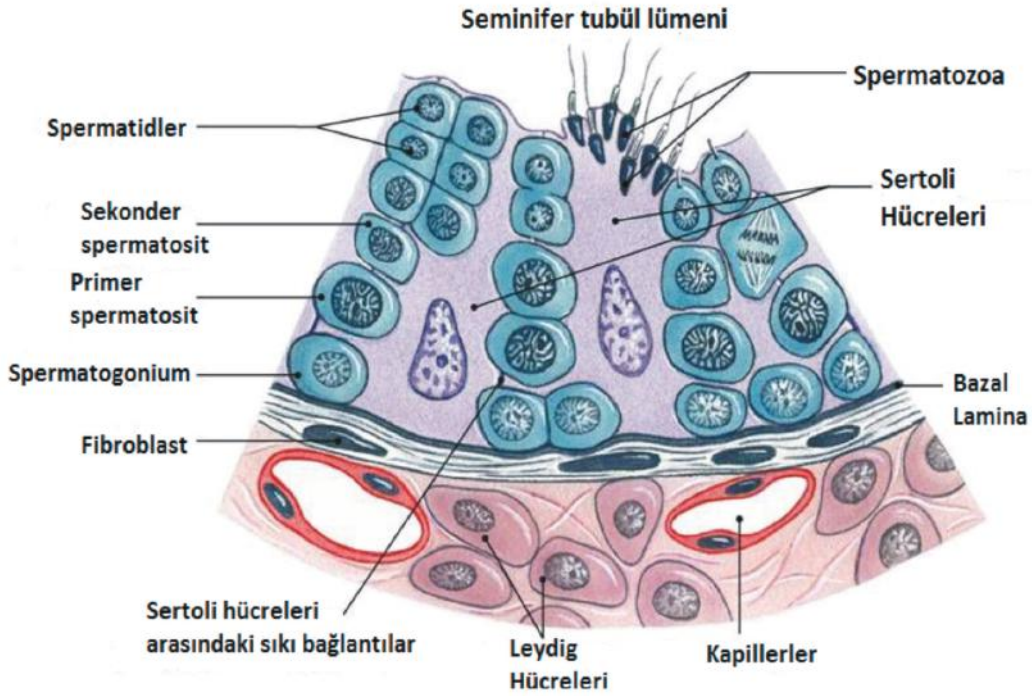
gelişimi daha çok premutasyon grubunda oluşmaktadır ve tam mutasyonlu kadınlarda POY gelişim riski düşüktür. *FMR1* premutasyonu olan kadınlarda POY gelişim riski yaklaşık 10 kat artmıştır. Premutasyonlu kadınlarda POY gelişim mekanizması tam olarak açıklığa kavuşmamış bir konudur. Ancak premutasyonlu kadınlarda; siklus boyunca foliküler fazın daha kısa olduğu, foliküler fazda normal kadınlara göre daha fazla FSH üretildiği ve daha az foliküler faz inhibin B konsantrasyonunun fazla saptandığına dair çalışma sonuçları bildirilmiştir.

Galaktozemi

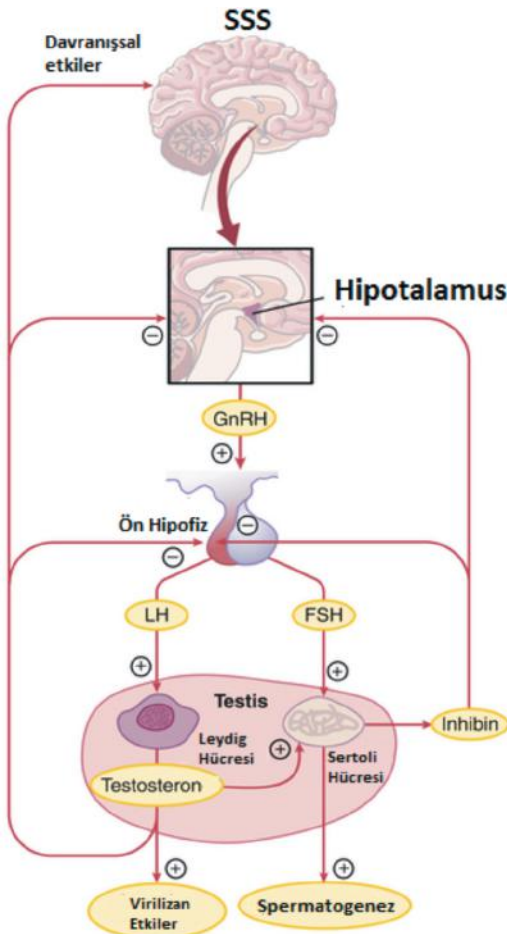
Galaktozemili kadınlarda çok erken dönemde POY gelişebilmektedir. Galaktoz-1-fosfat üridil transferaz enziminin eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan bu hastalıkta, bazen erken dönemde başlayan diyet tedavisine rağmen POY gelişebildiği gösterilmiştir. Mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte, galaktoz metabolitlerinin overler üzerine olan toksik etkisinden bahsedilmektedir. Olgu sunumu şeklinde yapılan nadir histolojik biyopsi çalışmalarında, daha çocukluk çağından itibaren over dokusunda harabiyet başladığı bulunmuştur. Bu çalışmalarda atrezik primordial foliküller, azalmış over parankim dokusu ve fibröz stroma galaktozemili hastalarda gösterilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda ise over dokusunun tamamen normal olduğu söylenmektedir. Nadir görülen bir hastalık olan galaktozemili hastalarda erkekler genellikle gonadal fonksiyonlar açısından korunmaktadır. Ancak kadınların yaklaşık %70'inde POY gelişmektedir. Bu durum; doku düzeyindeki doku özgün GALT mRNA ve enzim düzeyleri ile açıklanmaktadır. Karaciğer en yüksek düzeyde mRNA ve enzim düzeyi içerir iken bunu; böbrek, overler, kalp, iskelet kası ve testis izlemektedir.

Ataksi Telenjektazi Sendromu (ATS)

ATS; progresif serebellar nörodejenerasyon, oküler telanjiektazi, immün yetmezlik, radyasyona duyarlılık ve lenfoid malignitelere karşı artan yatkınlıkla karakterize genetik bir hastalıktır. AT, genomik hasarın onarılmasında rolü olduğu düşünülen bir protein kinaz olan ATM genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Birçok endokrin bezde bozukluk izlenmektedir ve POY gelişimi sıklıdır. Mutasyona bağlı olarak folikülogenez defekti olduğu bildirilen ATS'li kadınlarda esas olarak primer amenore görülmekle birlikte az sayıda olan folikül nedeni ile erişkin dönemde POY gelişebilmektedir.



ŞEKİL 2. Seminifer tubulusların ayrıntılı histolojik yapısı.



ŞEKİL 3. Hipotalamo-hipofizer-testiküler aksın işleyişi.

de gerçekleştirilir. Hipotalamo-hipofizer-testiküler aks; pozitif uyarı akışı ve negatif geribildirim süreçlerinin birlikte yönettiği dinamik bir akıştır. Bu aksın aktivitesiyle hormonal denge sürdürülür ve fertilité sağlanır. Bu aksa ait pozitif uyarı ve negatif geribildirim Şekil 3'te detaylı olarak verilmiştir.

En önemli erkek seks organı olan testislerin karmaşık yapısı nedeniyle, hem fonksiyonel dokularının, hem de bağ dokusunun hastalıkları sık olarak görülmektedir. Başlıca fonksiyonel dokular egzokrin ve endokrin özellikleri iç içe geçmiş olan seminifer tubulus ve Leydig hücreleridir. Testosteron üretiminde ortaya çıkan yetersizlikler bir yandan endokrin etkiler gösterirken, diğer yandan yetersiz spermatogenezle sonuçlanır. Yetersizliğin şiddetine göre; kısmi veya total, izole veya kombine olarak hipogonadizm belirti ve bulguları ortaya çıkmaktadır. Primer hipogonadizm olarak adlandırılan bu tablonun temel özelliği; yetersiz negatif geribildirim nedeniyle FSH ve LH gibi gonadotropinlerde artış, testosteron düzeylerinde düşüklük, sperm yapımında bozukluk veya yetersizliktir. Primer hipogonadizmde yol açabilen hastalıklar doğumsal veya edinsel olabilir ve Tablo 1'de genel olarak verilmiştir.

Konjenital anomaliler testosteron eksikliğinin ortaya çıktığı döneme göre değişik şiddette virilizasyon bozuklukları, cinsiyet farklılaşma bozuklukları ve ağır cinsel karmaşa karşımıza çıkabilirler. Gebeliğin ilk trimesterinde ortaya çıkan testosteron eksikliği ağır virilizasyon bozuklukları, ikinci ve üçüncü trimesterde olanlar ise mikropenis, epispadias gibi daha hafif cinsel gelişim bozukluklarıyla karşımıza çıkabilir. Puberte öncesi oluşan eksiklikler, pubertal özelliklerin ve sekonder cinsiyet karakterlerinin gelişiminde geriliğe, puberte sonrası gelişen eksiklikler ise cinsel fonksiyon bozuklukları ve infertiliteye yol açabilir. Prepubertal ve postpubertal hipogonadizm belirti ve bulgularını Tablo 2'de verilmektedir.

östrojen lokal etki gösterir (orta doz vajinal östrojenin bazı sistemik etkileri olabilir), düşük doz (mini doz) östrojenler MGS tedavisinde (özellikle VVA) kullanılır.

En sık kullanılan östrojen formları, uygulama yolları ve günlük dozları

Oral östrojenler:

Konjuge ekin veya konjuge östrojenler (0.3 -0.625 mg), Türkiye'de preparatı yoktur.

Mikronize östradiol (mikronize formdaki 17β-östradiol), ağızdan (1-2 mg) veya enjeksiyon

Transdermal östrojenler:

Transdermal östradiol (25, 50, 100 µg)

Topikal östradiol jel ve sprey

Vajinal östrojen preparatları: vajinal etinil östradiol halka, östriol krem ve östrodiol tablet

Menopoz semptomları için en düşük etkili doz östrojen (17β-östradiol 0,5-1 mg/gün oral, 25-50 µg/transdermal) kullanılmalıdır. Daha önce uygulanan takvim ayının 1-25 günleri östrojen alma tarzında değil, sürekli kullanım tercih edilmelidir. Östrojen dozunun yeterliliğini değerlendirmek için serum FSH ölçümü kullanılmaz.

Progesteron Tedavisi

Bu grupta endojen progesteron ile idantik olan mikronize progesterone ve sentetik progesteronlar Medroksiprogesteron asetat (MPA) vardır. Progesteron tedavisi uterusu olan estrojen alan kadınlarda ayda minimum 10-14 gün kullanılmalıdır. Mikronize PG dozu 200 mg/gün 10-14 gün, sürekli kombinasyon tedavisinde ise 100 mg/g olarak tercih edilir. Östrojenin düşük doz progesteron ile kombine olarak sürekli kullanımı ile amenore sağlanabilir. Sürekli progesteron kullanımının meme üzerine olumsuz etkilerini gösteren son çalışmalar nedeniyle bu tedavi önerilmez.

Etkinliği tam olarak değerlendirilmemiş olmasına rağmen memenin progesterona maruz kalmasını azaltmak için her üç ayda bir 14 gün progesteron tedavisi de kullanılabilir. Progesteron olarak MPA dan ziyade intermittant olarak doğal progesteron veya noretindron kullanımı tercih edilmelidir.

Endometriumu koruduğu gösterilen oral progestasyonal ajanlar

Medroksiprogesteron asetat (MPA) (2.5 mg/gün veya 5 mg 10- 12 gün/ay)

Progesteron (100 mg/gün veya 200 mg 10- 12 gün/ay)

Noretindron asetat (kombine preparat 0.35 mg gün, veya 5 mg 10- 12 gün/ay)

Drospirenon (2-3 mg /gün), Türkiye'de kombine preparatlarda vardır.

Levonorgestrel (0.075 mg/gün)

Östrojen ve Progesteronun Kombinasyonu:

a. Oral:

Östrodiol valerat-sipreteron asetat

Östradiol-drospirenon

Östradiol-noretindron asetat

Östradiol-norgestrel

Kombine ekin östrojen-MPA, Türkiye'de preparatı yoktur.

Östradiol-norgestimate, Türkiye'de preparatı yoktur.

b. Transdermal:

Östradiol-levonorgestrel, Türkiye'de preparatı yoktur.

Östradiol-noretindron asetat, Türkiye'de preparatı yoktur.

Menopozal Geçişte Oral Kontraseptiflerin Kullanımı

Oral kontraseptifler MHT'e göre daha yüksek doz östrojen ve progesteron (hipotalamus, hipofiz over ekseninin baskılayacak miktarda) içerirler. Oral kontraseptifler genellikle 40-50 yaşlarında, hala kontrasepsiyona ihtiyaç duyan, menopoz semptomları ve kanama kontrolü (ağır kanamaları olan) ihtiyacı olan menopozal geçiş dönemindeki kadınlarda kullanılabilir. 20 mcg etinil estrodiol içeren oral kontraseptifler bu amaçla uygun preparatlardır. Obez, hipertansif, migren baş ağrıları olan kadınlarda oral kontraseptifler önerilmez.

Vazomotor Semptomların Tedavisinde Kullanılan Diğer Hormonal Ajanlar

Tibolon

Dokuya özel östrojenik ve progesteronik özellikleri olan sentetik steroiddir. Uterus ve meme üzerine östrojenik etkisi yoktur. Kemik dansitesi, vazomotor ve vajinal semptomlara yararlı etkileri vardır. Kontrendikasyon bulunmayan kadınlarda vazomotor semptomlar için MHT e bir alternatif olabilir. Diğer menopoz hormon tedavileriyle birlikte kullanılmaz. Meme kanseri öyküsü olanlara önerilmez.

Bazedoksifen ile Birlikte Konjuge Ekin Östrojenler

Bazedoksifen selektif östrojen reseptör modülatörüdür. Konjuge ekin östrojen ile dokuya selektif östrojen kompleksi oluşturmak için kombine edilmiştir. Endometriyum koruması sağladığı için bir progesterone preparatı eklemeye gerek yoktur. Bu kombinasyon uterusu olan semptomatik postmenopozal kadınlarda VMS ve kemik kaybını önlemek amacıyla önerilmektedir. Ülkemizde preparatı yoktur.

Hormon Tedavisi Alan Kadınların Takibi ve Tedavi Süresi

MHT alan kadınlar genelde başlangıçta ilk 3 ay içinde ve sonrasında 6-12 ay da bir etki ve yan etkiler açısından değerlendirilmelidir. Meme ağrısı, progesteronun neden olduğu şişkinlik, ruh hali değişiklikleri, kesintisiz EPT kullanan kadınlarda erken aylarda vajinal kanama görülebilir.

Hastalar meme kanseri riski açısından bilgilendirilmeli ve yaşa uygun meme kanseri taramalarını yaptırmaları önerilmelidir. Anormal vajinal kanama olduğunda endometriumun hiperplazi ve kanser açısından değerlendirme gerekir.

Sistemik kombine MHT tedavisinin riski tromboembolik hastalık ve meme kanseridir. Over kanser riski de tedavi süresine bağlı olarak artabilir. Çeşitli menopoz rehberlerinin bu konudaki önerisi hastaların tedaviye devam açısından yıllık değerlendirilmesi ve kısa tedavi süresi hedeflenmesidir. WHI ve diğer çalışmalar 60 yaşından önce başlanan MHT tedavisinin en az 5 yıl güvenli olduğunu göstermiştir.

TABLO 3. Atipik Genitalyası Olan Bireyin SGB Açısından Başlangıç Değerlendirmesi

Klinik özellikler**Yenidoğan**

- Erkek fenotip ve aşağıdakilerden herhangi biri
- Bilateral nonpalpabl gonadlar
 - Ciddi hipospadias
 - Unilateral veya bilateral kriptorşidizm ve/veya mikropenise eşlik eden herhangi bir derecede hipospadias
- Kadın fenotip ve aşağıdakilerden herhangi biri
- Kliitoromegali
 - Posterior labial füzyon
 - Labioskrotal kıvrım veya inguinal bölgede palpabl gonadlar
 - Seks kromozomu ile uyumsuz genital görünüm

Aile ile iletişim

- Yenidoğan birey için aileyi motive edin
- Yenidoğan sağlıklı ise aileye güven verin
- Cinsiyetin erken atanmasından, bebeğin adlandırılmasından ve doğum belgesinin tamamlanmasından kaçının
- İlk değerlendirmenin günler veya haftalar süreceğini bildirin

Başlangıç laboratuvar testleri

- Seks kromozomlarının hızlı bir şekilde belirlenmesi (karyotip analizi veya başka bir yöntem ile)
- Adrenal steroidler:17-OHP ve 17-Hidroksipregnenolon, kortizol, 11-deoksikortizol (KAH'nin diğer nadir nedenleri için)
- Elektrolitler
- Gonadlar, uterus ve vajinayı değerlendirmek için abdominal ve pelvik ultrasonografi

Yorumlama ve ileri testler**XX karyotip**

17-OHP	AMH	Olası Tanı	Yorum
Çok yüksek	Normal kadın aralığı	• KAH (21-Hidroksilaz eksikliği)	• Adrenal kriz riski, tedavi et • Gonadlar palpe edilemez
Yüksek	Normal kadın aralığı	• KAH (21-Hidroksilaz eksikliği) • XX KAH'nin diğer formları • Stres	• Adrenal kriz riski • Elektrolit takibi • Stres mevcutsa 17-OHP tekrarı • Kesin tanı için diğer adrenal steroidleri ve/veya ACTH stimülasyon testini yorumlayın
Normal	Normal	• Gestasyonel hiperandrojenizm	• Gebelik sürecinde maternal virilizasyon
Normal	Normal kadın aralığından yüksek	• Testiküler veya ovotestiküler SGB	• Yüksek testosteron ve AMH (Kadın aralığının üstünde) testiküler doku varlığını gösterir • Nedeni belirlemek için SRY, NR5A1 test edin • Palpabl gonadlar olabilir

XY karyotip

17-OHP	AMH	Olası Tanı	Yorum
Uterus yok	Normal erkek aralığı	DHT sentez veya etkisinde defekt	• T: DHT (aynı birimlerde ifade edildiğinde) <10: 1 (normal) • Yüksek T-Muhtemel AIS • Normal T-Olası AIS, 17-Beta HSD veya gonadal disgenezis • Düşük T- 3-Beta HSD2 veya XY KAH'ni diğer formları • T:DHT >10:1 (Yüksek) • 5-alfa redüktaz eksikliği • LH düşük ise, hCG stimülasyon testi düşün
Uterus var veya Yok	Düşük AMH	Gonadal disgenezis (Testiküler fonksiyonda global defekt)	• Nedeni tespit etmek için genetik test • NR5A1 • Diğer mutasyonlar

Y-kromozom mozaizm/kimerizm (Ör:45,X/46,XY)

Fenotip	Olası Tanı veya Kategori	Yorum
Birçok olasılık: • Normal veya disgenetik testisler • Normal veya disgenetik overler • Streak gonadlar • Ovotestis • Miks gonadal disgenezis	Seks kromozomal SGB	Disgenetik gonad mevcut ise, gonadoblastoma için artmış risk 45,X karyotip mevcutsa, ekokardiyografi ve renal US

TABLO 2. Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflandırması

I. Tip 1 diyabet (β -hücre destrüksiyonu, genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açar.)

A. Otoimmün

B. İdiyopatik

II. Tip 2 diyabet

Ön planda insülin direnci ile birlikte kısmi insülin eksikliğinin olduğu tablodan, ön planda insülin salınım defekti ile birlikte insülin direncinin olduğu tabloya kadar değişebilir.

III. Diğer spesifik diyabet tipleri

A. β -hücresi fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)

- 20. Kromozom, HNF-4 α (MODY1)
- 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)
- 12. Kromozom, HNF-1 α (MODY3)
- 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)
- 17. Kromozom, HNF-1 β (MODY5)
- 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)
- 2. Kromozom, KLF11 (MODY7)
- 9. Kromozom, CEL (MODY8)
- 7. Kromozom, PAX4 (MODY9)
- 11. Kromozom, INS (MODY10)
- 8. Kromozom, BLK (MODY11)
- Mitokondriyal DNA
- 11. Kromozom, Neonatal DM (INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)
- 11. Kromozom, KCNJ11 (MODY13)
- 3. Kromozom, APL11 (MODY14)
- Diğerleri

B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler

- Leprechaunism
- Lipoatrofik diyabet
- Rabson-Mendenhall sendromu
- Tip A insülin direnci
- Diğerleri

C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları

- Fibrokalkülöz pankreatopati
- Hemokromatoz
- Kistik fibroz
- Neoplazi
- Pankreatit
- Travma/pankreatektomi
- Diğerleri

D. Endokrinopatiler

- Akromegali
- Aldosteronoma
- Cushing sendromu
- Feokromositoma
- Glukagonoma
- Hipertiroidi
- Somatostatinoma
- Diğerleri

E. İlaç veya kimyasal ajanlar

- Atipik anti-psikotikler
- Anti-viral ilaçlar
- β -adrenerjik agonistler
- Diazoksid
- Fenitoin
- Glukokortikoidler
- α -İnterferon
- Nikotinik asit
- Pentamidin
- Proteaz inhibitörleri
- Tiyazid grubu diüretikler
- Tiroid hormonu
- Vacor
- Statinler
- Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar)

F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları

- Anti insülin-reseptör antikorları
- Stiff-man sendromu
- Diğerleri

G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar

- Alström sendromu
- Down sendromu
- Friedreich tipi ataksi
- Huntington korea
- Klinefelter sendromu
- Laurence-Moon-Biedl sendromu
- Miyotonik distrofi
- Porfiriya
- Prader-Willi sendromu
- Turner sendromu
- Wolfram (DIDMOAD) sendromu
- Diğerleri

H. Enfeksiyonlar

- Konjenital rubella
- Sitomegalovirus
- Koksaki B
- Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

IV. Gestasyonel diabetes mellitus

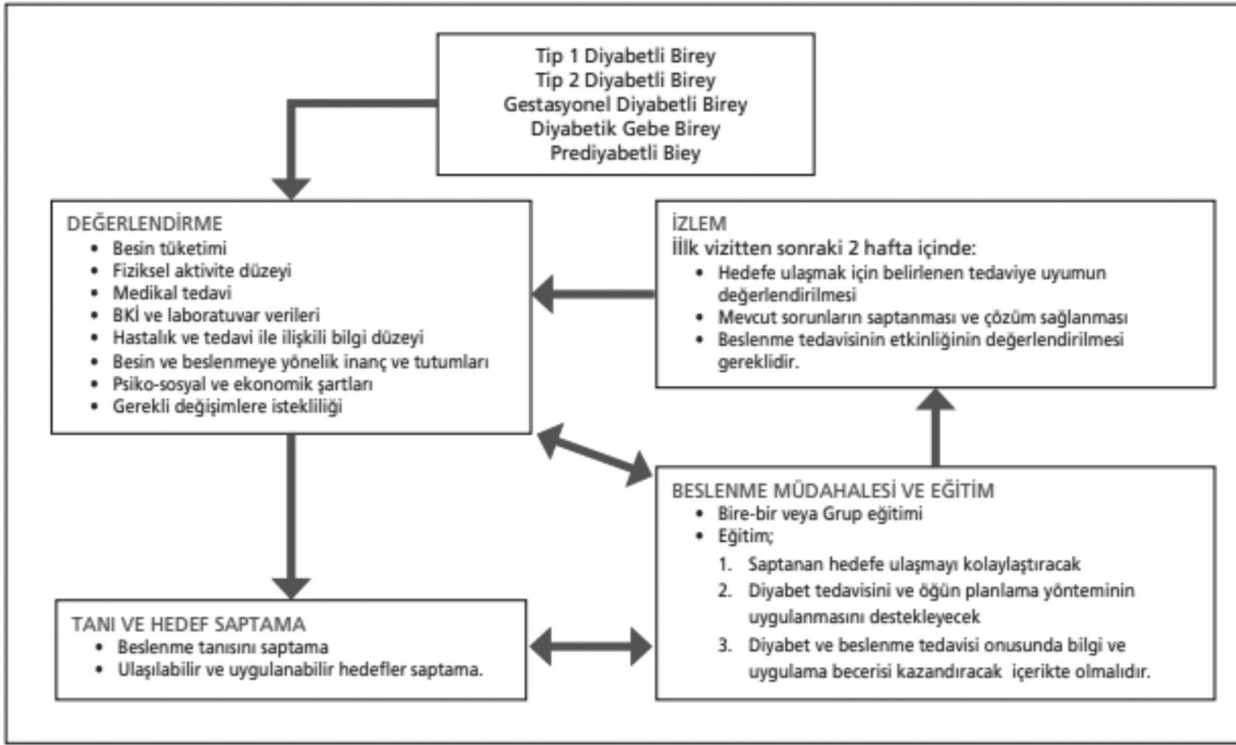
HNF: Hepatosit nükleer faktör, MODY: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet (maturity onset diabetes of the young), IPF: İnsülin promotör faktör, NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, BLK: Beta lenfosit-spesifik kinaz, HIV: İnsan immün eksiklik virusu, DIDMOAD sendromu: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu), KLF11: Kruppel like factor 11, CEL: Carboxyl ester lipase (bile salt-dependent lipase), PAX4: Paired box4, ABCC8: ATP-binding cassette C8, KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11, INS: İnsülin.

1997 ye gelindiğinde ise ADA diyabeti klinik ve patolojik tiplere ayırdı: Önceleri NIDDM olarak bilinen Tip 2 diyabet insülin direnci ve insülin salgısında ileri derecede azalmanın eşlik ettiği ve 45 yaş üstü, genellikle obez erişkin diyabet vakalarının %90'ından fazlasını teşkil ettiği şeklinde tarif edilmiştir. Önceleri IDDM olarak bilinen Tip 1 diyabet ise genellikle gençlerde olup olguların %2-5'ini oluşturduğubildirilmiştir. Gestasyonel diyabet, gebelikte başlayan veoral glukoz tolerans testinde (OGTT) glukoz intoleransı ile tanısı konulan diyabetolarak tarif edilmiştir. Diğer spesifik tipler; β -hücre fonksiyonunda ve insülin etkisinde genetik defektler, diğer endokrinopati-

lerve pankreas harabiyeti sonucu oluşan diyabet formları olarak tarif edilmiştir.

2014 yılında ADA tarafından güncellenen sınıflandırma kriterleri hala büyük ölçüde kabul görmektedir. Bu sınıflandırma önerilerine göre IDDM ve NIDDM terimleri terk edilmiştir. Çünkü bu terminoloji sınıflandırma yaparken etyolojiden çok tedaviye göre bir sınıflandırma yapmaya yöneltmiştir ve karışıklığa sebep olmuştur. Diyabetin etyolojik sınıflandırması Tablo 2'de verilmiştir.

Diyabetin mevcut sınıflandırması iki özelliği ile önceki sınıflandırmalardan farklıdır. İlk olarak, IDDM veya NIDDM



ŞEKİL 1. Diyabetli bireylerde tıbbi beslenme tedavisinin uygulama aşamaları.

sağlar. Ayrıca Tip 2 DM 'li hastaların kan şekeri regülasyonu- nu sağlamak ve hipoglisemi riskini azaltmak için öğün ve ara öğünlerin zamanı, tüketilmesi önerilen karbohidrat miktarı belirlenmeli, karbohidrat alımı günden güne abartılı ölçüler- de değişmemeli ve olabildiğince benzer miktarlarda tüketil- mesine özen gösterilmelidir. Meyvede bulunan doğal fruktoz tüketimi enerji gereksiniminin %12'sini aşmamalı, günlük 200 g meyve tüketilmesi önerilmektedir. Tip 2 DM'li bireylerde ge- nel popülasyona önerilen miktarda yani 14 g/1000 kkal / gün posa tüketimi önerilmektedir. Tip 2 DM'li bireyler kardiyovas- küler hastalık açısından artmış risk altındadırlar. Bu nedenle diyabetli hastalarda doymuş yağ alımı günlük enerjinin %7-8 olacak şeklinde sınırlandırılmalı, trans yağlardan kaçınılmalı- dır. Haftada iki veya daha fazla porsiyon balık tüketimi, yeterli omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri sağlar ve bu miktarda tüketim önerilmektedir. Normal böbrek fonksiyonu olan Tip 2 DM'li hastalara protein kısıtlaması önerilmez. Enerji gerek- siniminin %20'nin üzerinde proteinlerden sağlanmasının di- yabet tedavisi ve komplikasyonlarına etkisi bilinmemektedir. Tip 2 DM'li hastalara herhangi bir vitamin veya bitkisel destek önerilmemektedir. Kilolu ve obez bireylerde vücut ağırlığında %5 civarındaki azalma bile insülin direncini azaltmaktadır. Vücut ağırlığında azalma sağlamak için günlük enerji gerek- siniminden 500-750 kkal azaltma yapmak gereklidir ve böylece ayda 2-3 kg kilo kaybı sağlanabilir.

Etkili bir TBT'de, diyabet tedavisinde kullanılan birçok ilaca benzer şekilde, ilk 6 ayda HbA_{1c} düzeylerinde belirgin iyileşme sağlanabilir. HbA_{1c}'deki bu azalma Tip 1 diyabetli bireylerde %1-1.9, tip 2 DM'li bireylerde %0.3-2 olarak bildirilmiştir. Ay- rıca TBT'si ile total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit düzey-

lerinde azalmalar sağlanmıştır. Metabolik etkinliğin yanında maliyet etkin bir tedavi şeklidir.

Egzersiz ve Fizik Aktivite

Egzersiz ve fiziksel aktivite diyabet tedavi planının önemli bir parçasıdır. Tip 2 diyabette hastanın özelliklerine ve mevcut komplikasyonlarına göre tüm hastalara önerilmektedir.

Diyabette Egzersizin Etkileri;

- Fiziksel aktivite ve egzersiz, kan glukozunun regülasyonu üzerine olumlu etki sağlamaktadır
- Hipertansiyon kontrolüne katkıda bulunmaktadır
- Düzenli yapılması halinde egzersiz, hem vücut yağ dağılı- mını olumlu yönde etkiler hem de karın bölgesindeki yağ depolanmasını azaltır.
- Kaybedilen kilonun korunmasına yardımcı olur.
- Yaşam kalitesini olumlu etkiler.

ADA önerisine göre kılavuzlara uygun şekilde takip ve teda- vi edilen asemptomatik diyabetli hastalarda, tempolu yürüyüşü aşmayan hafif-orta şiddetli egzersiz öncesi ek değerlendirme ya- pılmasına gerek yoktur. Bunun dışındaki diğer hastalar kronik ve akut komplikasyonlar açısından egzersiz öncesi değerlendiril- melidir.

Diyabetlilerde egzersiz öncesi yapılacak incelemeler;

- Kan glukoz seviyeleri ve HbA_{1c} gözden geçirilir.
- Kardiyovasküler sistem muayenesi yapılır ve istirahat EKG'si çekilir. Kardiyovasküler hastalık açısından risk fak- törleri (hipertansiyon, dislipidemi, sigara, aile öyküsü gibi) ve semptomları değerlendirilir.

latılamamıştır. Obezite, aynı boy uzunluğu gibi büyük ölçüde kalıtsaldır. Örneğin, evlatlık olan insanların obezite açısından biyolojik ailelerine daha çok benzemeleri genetiğin daha baskın bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Ek olarak tek yumurta ikizlerinde ayrı yerlerde ve koşullarda yaşasalar bile VKİ açısından birbirlerine benzedikleri bilinmektedir. Obezitede genetik faktörlerin büyük ölçüde ön planda olduğu düşünülse de, obezite genetik olarak Mendelyen tipte aktarılmamaktadır ve tanımlanabilmiş patolojik genetik farklılıklar ancak %5 civarındadır. Hernekadar obezitenin etyolojisinde genetik kalıtımın rolü ön planda olsa da çevresel ve kültürel faktörlerin de obezite üzerine etkisi göz ardı edilemez. Örneğin, gelişmiş ülkelerde obezite daha çok fakir kadınlarda görülmekteyken, gelişmekte olan ülkelerde ise obezite daha çok zengin kadınlarda görülür. Ek olarak çocuklarda obezitenin televizyon izleme süresi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Diyet ile obezitenin ilişkisi büyük tartışma içeren bir konu olmakla birlikte, yüksek yağ içerikli diyetlerin hızlı emilen basit karbonhidratlar ile kombinasyonunun obeziteye yol açtığı bilinmektedir. Ek faktörler arasında en önemlilerinden biri de uykuudur. Yapılan deneysel ve epidemiyolojik birçok çalışmada yetersiz uyku saatinin insanlarda obeziteye yol açtığı gösterilmiştir. Nadir olarak bağırsak mikrobiyotası ve bazı viral enfeksiyonların da obezite ilişkisi ortaya konulmuştur ancak bu konudaki bilgiler yetersizdir. Genel olarak obezitenin etiyolojik sınıflandırılması

Spesifik Genetik Sendromlar

Deneysel olarak Ob (obez) gen mutasyonlu farelerin elde edilmesi, genetik-obezite ilişkisi için bir dönüm noktası olmuştur. Aynı kalori ile beslenmelerine karşın ob genetikli farelerde, diğer farelere göre kilo alımının devamı, insülin resistansı ve hiperfaji (kontROLSÜZ İştah) izlenmiştir. Ob geni insanlarda da yağlı dokuda izole edilmiş ve insanlarda obezite üzerine etkisi üzerine çalışılmaktadır. Ob geni, adını Yunancada zayıf anlamına gelen leptos kelimesinden alan leptin hormonunun üretimini sağlar. Leptin, adipöz hücrelerden üretilir ve birincil işlevini hipotalamus üzerinden gerçekleştirir. Yüksek leptin seviyesi gıda alımını azaltıp, enerji harcanmasının arttırır. Morbid ve erken yaş başlangıçlı obeziteye sahip bazı ailelerde leptinin kendisi veya reseptör mutasyonu bulunduğu gösterilmiştir. Bu bireylerde ek olarak başka hormonal bozuklukların da olduğu (örneğin sıklıkla hipogonadotropik hipogonadizm) ve bu hormonal bozuklukların leptin replasman tedavisi ile gerileyebileceği gösterilmiştir. Obeziteye yol açan tanımlanmış diğer nadir gen mutasyonları da mevcuttur. Proopiomelanokortin (POMC) kodlayan gende mutasyonun olması alfa melanosit stimüle edici hormon (α -MSH) üretiminin durmasına ve hipotalamusta iştahın baskılanamamasına neden olur. Ek olarak POMC mutasyonu olan hastalarda kızıl saç, adrenal yetmezlik ve ciltte solukluk izlenir. Proenzim konvertaz (PC-1) mutasyonun da benzer şekilde α -MSH üretimini durdurması üzerinden obeziteye neden olduğu düşünülmektedir. α -MSH ise, hipotalamusta iştah baskılayıcı etkinliğini melanocortin reseptör tip 4 (MC4R) üzerinden göstermektedir ve MC4R'ün heterozigot kalıtılan fonksiyon kaybının, ciddi obezitenin nerdeyse %5'ine neden olduğu düşünülmektedir. Obezite ilişkili gen mutasyonları Tablo 4'te gösterilmiştir.

TABLO 4. Obeziteye İlişkili Tek Gen Mutasyonları

Leptin (LEP)
Leptin reseptör (LEPR)
Proenzim konvertaz (PC-1)
Proopiomelanokortin (POMC)
Melanocortin reseptör tip 4 (MC4R)

Obeziteye ilişkin zaman içerisinde özgün bazı sendromlar da tanımlanmıştır. Prader-Willi sendromu otozomal resesif (OR) kalıtılan, nörogelişimsel problemler, obezite, mental retardasyon, kısa boy, hipotoni, küçük ekstremiteler, hipogonadotropik hipogonadizm, balık ağız ve hiperfaji ile karakterize bir patolojidir. Bardet-Biedl sendromu ise heterojen genetik kalıtmı obezite, mental retardasyon, retinitis pigmentosa, diyabet, renal ve kardiyak malformasyonlar, polidaktili ve hipogonadotropik hipogonadizm ile izlenir. Daha nadir olmakla birlikte, genellikle OR kalıtmı, Ahlstrom's, Cohen's ve Carpenter's sendromları da 2-5 yaş arası tanımlanmış diğer obezite sendromlarıdır.

Obezite İlişkili Patolojiler

Obezite hastaları değerlendirilirken her zaman altta yatan patolojik bir durumun olabileceği akılda tutulmalıdır. Obezite ile ilişkilendirilebilecek kronik hastalıkların başında Cushing's sendromu, hipotiroidizm, insülinoma, kraniofarenjioma veya diğer hipotalamik patolojiler akla gelmelidir. Obezite ve artmış vücut ağırlığına sahip olmak dünyada ölüm sebeplerinin önde gelen nedenlerindendir. Obez bireylerin normal vücut ağırlığına sahip insanlara göre tüm nedenlere bağlı ölüm sıklıkları %50-100 artmış olup ölüm sebeplerinin başında da sıklıkla kardiyovasküler olaylar yer almaktadır. Amerika'da obezite, önlenbilir ölüm sebeplerinde 2. sırada olup yılda yaklaşık 300.000 ölüme yol açmaktadır.

Obezite, diyabet ilişkisi uzun yıllardır araştırılmıştır. Hiperinsülinemi ve insülin rezistansı obeziteye sıklıkla eşlik etmektedir ve kilo kaybı veya alımından direkt olarak etkilendirir. Bu ilişkide major rol oynayan faktörler, insülin reseptör downregülasyonu ön planda olmakla birlikte artmış serbest yağ asitlerinin insülin aktivitesini bozması, hücre içi lipid birikimi, adipositlerden salgılanan sitokin ve adiponektinlerdir. Tip 2 diyabeti olan bireylerin %80'i obez olmakla birlikte obez olan bireylerin tümünde diyabet gözlenmemesinin sebebi tam olarak aydınlatılamamıştır, ancak insülin rezistansı ve hiperinsülinemi olan tüm obez bireylerde egzersiz ve kilo kaybının insülin duyarlılığını arttırdığı ve kan şekeri kontrolüne katkı sağladığı bilinmektedir.

Üreme sisteminin de hem kadın hem de erkeklerde obeziteden sık etkilendiği gösterilmiştir. Özellikle erkeklerde obezite artmış yağ dokusu ile karakterize olması nedeniyle sıklıkla jinekomasti ile birlikte seyretmektedir. İdeal VKİ %160 ve üzeri olan erkeklerde plazma testosteron, seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) düzeylerinde azalma, plazma östrojen seviyesinde ise artma sıklıkla gözlenir. Ancak jinekomasti gözlenen bu erkek bireylerde genellikle libido, maskülenizasyon, libido ve spermatogenez çoğunlukla korunmuştur. Serbest testosteron düzeyi ise sıklıkla VKİ %200'ün üzerine çıkmış erkeklerde azalır. Kadınlarda menstrüel siklus anormalliklerinin obezite ilişkisi uzun zamandır bilinmektedir. Obezitesi olan kadınlarda,

mektedir. Asıl sorun kortizol aks anormalliğinin obezite gelişmeden önce mi yoksa obezite geliştikten sonra mı ortaya çıktığıdır. Tükürükte kortizol düzeyi ölçmenin HPA aks bozukluğunu saptamak için önemli bir metot olduğu gösterilmiştir. Obezitede santral glukokortikoid reseptörlerinde yetersizlik saptanmıştır. Ayrıca glukokortikoid reseptör gen polimorfizmi ile santral obezite arasında bir ilişki olduğu da gösterilmiştir.

Obezlerde büyüme hormonu üretiminde azalma olur. Bu azalmanın leptin ile ilgisi olmadığını yeni bir çalışmamızda ortaya koyduk. IGF-1 düzeyleri normal iken IGFBP-1 ve IGFBP-3 düzeyleri artar.

Erkeklerde testosteron düzeyleri azalırken kadınlarda testosteron ve androstenedion artar, progesteron ise azalır.

Kadınlarda SHBG azalır ve serbest testosteron yükselir.

İnsülin düzeyleri artar ve insülin rezistansı gelişir. Yeni yapılan bir çalışmada postmenapozal obez kadınlarda boyun çevresi ölçümünün insülin rezistansı konusunda iyi bilgi verdiği ortaya konmuştur. Eğer boyun çevresi 39 cm'den küçükse insülin rezistansı riski düşük iken, 42 cm'den fazla olması durumunda insülin rezistansı ve testosteron yüksekliği riski artmaktadır.

Obezitede görülen major fizyopatolojik değişiklikler şunlardır:

1. Yağ dokusunda aşırı lipid depolanması
2. Kas ve yağ dokusunda insülin sensitivitesinin azalması
3. Yemeklere aşırı insülin cevabı
4. Artmış leptin konsantrasyonu
5. Leptine santral ve periferik sensitivitenin azalması

Obezite ile Birlikte Olan Hastalıklar

Obezitede mortaliteyi etkileyen faktörler vücut yağ dağılımı, obezitenin şiddeti ve sedanter yaşam biçimidir. Obezite ile birlikte olan hastalıklar Tablo 7'da verilmiştir.

Obezite Tanısı

Tanı iki şekilde yapılır:

1. Ağırlığın ideal kilodan %120 fazla olması

TABLO 7. Obezite ile Birlikte Olan Hastalıklar

İnsülin Rezistansı-Hiperinsülinemi
Tip 2 Diabetes Mellitus , AKŞ>110 mg/dl (Bozulmuş açlık glukozu)
Hipertansiyon (>130/85 mmHg)
Koroner arter hastalığı
Hiperlipidemi-Trigliseridemi (>150 mg/dl)
Safra kesesi hastalığı
Bazı kanserler (Uterus, meme ve kolon)
Osteoartrit
İnme
Uyku apnesi
Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
Astım
Solunum zorluğu
Gebelik komplikasyonları
Menstruasyon düzensizlikleri
Hirsütizm
Cerahi risk artışı
Psikolojik stres
Stres inkontinans
Mikroalbuminüri

2. BMI >30 Kg/ m² olması

İdeal kilo=Boy - 100 - [(boy - 150)/4] formülü ile hesaplanır.

Vücut kitle indeksi (BMI=Body mass index) obezite tanımında en sık kullanılan ölçümdür. Vücut ağırlığının (Kg olarak) boyun metre cinsinden karesine bölünmesi (m²) ile bulunur (Kg/m²). Buna Qutelet indeksi de denir. BMI < 24.9 Kg/m² ise sağlıklı, 25-29.9 Kg/m² ise aşırı kilolu, 30-34.9 Kg/m² ise hafif obezite (EVRE I OBEZİTE, Komplikasyon Riski: Orta), 35-39.9 Kg/m² ise şiddetli obezite (EVRE II OBEZİTE, Risk: Şiddetli), 40 ve üstü çok şiddetli (morbid) obezite (EVRE III OBEZİTE, Risk: Çok şiddetli) denir. BMI 18.5 Kg/m²'den az ise kilo azlığı sözkonusudur. Asyalılar ve Japonlar için BMI> 23 Kg/m² ise aşırı kilolu, BMI>25 ise obez olarak kabul edilmektedir.

Obezite Tipleri

Yağ dağılımına göre obezite:

Santral veya visseral obezite: Bu tip obeziteye abdominal, erkek tipi (android), kayış veya kemer üstü ve elma tipi obezite isimleri de verilir. Santral obezitede bir birimde daha fazla yağ hücresi vardır. Bu yağ dokusunda kan akımı, glukokortikoid ve androjen reseptörleri fazladır. Metabolik hastalıklar bu obezitede sık görülür. İnsülin rezistansı ve tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi (bunların hepsine Metabolik Sendrom adı verilir), non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve koroner arter ve serebral arter hastalıkları (inme) bu obezite tipinde sık görülür.

Subkutanöz, kadın tipi (jineoid), gluteofemoral, kemer altı, armut tipi obezite

Yağ dağılımı en iyi bel çevresi ile değerlendirilir.

Diğer bir sınıflama:

Hipersellüler obezite: çocukluk çağında olur. Adiposit sayısının artması ile karakterizedir

Hiperplastik obezite: erişkinlerde olur. Adiposit hacminin artması ile karakterizedir. Hücre sayısı değişmez. Ancak bazı morbid obezlerde hipersellüler obezite olabilir.

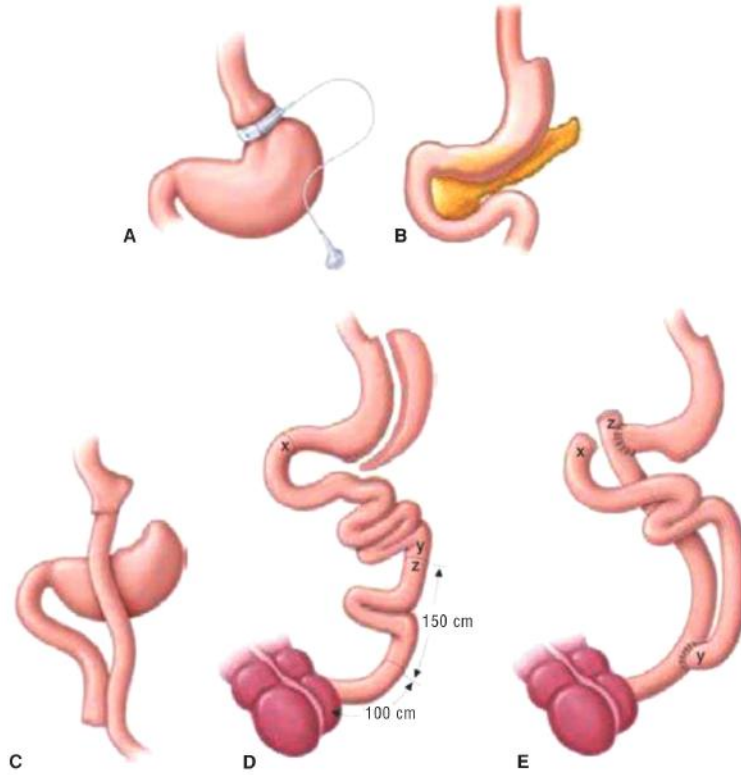
Obez bir hastanın klinik olarak değerlendirilmesi

Obez bir hastanın değerlendirilmesinde aşağıda hususlar ele alınır:

1. Obezitenin tipi ve derecesinin saptanması
2. Obezite nedeniyle hastanın morbidite ve mortalite risk durumunun saptanması
3. Birlikte olan hastalıkların saptanması
4. Psikolojik durumunun ayırt edilmesi
5. Genetik veya diğer nörolojik hastalıkların ayırt edilmesi
6. Endokrinolojik nedenlerin (insülin rezistansı, hiperandrogenizm) ortaya konması
7. Tedavi edilebilir bir neden olup olmadığının saptanması gerekir.

Vücut Yağının Hesaplanması ve Risk Değerlendirilmesi (Antropometrik Ölçümler)

Aşırı kilo, kilonun normalin üstünde olmasına işaret ederken obezite aşırı vücut yağlanmasını gösterir. Bu ikisinin ayrımı vü-



ŞEKİL 1. Bariatrik cerrahi prosedürleri. **A.** Laparoskopik ayarlanabilir mide kelepçesi. **B.** Laparoskopik tüp mide. **C.** Roux-En-Y gastrik bypass. **D.** Biliopankreatik saptırma ve duodenal switch. **E.** Biliopankreatik saptırma (Harrison's principles of Internal Medicine 19. baskıdan uyarlanmıştır).

gözlenmiştir. İlacın kilo verdirici etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak gama aminobutirik asit reseptör modülasyonu, karbonik anhidraz inhibisyonu ve glutamat antagonizması üzerinden etkilerinin olduğu tahmin edilmektedir. En sık gözlenen yan etkiler parestezi, ağız kuruluğu, kabızlık, tat alma bozukluğudur. Topiramatin konjenital yarık damak riskinde artışa yol açması nedeni ile üreme çağındaki kadınlara reçete edilmesi durumunda aktif doğum kontrolü önerilmelidir. Fentermin tedavi dozu 15-37.5 mg/gün olarak belirlenmiştir. Fentermin/Topiramat tedavi dozu ise 3.75/23 mg 14 gün, sonra 7.5/46 mg/gün olup izlemde kilo kaybı durumuna göre doz ayarlaması yapılabilir.

Cerrahi Tedavi

Bariatrik cerrahi, ciddi obez hastalarda ($VKI \geq 40 \text{ kg/m}^2$) ya da evre 2 obezitesi olan ($VKI > 35 \text{ kg/m}^2$) ve obezite ilişkili ciddi komorbiditesi olan hastalarda göz önünde bulundurulabilir. Anatomik değişikliklere göre obezite cerrahileri restriktif, restriktif malabsorbtif ve malabsorbtif olmak üzere 3 kategoriye ayrılır. Bariatrik cerrahi prosedürleri Şekil 1'de gösterilmiştir. Son dönemde bariatrik cerrahinin kilo kaybı sağlamadaki klinik faydaları büyük ölçüde barsak hormonları metabolizması ve yağ doku metabolizmasındaki değişikliklere bağlanmıştır. Bu cerrahi ile ön bağırsağın devre dışı bırakılması; ghrelin, GLP-1, peptid YY3-36 ve oksintomodulin düzeylerinde değişikliğe neden olur. Besin alımı ve kilo kontrolündeki ek etkiler vagal sinizasyon değişikliklerine de atfedilebilir. Özellikle visceral yağ kitlesinde görülen azalma; birçok metabolik, adipokin ve infla-

matuar değişiklikle ilişkilidir. Bu cerrahiler ile insülin duyarlılığı ve glukoz kullanımında iyileşme, serbest yağ asidi akışında azalma, adiponektin düzeylerinde artış ve interlökin-6, tümör nekroz faktörü-alfa ve yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein düzeylerinde azalma görülür.

Restriktif cerrahiler, midenin besin alım kapasitesini azaltırlar ve mide boşalmasını geciktirirler. Laparoskopik ayarlanabilir mide kelepçesi bu yöntemlerin prototipidir. Cilt altına yerleştirilen bir rezervuar sayesinde kelepçenin çapı ayarlanabilir. Rezervuara salın enjekte edilmesi ile kelepçe sıkışırken, salının geri çekilmesi ile kelepçe gevşemekte ve bu şekilde mide ağzının ölçüsü değişmektedir. Bu yöntem ile tahmin edilen 5 yıllık kilo kaybı %20-25'tir. Laparoskopik tüp mide ameliyatında ise mide; zımbalama ve dikey olarak bölme yöntemi ile büyük kurvaturun yaklaşık %80'i çıkarılacak şekilde küçültülür ve küçük kurvatur düzeyinde ince muz şekilli mide kalır. Kelepçe yöntemine göre tüp mide yöntemi daha etkin kilo kaybı sağlamaktadır.

Malabsorbtif cerrahilere örnek olarak jejunoileal bypass ve biliopankreatik saptırma verilebilir. Bu yöntemler ile fonksiyonel ince barsağın uzunluğu kısaltılarak, besin emilimi azaltılır.

Restriktif-malabsorbtif cerrahiler ise Roux-En-Y gastrik bypass (RYGB) ve duodenal switchli biliopankreatik diversiyon olmak üzere iki şekilde yapılır. Bu prosedürler arasında en sık uygulanan ve en sık kabul gören RYGB'dir. Bu cerrahi açık cerrahi şeklinde ya da laparoskopik cerrahi şeklinde yapılabilir. Bu yöntemler ile ortalama %30-35 oranında kilo kaybı sağlanmakta ve 5 yıllık takiplerde %60 hastada kilo idame ettirilebilmek-

TABLO 3. Sekonder Dislipidemi Nedenleri

Obezite
Hipotiroidi
Tip 2 diyabet
Kronik böbrek hastalığı
Aşırı alkol tüketimi
Nefrotik sendrom
Primer biliyer siroz ve diğer kolestatik hastalıklar
Romatoid artrit ve diğer kollajen doku hastalıkları
HIV enfeksiyonu
İlaçlar (Tiyazid diüretikleri, beta blokerler, oral estrogen, olanzapin)

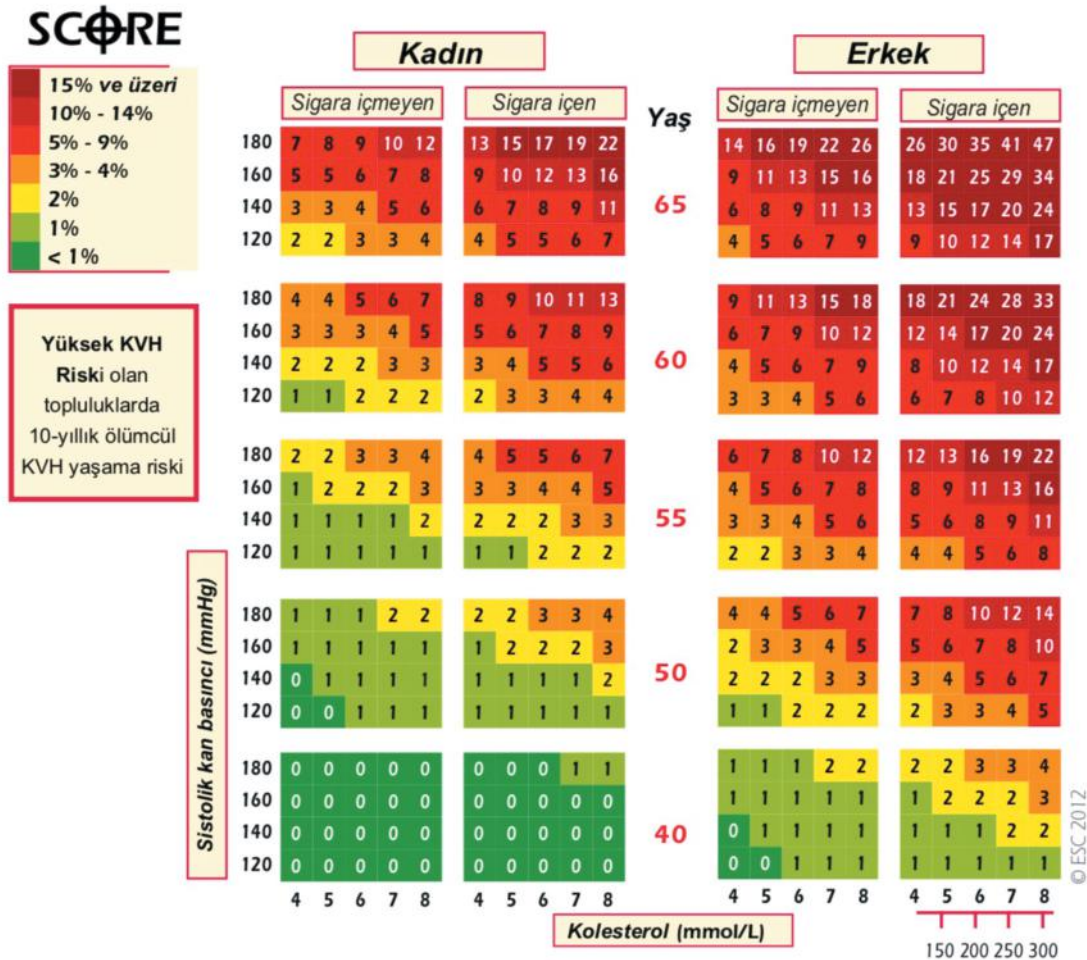
düzeylerinin ise değişmediği gösterilmiştir. Açlık iken yapılan kan ölçümlerinin toklukta yapılan ölçümlere göre kardiyovasküler riski daha iyi gösterdiğine dair bir çalışma bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda açlık ve tokluk LDL-K ölçümlerinin kardiyovasküler riski benzer şekilde ön gördüğü tespit edilmiştir. Tüm bunlara ilaveten günlük yaşamımızda sürekli tok olduğumuzu düşündüğümüzde açlık kan ölçümlerimizin gerçek değerlerimizi yansıtmadığını söylemek uygun olacaktır. Ancak TG yüksekliği olan bireylerde tokluk TG >440mg/dl

ölçüldüyse bir defa da açlık ölçümü yapılarak sonucun doğrulanması uygun olacaktır.

Plazma lipid ölçümleri bireysel, çevresel veya analitik koşullar nedeni ile tekrarlanan ölçümlerde değişiklik gösterebilir. TG ölçümlerinde değişiklik çok sık olabilmekte olup ölçümler arasında %20 den fazla farklılık görülebilir. Diyet ve egzersiz gibi çevresel etmenlerin yanı sıra cinsiyet, gebelik, enfeksiyon, cerrahi girişimler gibi akut strese yol açan nedenler de değişikliğe sebep olabilirler. Bu nedenlerden dolayı, tedavi kararı vermeden önce kan lipid düzeylerinin bir defa daha tekrar edilmesi uygun olacaktır.

Dislipidemi Olgusunda Tedavi Kararı

Bu bölümde güncel rehberler doğrultusunda primer ve sekonder korunma amacı ile dislipidemi yönetimi ve uygun hasta seçimi ele alınacaktır. Primer korunma aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) tanısı olmayan kişilerin kardiyovasküler risklerini azaltmak ve ASKVH gelişmesini önlemek için yapılan tedavileri ifade eder. Sekonder korunma ise ASKVH bulunan kişilerde yeni bir olayı veya kardiyovasküler nedeni ölümü önlemek amacı ile uygulanan işlemleri tanımlamaktadır. Dislipidemi olgusunda tedavi kararını LDL-K düzeylerine göre



ŞEKİL 1. SCORE risk hesaplayıcına göre risk kategorileri.

PPN için uygun hastalar iyi periferik damarları olan ve osmolaritesi düşük (<1000 mOsmol/l) solüsyonlarla kısa süreli beslenme ihtiyacı gösterenlerdir.

PN Programının Uygulanması ve Takibi

PN uygulamaları için hepsi bir torbada sistemleri bütün besin öğelerinin ve sıvının bir torba içerisinde karıştırılması anlamındadır. Özel cihazlar (compounder) kullanılarak hazırlanabilir veya hazır torba ürünler kullanılabilir. Bu sistemlerin avantajları:

- Hazırlıkta, işleme tarzında ve verilirken tasarruf
- Daha iyi besin ögesi kullanımı
- Tüp, şırınga ve konnektör maliyetinin azalması
- Uygulama kolaylığı
- Metabolik komplikasyon oranının ve monitörizasyon maliyetinin azaltılması
- Yağ solüsyonlarının eklenmesi torbanın ozmolaritesini düşürerek ven irritasyonunu azaltır ve böylece periferik kullanıma izin verir
- Bağlantıların azalması ve bu sayede manipülasyonların kolaylığı infeksiyon riskini azaltır.

Bu sistem için önemli bir dezavantaj hazır torbadan herhangi bir maddenin çıkarılmasının olanaksızlığıdır.

TPN endikasyonu konmuş, günlük protein ve enerji gereksinimi hesaplanmış ve bunun hangi kaynaklardan, nasıl sağlanacağı belirlenmiş olan hastaya santral ven kateteri de yerleştirildikten sonra sıra ND programının uygulanmasına gelir. TPN uygulanmasında besin öğeleri için genel olarak kabul edilmiş doz ve infüzyon hızı önerilerine çok dikkatli olarak uyulmalıdır (Tablo 2).

Hastanın bir günlük gereksinimini içeren bir torbanın 24 saatte ve sabit bir hızla tüketilmesi substratların maksimum kullanımına fırsat tanıyıp böbreklerden itrahin minimum olmasını sağlar. İnfüzyon pompalarının kullanılması bu konuda önemli bir kolaylık getirmiş ve metabolik problemler yönünden de emniyeti artırmıştır.

PN programı uygulanan hasta NST tarafından her gün değerlendirilmeli, klinik muayenenin dışında biyokimyasal ve hematolojik yönden de periyodik bir takibe alınmalıdır. Parametrelerde görülecek değişiklikleri düzeltmeye yönelik küçük müdahalelerle genellikle TPN programını kesmeye gerek olmaz. Kateter giriş yeri hergün pansuman yapılmalı, lokal infeksiyon belirtilerinin görülmesi veya kateterin tıkanması durumunda çekilerek kültüre gönderilmelidir.

Komplikasyonları

ND fizyolojisinin ve uygulamaya bağlı komplikasyonların etyolojisinin daha iyi anlaşılması, TPN'un daha az riskle

TABLO 3. Nütrisyon Desteğinin Laboratuvar Takibinin Yorumu

C-reaktif Protein	Transtiretin	Yorum
-	↓	Beslenme durumu bozuk
-	↑	Beslenme durumu düzeliyor
↓	↑	İnflamasyon azalıyor
↑	↓	İnflamatuvar yanıt

uygulanmasına olanak tanımıştır. Ancak deneyimli ekiplere ve iyi geliştirilmiş tedavi protokollerine rağmen yine de komplikasyonlar görülmektedir. TPN komplikasyonları teknik, septik ve metabolik olmak üzere üç grupta incelenebilir.

Teknik Komplikasyonlar: Kateterin yerleştirilmesi mutlaka deneyimli kişiler tarafından yapılmalıdır. Tüm dikkatlere rağmen bazı komplikasyonlar oluşabilmektedir (Tablo 3). Kateterin yerleştirilmesiyle ilgili sorunlar %5-7, kateter tıkanması %5-10 ve tromboembolik komplikasyonlar %10-25 sıklıkta görülür.

Septik Komplikasyonlar: PN'a gereksinimi olan hastaların genellikle malign etyolojiye sahip olması, malnütrisyonun immün cevabı azaltması, verilen sıvıların hipertonik vasfı nedeniyle çeşitli mikroorganizmaların üremesine uygun olması ve kateterin uzun süre kalması PN sırasında infektif komplikasyonların görülmesine neden olabilir. Kateter sepsisi oranı %2.5-19 arasındadır ve sorumlu mikroorganizmalar çoğunlukla *candida albicans*, *staphylococcus epidermidis*, *staphylococcus aureus* ve *streptococcus*'dur. Primer kateter sepsisinin tam ve doğru tanımı; kateter ucu ile kan kültüründe aynı ajanın izole edilmesi ve vücudun başka bir yerinde bu organizmaya bağlı infeksiyon odağı olmamasıdır. Bu tabloya "bakteriyolojik olarak kanıtlanmış kateter sepsisi" adı verilirken, kateter kültürü negatif (veya yapılmamış), vücudun herhangi bir yerinde infeksiyon odağı saptanmamış ve kateterin çıkarılması ile sepsisin gerilediği durumlar da "klinik olarak kateter sepsisi" şeklinde adlandırılır. TPN alan bir hastanın ateşinin aniden yükselmesi halinde torba ve ara setler değiştirilerek kültüre gönderilirken ateşe neden olabilecek diğer kaynaklar da araştırılmalıdır. Başka bir odak saptanamaması ve ateşin 24 saatten uzun süre devam etmesi halinde ise kateter çıkarılarak kültüre gönderilmelidir. Pozisyonu iyi verilmiş ve aseptik şartlarda deneyimli personel tarafından yapılan kateterizasyon, günlük pansumanlar ve lokal infeksiyon belirtilerinin fark edilmesiyle kateterin çıkarılması TPN'un septik komplikasyonlarını minimuma indirir.

Metabolik Komplikasyonlar: Metabolik komplikasyonlardan korunmak için hastanın kliniğinin ve laboratuvar parametrelerinin yakından takibi gerekir. Hiperglisemi PN'un en sık görülen metabolik komplikasyonudur. Genellikle enerji kaynağı

TABLO 2. TPN'da Doz Önerileri

	Erişkin kg/gün	Çocuk kg/gün	İnfüzyon Hızı (saat)
KH	5-6 gr	8-15 gr	0.5 gr/kg
Lipid	1-2 gr	3 gr	0.15 gr/kg
Aminoasit	1-2 gr	1-3 gr	0.1 gr/kg



ŞEKİL 1. Malnütrisyonun yeni sınıflaması.

suiistimali, alışveriş, yemek yapma ve kendi kendine yemek yemede yetersizlik olup olmadığı değerlendirilmelidir.

Avrupa Nutrisyon Derneği (ESPEN)'in yeni malnütrisyon tanı ve sınıflama rehberinde malnütrisyon etyolojiye göre 3 ana grupta incelenmektedir (Şekil 1).

Yaşlıda Beslenmenin Değerlendirilmesi

Nutrisyonel tarama ve değerlendirme sadece besin alımı ve nutrisyonel gereksinimleri hedef almalı, ayrıca tıbbi, fonksiyonel, bilişsel ve sosyal alanları da içine almalıdır.

- **Medikal öykü:** İştahsızlık, kilo kaybı, eşlik eden hastalıklar ve ilaçlar, diyet kısıtlaması, sigara ve alkol kullanımı, fonksiyonel kısıtlamalar ve sosyal çevre sorgulanmalıdır.
- **Malnütrisyon bulguları:** Özellikle kas kaybı, subkutan yağ kaybı, periferik ödem değerlendirilmelidir.
- **Oral alım kayıtları:** Mümkünse 1-3 günlük diyet kayıtları görülerek, günlük alınan enerji ve protein miktarı hesaplanmalıdır.
- **Antropometri:** Vücut ağırlığı ve VKİ en sık kullanılan antropometrik ölçümlerdir. Baldır çevresi, üst orta kol çevresi ölçümleri yapılabilir. Yapılan çalışmalarda yaşlı bireylerin özellikle de kırılmalı olan yaşlıların herhangi bir nedenle kilo kaybetmesinin kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. ESPEN'in geriyatrik hastada nutrisyon rehberinde kilo verdirici diyetlerden kaçınılması, sadece obez bireylerde eşlik eden sağlık problemi varsa düşünülmesi ve kilo verdirici diyet önerildiyse mutlaka egzersizle kombine edilmesi önerilmektedir. Çok sayıda hastayı içeren prospektif gözlemsel çalışmalarda VKİ 24-27 kg/m² olan yaşlıların sağkalımlarının daha uzun olduğu ve fonksiyonelliklerini daha bağımsız olarak korudukları gözlenmiştir. Bu nedenle nutrisyonel değerlendirme yaparken yaşlılar için VKİ alt sınırı 70 yaş altı bireylerde 20 kg/m², 70 yaş üstü bireylerde 22 kg/m² olarak önerilmektedir. Baldır çevresi ölçümü kas kütlelerinin değerlendirilmesi hakkında bilgi verir. Baldır çevresinin 31 cm altında olması sarkopeniyi destekler bir bulgudur.

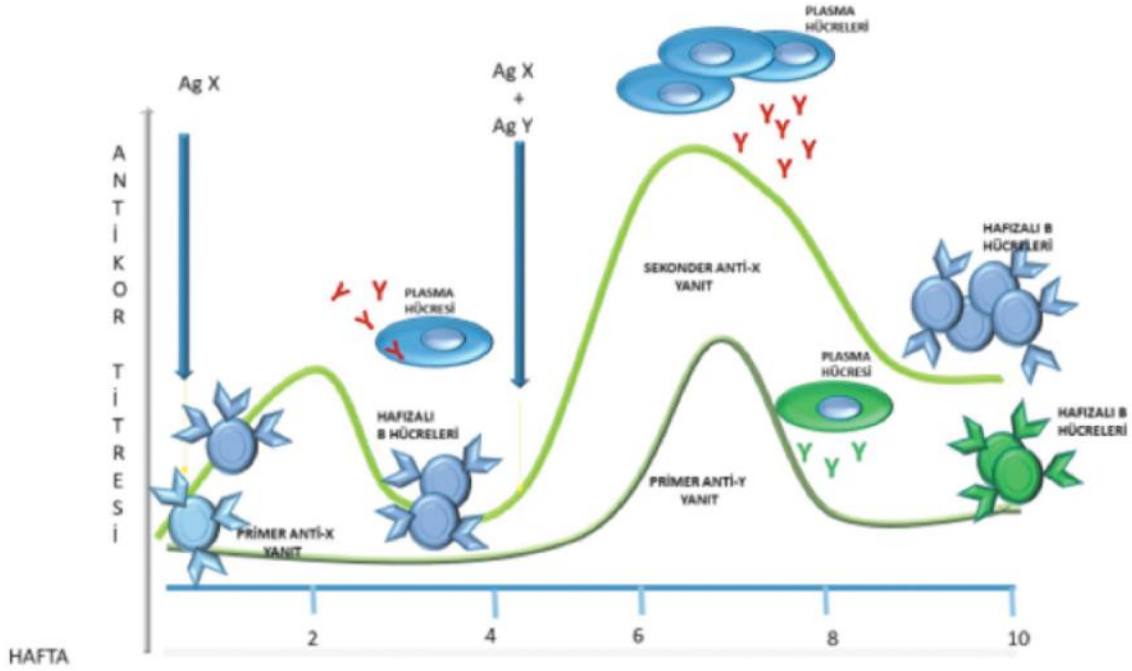
- **Laboratuvar ölçümleri:** En sık kullanılan laboratuvar parametreleri albümin ve prealbumin değerleridir. Albuminin yarı ömrü uzun olduğu için daha çok kronik süreçte gelişen malnütrisyon hakkında bilgi verir. Prealbuminin yarı ömrü daha kısadır, akut nutrisyonel değişiklikler hakkında bilgi verir. Her ikisinin de dezavantajı negatif akut faz reaktanı olmalarıdır.
- **Tarama ve değerlendirme araçları:** Bu araçlar genellikle kilo kaybı, VKİ, azalmış gıda alımı ve eşlik eden hastalıkları birleştirir. ESPEN, hospitalize hastalarda NRS-2002'yi, yaşlı insanlar için MNA'nın tam veya kısa formunun (MNA-SF) kullanımını önermektedir. MNA ve MNA-SF, sağlık hizmeti alan tüm yaşlılarda malnütrisyonun taranması için en geçerli ve en çok çalışılan testler gibi görünmektedirler. MNA-SF, VKİ hesaplanamayan hastalarda, VKİ yerine baldır çevresi kullanılarak revize edilmiştir. NRS-2002 ve MNA-SF testlerinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır.

Rehberlerde uygun bir tarama aracı ile nutrisyonel tarama yapılması, riskli çıkan bireylerde nutrisyonel değerlendirme ve malnütrisyon tanısı konması için GLIM (*Global Leadership Initiative on Malnutrition*) kriterlerinin kullanılması önerilmektedir. GLIM kriterleri üç fenotipik (kilo kaybı, düşük VKİ, kas kaybı) ve iki etyolojik kriterlerden (besin alımında azalma ve akut veya kronik hastalığa bağlı inflamasyon) oluşmaktadır. Tanı için en az bir fenotipik ve etyolojik kriter gerekmektedir. GLIM kriterleri Tablo 2'de görülmektedir. Malnütrisyon şiddetinin değerlendirmesinde fenotipik kriterler kullanılır.

Sarkopeni

Sarkopeni; iskelet kas kütlesi ve fonksiyonunun genel ve ilerleyici kaybı ve buna bağlı fiziksel disabilite, düşük yaşam kalitesi ve ölüm gibi olumsuz sonuçlara neden olma riskiyle karakterize bir sendrom olarak tanımlanmaktadır.

2018 yılında güncellenen yeni sarkopeni rehberinde kas kuvvetinde azalma 'olası sarkopeni' olarak adlandırılmaktadır. Kas kuvvetinde azalmaya kas kütlelerinde kantitatif veya kalitatif



ŞEKİL 5. Primer ve sekonder immün yanıt.

Sekonder immün yanıt, Ag ile tekrarlayan karşılaşmalar sırasında oluşur. Primer immün yanıtla göre daha erken oluşur, IgG yapısındadır ve daha güçlü bir yanıttır. Şekil 5'de, X antijeni verildikten sonra oluşan primer ve sekonder humoral immün yanıt görülüyor. X antijeni ile ikinci karşılaşma sırasında beraber Y antijeni de konağa girmiş. Y antijenine primer yanıt oluşurken, X antijenine sekonder immün yanıt gelişiyor. Her iki antijene karşı gelişen primer ve sekonder immün yanıt, karşılaştırılmalı olarak gösterilmiştir.

Sonuç

İmmün sistem, canlıların evrimi sırasında gelişen, olgunlaşan sistemdir. Konak canlıyı zararlı etmenlerden koruma amacını taşır. Bu sistemde görevli çok çeşitli hücre ve hücrelerin sentezleyip salgıladığı moleküller vardır. Hücre-Hücre etkileşimleri ve çeşitli sitokinler aracılığı ile bu hücreler, vücudun her yerinde haberleşip görevlerini yerine getirirler. İmmün sistem hücreleri sürekli bir devrim halindedirler.

Kaynaklar

Abbas AK, Lichtman AH. Cellular and molecular immunology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.

- Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(Suppl 2):S33-40.
- Eagar TN, Tompkins SM, Miller SD. Helper T-cell subsets and control of the inflammatory response. In: Rich RR, Fleisher TA, Schwartz BD, et al., editors. Clinical immunology principles and practice. 2nd ed. Missouri: Mosby; 2001. Section 16.4.
- Fleisher TA, Oliveira JB. Functional and molecular evaluation of lymphocytes. J Allergy Clin Immunol. 2004;114:227.
- Gell PGH, Coombs RRA. Clinical aspects of immunology. 1st ed. Oxford: Blackwell; 1963.
- Kindt, T. J., Goldsby, R. A., Osborne, B. A., & Kuby, J. 2007: *Kuby immunology* (6th ed.). New York: W.H
- Lewis D, Harriman GR. Cells and tissues of the immune system. In: Rich RR, Fleisher TA, et al., editors. Clinical immunology principles and practice. 3rd ed. Missouri: Mosby; 2008.
- Murphy KM, Travers P, Walport M. Janeway's immunobiology. 7th ed. New York: Garland Science; 2007.
- Netea MG, Domínguez-Andrés J, Barreiro LB, Chavakis T, Divangahi M, Fuchs E, Joosten LAB, van der Meer JWM, Mhlanga MM, Mulder WJM, Riksen NP, Schlitzer A, Schultze JL, Stabell Benn C, Sun JC, Xavier RJ, Latz E. Nat Rev Immunol. 2020 Jun;20(6):375-388. doi: 10.1038/s41577-020-0285-6. Epub 2020 Mar 4
- Peter J. Delves, Seamus J. Martin, Dennis R. Burton & Ivan M. Roitt. 2011: *Roitt's essential immunology* (12th ed) Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.
- Turvey SE, Broide DH. Innate immunity. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(Suppl 2):S24-32.

2

İmmün Sistemin Hücreleri ve Organları

Gülay Kınıklı



İmmün yanıt, farklı hücre tiplerinin birbirleriyle işbirliği içinde etkileşimlerine bağlı olarak gelişir. Doğal immün yanıt, patojen mikroorganizmalara karşı oluşan ilk basamak savunmayı oluşturur. Antijen sunan hücreler, lenfoid hücrelerle iletişim kurar, adaptif immün yanıtın oluşmasını, hafızalı hücrelerin gelişmesini organize ederler. Tüm immün yanıtlar, immün sistemin özel anatomisi ve mikroanatomisi çerçevesinde, vücutta yaygınlaşır.

Primer lenfoid organlar; kemik iliği ve timustur. Bu organlarda lenfositler yapılır ve eğitilirler. Buralarda henüz olgunlaşmamış lenfositler bulunur.

Sekonder lenfoid organlar; dalak, lenf bezleri ve müküzal lenfoid dokular (MALT)'dır. Bu bölgelerde olgun lenfositler, antijenlerle karşılaşır, efektör ve hafızalı hücreler oluşur. Kan ve lenf damarları olmak üzere iki dolaşım sistemi vardır. İmmün sistem hücreleri bu dolaşım sistemlerinde hareket halindedirler. Olgun kan hücrelerinin hepsi kemik iliğinde hema-

topoetik kök hücrelerden oluşur (Tablo 1; Hematopoetik kök hücreden oluşan kan hücreleri görülmektedir)

Kök hücrelerin iki yetenekleri vardır:

- Yenilenirler,
- Farklı hücre tiplerine dönüşürler.

Embriyonik kök hücreler, organizmadaki her özel hücre tipine farklılaşırlar (pluripotent). Erişkinlerin kök hücresi, belli dokulara özel hücrelere farklılaşırlar (multipotent). Erişkinlerin organlarındaki kök hücreleri doku spesifik kök hücreleridir.

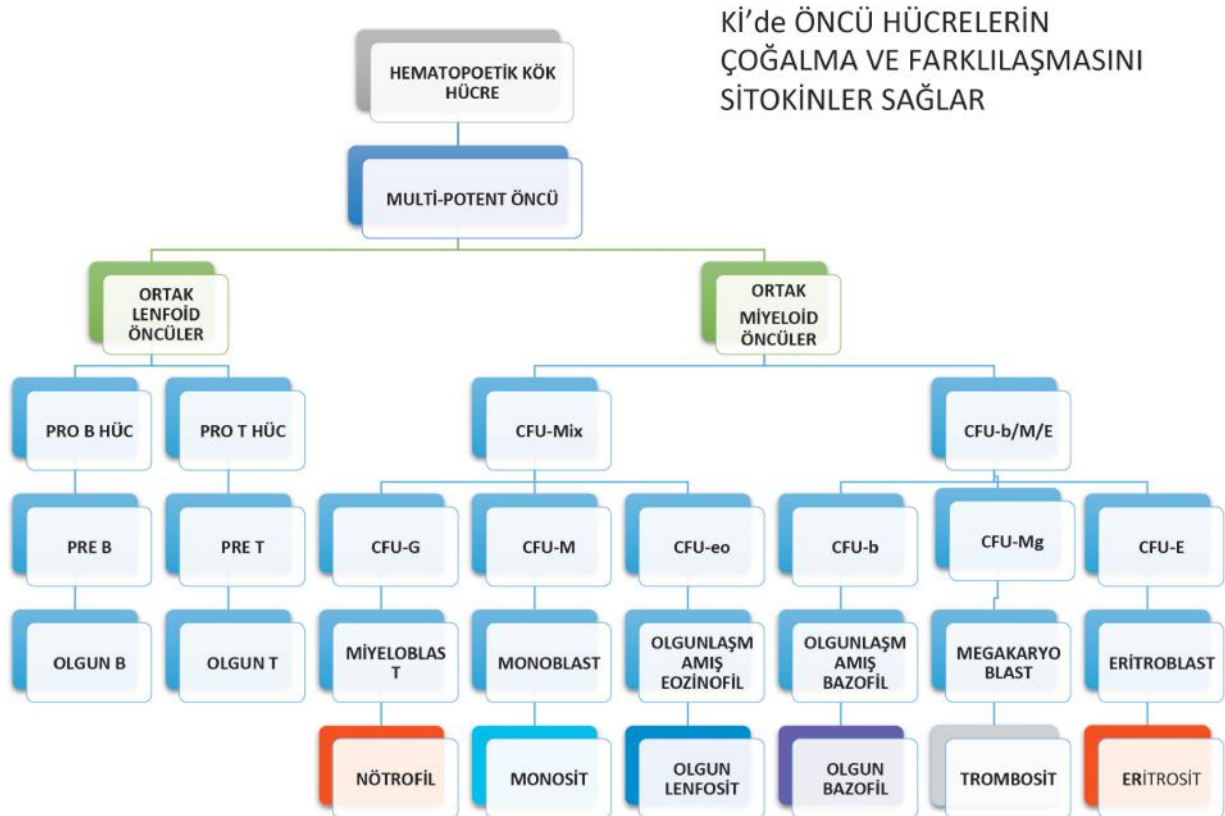
Doğal İmmünitenin Hücreleri

İmmün sistemin hücrelerini; doğal immünitenin hücreleri ve kazanılmış immünitenin hücreleri olarak iki grupta inceleyebiliriz. Tablo 2'de doğal immünitenin hücreleri görülmüyor.

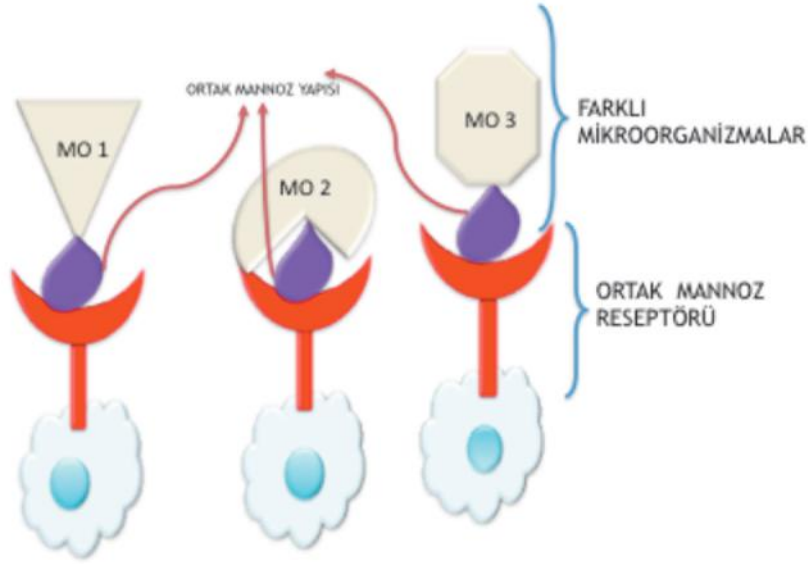
Doğal immünitenin hücreleri, fagositler ve doğal immünitenin lenfositleridir (ILC). Fagositler, profesyonel makrofajlar ve antijen sunan hücrelerdir. ŞEKİL 1'de mononükleer fagositle- rin olgunlaşması görülmüyor.

Antijen sunan hücreler, mikroorganizmalarla ilk karşılaşan, onları fagosite edip, içlerinde işleyerek, sınıf II HLA molekülünün sahip olduğu niş içinde, Ag ile karşılaşmamış naiv TH hücrelerinin T hücre reseptörlerine sunarlar. Böylece kazanılmış immün yanıtın başlamasını sağlarlar. Bu profesyonel APC'ler, doğal ve kazanılmış immün sistem arasında köprü oluştururlar.

TABLO 1. Hematopoetik Kök Hücreden Oluşan Kan Hücreleri



Doğal immünitinin spesifikliğı



ŞEKİL 3. Ortak mannoz molekülü bulunan farklı mikroorganizmaların, doğal immün yanıtın reseptörleri tarafından tanınması.

doğal immün yanıt ve inflamatuvar cevaplar, patojenlerin, hasarlanmış veya ölmüş konağa ait hücrelerinin uzaklaştırılması, doku iyileşmesi ve kazanılmış immün yanıtların aktive olmasına yardım eder.

Doğal İmmün Yanıtın Reseptörleri ve Sinyal İletimi

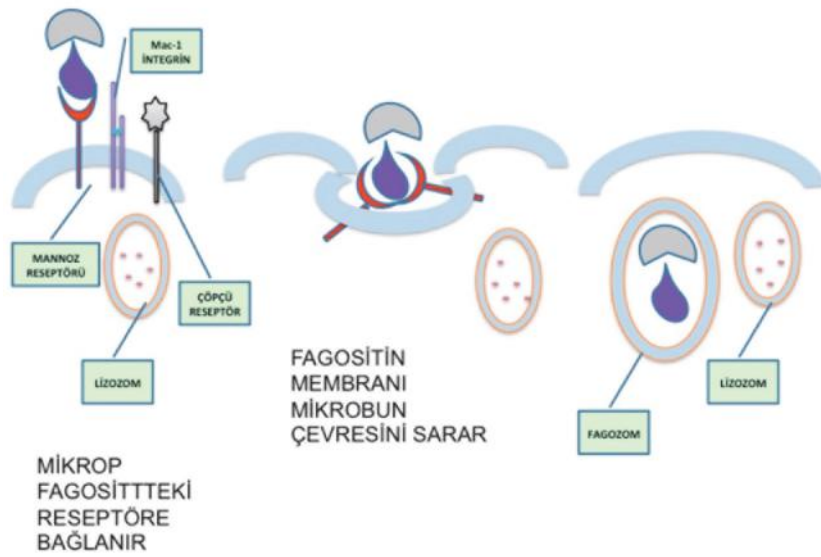
Doğal immün yanıtın aktive olması, örnek tanıyan reseptörler (PRR; patent recognition receptors) ve patojen organizmada bulunan moleküler örneklerin (PAMP; pathogen-associated molecular patterns) bağlanması ile başlar. Sadece konak dışından gelen patojen organizmalar değil konağın hasara uğramış,

ölmüş hücresel ve doku artıkları da (DAMP; Damage-associated molecular patterns) doğal immünitinin hücre yüzeyi veya içindeki PRR'lere bağlanarak immün yanıtı başlatabilir. PPR'ler, PAMP ve DAMP'ların ortak moleküler yapılarını tanırlar. Şekil 2'de mannoz ortak molekülünü içeren farklı mikroorganizmalar ve onları tanıyan, doğal immün yanıtın ortak reseptörleri şematize edilmiştir. Şekil 3'de ise, doğal immün yanıtın farklı PRR'leri şematik olarak gösterilmiştir.

Tablo 3'de doğal immünitinin tanıdığı PAMP'lar, bunların bağlandığı PRR'ler ve PRR'lerin hücredeki lokalizasyonları görülmektedir. NOD benzeri reseptörler ile bazı TOLL reseptörleri hücre stoplazmasında yer alırken, çoğu PRR fagositlerin membranlarında yer almaktadır.

TABLO 3. Doğal İmmünitinin Tanıdığı PAMP'lar ve Onları Tanıyan PRR'ler

Hücrelerin örnek tanıyan reseptörleri: PRR	LOKALİZASYONLARI	SPESİFİK PAMP LİGANDLARI
TOLL benzeri reseptörler: TLR	Dendritik hücrelerin, fagositler ve endotel hücreleri ile bazı tip hücrelerin plazma membranları ve endozomal membranları	TLR 1-9: çeşitli bakteriyel ve viral moleküller
C tipi lektinler	Fagositlerin plazma membranları	Mannoz reseptörleri: terminalinde mannoz ve früktoz bulunan mikrobiyal yüzey karbonhidratları Dektin: fungal hücre duvarında bulunan glukanlar
Çöpçü reseptörler	Fagositlerin plazma membranları	CD 36: mikrobiyal diasilgliseriller
Nod benzeri reseptörler: NLR	Fagositlerin ve diğer hücrelerin stoplazmaları	NOD1, NOD2 VE NALP3: bakteriyel peptidoglikanlar
N-FORMİL ME-LEU-PHE reseptörleri	Fagositlerin plazma membranları	FPR ve FPRL1: N-formilmetiyonil içerikleri
Pentraksinler	PLAZMA	CRP, mikrobiyal fosforilkolon ve fosfatidiletanolamin
Kollektinler	Plazma, alveol	Mannoz bağlayan lektin (MBL): terminali mannoz fruktoz içeren karbonhidratlar
Fikolinler	Plazma	Fikolin: GR+ bakteri duvarı'nın n-asetilglükozamin ve lipoteikoik asit içerikleri

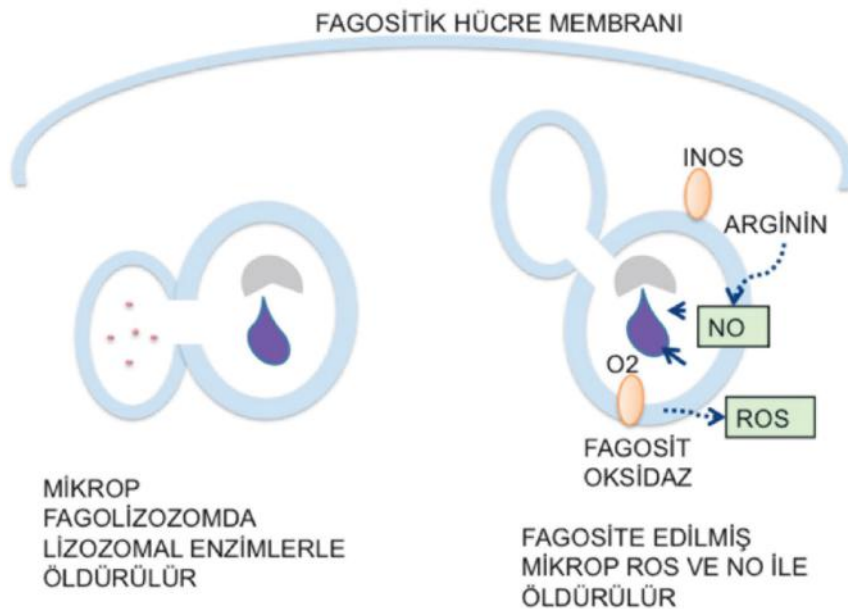


ŞEKİL 9. Mikroorganizmanın fagosite edilmesi.

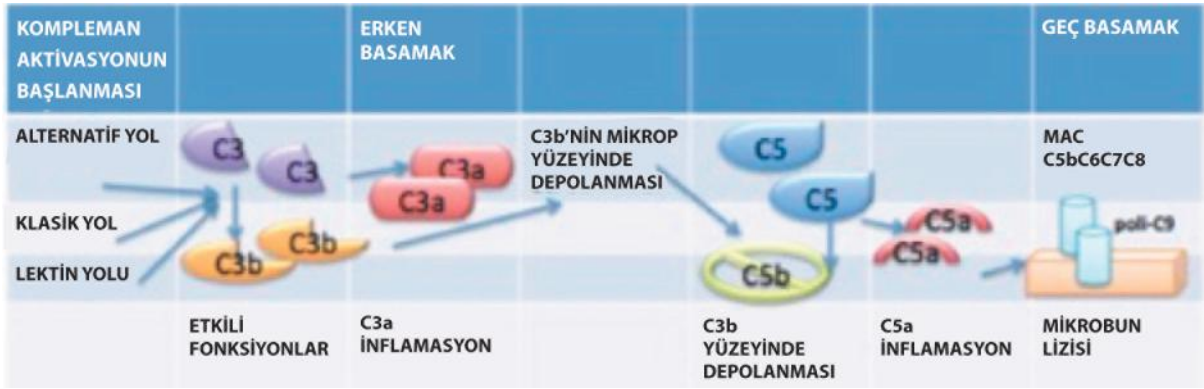
fagositlerin mikrobu tanıması ve fagositozun aktivasyonu, “Opsonizasyon” olarak adlandırılır. Opsonizasyonu sağlayan proteinler de “opsoninlerdir. Patojenler, fagositler hücreler tarafından tanındıklarında; fagositin yüzey membranı patojenin etrafını sarar, fagozom oluşur. Sonrasında fagozomun membranı, lizozomun membranı ile birleşir ve fagolizozom ortaya çıkar. Fagolizozom içinde, patojen ajan imha edilir. Şekil 9’da mikropların fagosite edilmeleri görülmektedir.

Fagolizozom içindeki patojenlerin imha edilmesinde etkili mekanizmaları 2 grupta değerlendirebiliriz.

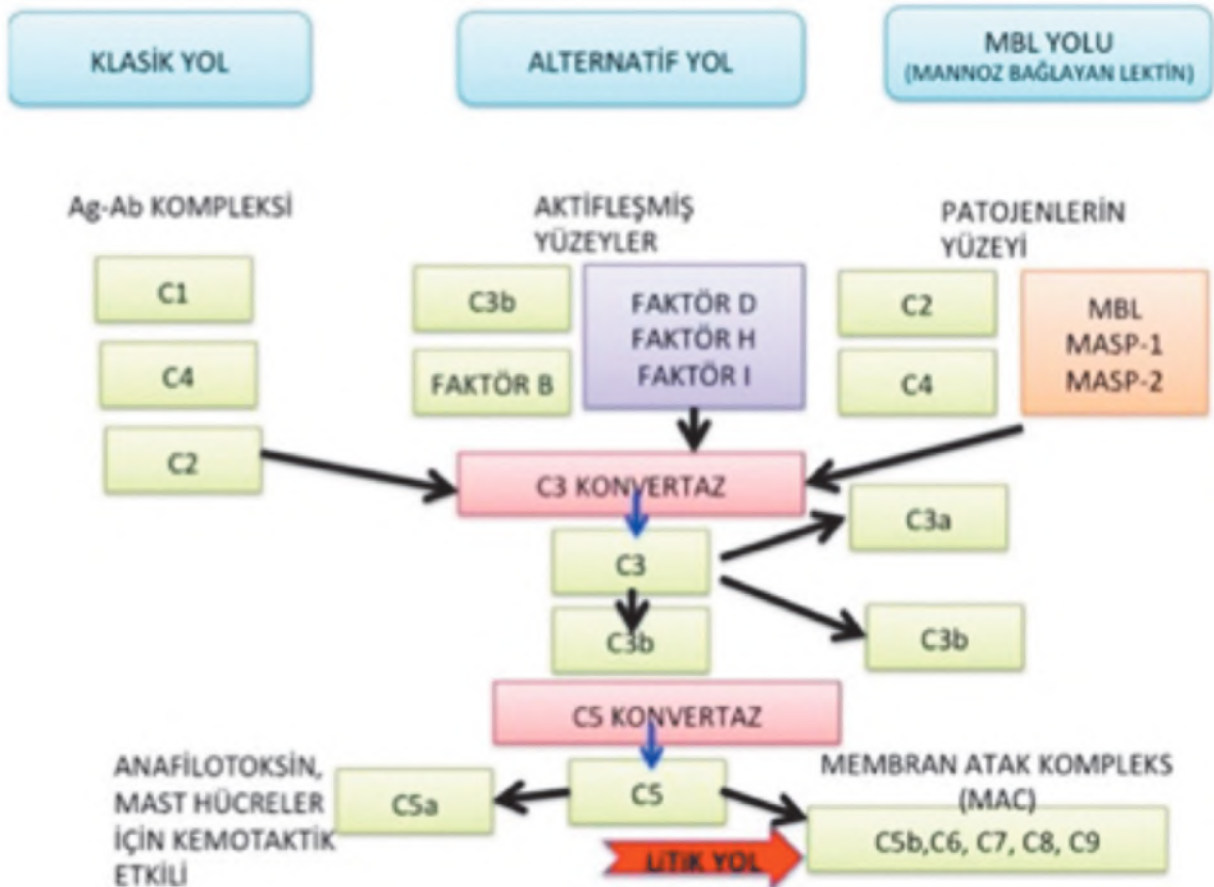
1. Nötrofillerin ve aktif makrofajların lizozomlarında bulunan elastaz, serin proteaz gibi enzimlerin etkisi ile mikroorganizmalar parçalanır.
2. Patojeni fagosite etmiş olan aktif fagositler, moleküler oksijeni, mikropları tahribeden yüksek reaktif okside edici ajanlar olan reaktif oksijen türlerine (ROS) ve Reaktif nitrojen türlerine (RNS) çevirirler. IFN- γ ve TLR sinyalinin gerçekleşmesi ile, fagositlerin oksidaz sistemi aktive olur. Şekil 11’de üretim yollarının gösterildiği şekilde sentezlenen hipokloroz asit ve nitrojen dioksit, mikroorganizmaların ölümüne yol açar.



ŞEKİL 10. Fagolizozomda mikroorganizmayı tahribeden mekanizmalar.



ŞEKİL 1A. Komplemanın aktivasyon yolları.



ŞEKİL 1B. Kompleman sisteminin aktivasyon yolları.

Bu makromolekül, Ca^{2+} varlığında stabilliğini korur. Her C1 makromolekül kompleksinin stabil C1q-Ab etkileşimi gösterebilmesi için, iki antikorun Fc parçası ile bağlanması gerekir. C1q direkt olarak IgM veya IgG olmaktan bağımsız olarak, ligandlarına bağlanır ve kompleman kaskadını aktive eder. Örneğin, fosfokolin artışı olarak bakteri yüzeyinde bulunana CRP ile bağlanabilir. DNA, A2 ve A5 aneksinler, apoptotik hücrelerin yüzeyindeki histonlar gibi doku hasar elemanlarına bağlanabilir ve opsonizasyona neden olur. C1q'nun Ag-Ab kompleksindeki Ab'un Fc bölgesinin CH2 parçasına bağlanması, C1r molekülünde yapısal değişikliğe neden olur. C1r molekülü aktif serin proteaza çevrilir, eş C1r molekülü aktive olur. Aktifleşmiş iki

C1r proteazlar, iki C1s molekülünü aktifleştirir. Aktif C1s'in iki substratı vardır, bunlar C2 ve C4 dür. C1s hidrolize olduğunda, C4'ün amino terminalinden küçük bir parça C4a ayrılır. C4b parçası, hedef membran yüzeyindeki C1'in yakınında kovalent olarak bulunur ve C2'ye bağlanır. C4b, membran stabil olmayarak, bağlandığında C4b'deki internal tiyoesterler, C4 parçalanmasına maruz kalır. Hücre membranındaki karbonhidratlar, proteinlerin amino grupları veya hidroksil grubu ile reaksiyona girer. C4b'nin %90 oranında hücre yüzeyine bağlanmadan önce hidrolize olması gereklidir. C4b'nin, Ag-Ab kompleksinin Fc parçasına kovalent olarak bağlanması gerekir. C4b, hücre zarına veya immün komplekse bağlandığında, C2b komşu C1s

IL-17 Ailesi Sitokinler ve Reseptörleri

IL-17A, IL-17 ailesinin ilk saptanan elemanıdır, aktif T hücresi tarafından salınır, nötrofiller, keratinositler ve lenfoid olmayan hücrelerin yüzeyindeki reseptörlerine bağlanır. IL-17A, pro-inflamatuvar sitokindir. TH17 hücreleri tarafından salgılanır. Tablo 9'de, IL-17 ailesi sitokinler, reseptörleri ve etkileri görülmektedir. IL-17E, antiinflamatuvar TH2 yanıtının farklılaşmasını sağlayarak, TH17 hücre yanıtını baskılar. IL-17A ve IL-17E, heterodimer olmasına karşın, genel olarak IL-17 ailesi homodimerdir. Bütün reseptör moleküllerinin trimerik, heterodimerik ve homomerik yapıları bulunmaktadır.

IL-17R ailesi, IL-17RA, IL-17RB, IL-17RC, IL-17RD ve IL-17E olmak üzere 5 farklı zincirden oluşur. IL-17 reseptör ailesinin tüm elemanları, transmembran olarak yerleşmiştir.

Kemokinler

Kemokinler, hücre yüzey reseptörlerine bağlanan küçük moleküllü sitokinlerdir. Lökositlerin hareketlerini uyarırlar. Hücrelerin endotel geçiş dokulara ulaşmasını sağlarlar.

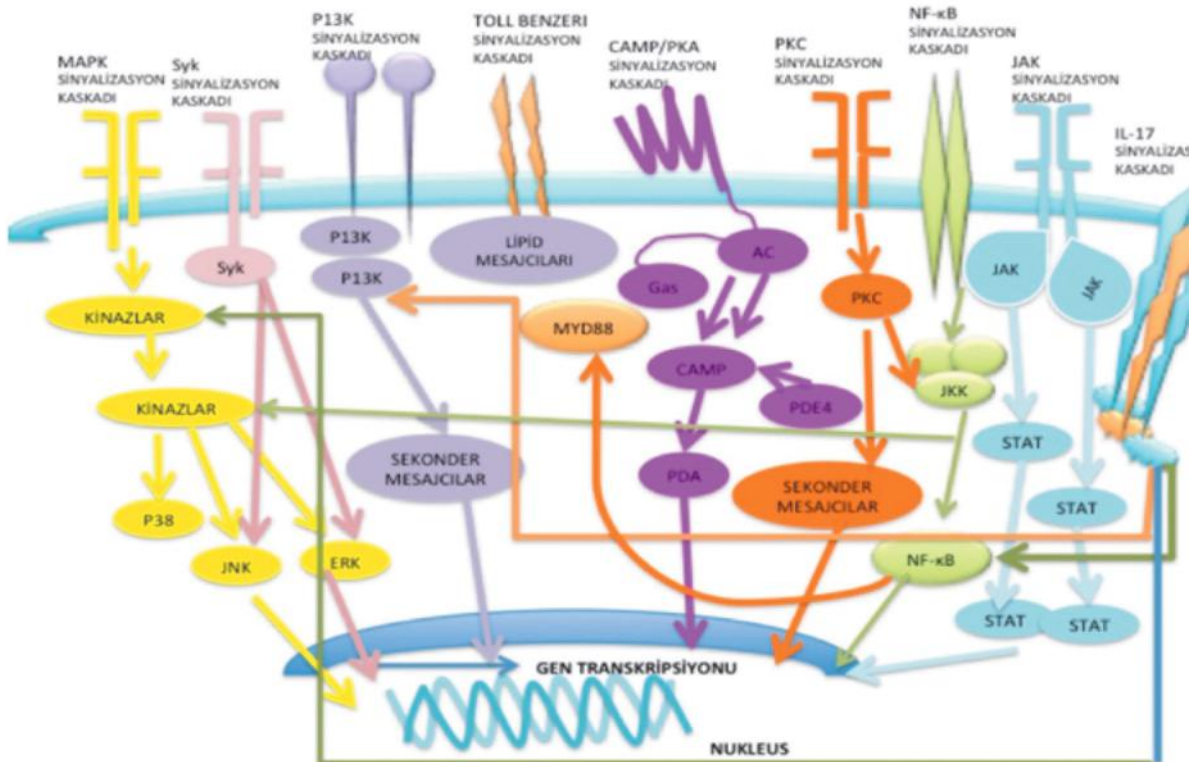
Kemokin konsantrasyon gradientine ve kemokin kaynağına bağlı olarak lökositlerin hareketlerini uyarırlar. Kendilerine spesifik reseptörleri vardır. Bu solubl faktöre direkt olarak bağlı gelişen hücre hareketi, kemotaksi olarak bilinir ve moleküller de “kemoatraktanlar” olarak tanımlanır. Bazı kemokinlerin glikozaminoglikanlar olarak bilinen, endotel hücre membranında bulunan karbonhidratlara doğal afinitesi vardır. Bu özellikten dolayı, kan damarının iç yüzeyine bağlanamaz, bu durumda kemoatraktan gradient, kan damarı boyunca enfeksiyon bölge-

sine doğrudan lökosit hareketini sağlar. İmmün yanıt süresince, kemokin reseptörlerini CXCR2'nin ifade bulma örneği değişiklik gösterir. Antijen uyarısı, aktif lökositlerin yüzeyinde kemokin reseptörlerinin ifade bulmasını sağlar, olgun efektör hücrelere dönüşeceği sekonder immün organlara gidişini uyarır. İmmün yanıt sırasında lökositlerin sekonder lenfoid organlara gidişini kolaylaştıracak şekilde kemokin reseptörlerinin, nötrofillerde ifade bulması değişir.

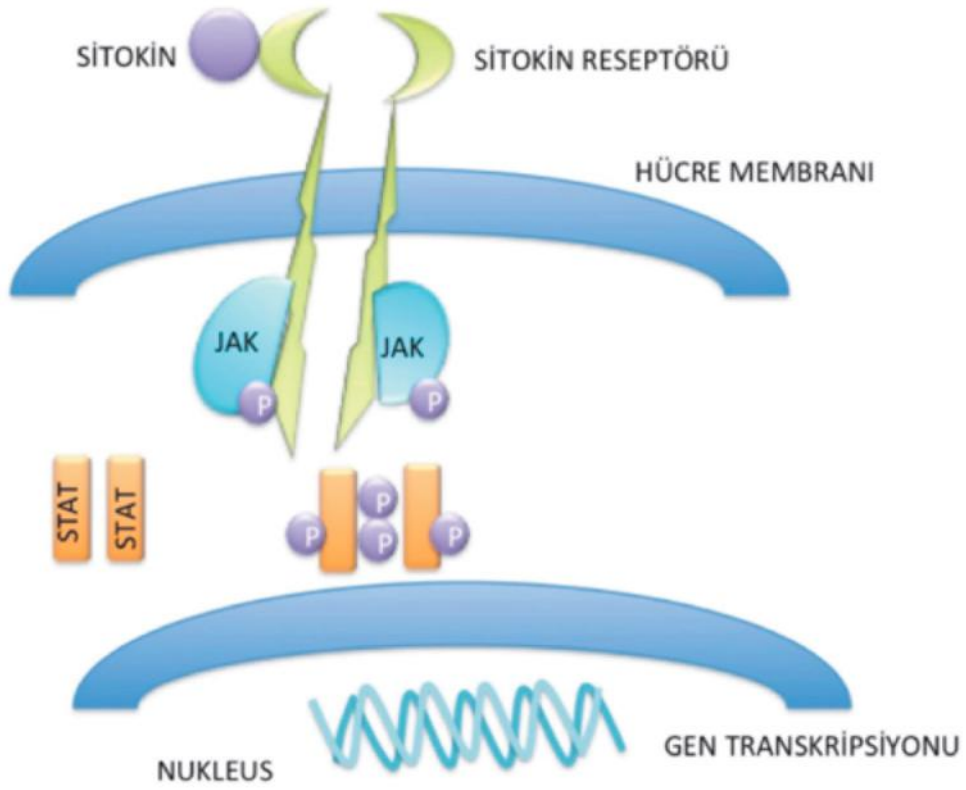
Kemokinler genel olarak, 7,5-12,5 kDa molekül ağırlığında ve yapısal olarak birbirine benzer küçük moleküllerdir Şekil 8'de görüldüğü gibi, kemokinler, amino terminallerinde yer alan iki sistein molekülü arasında yerleşen aminoasit sayılarına göre sınıflandırılırlar. CC kemokinler (β kemokinler)'de, iki sistein arasında bir aminoasit bulunmaz. CXC kemokinlerde iki sistein molekülü arasında bir amino asit, CXXXC kemokinlerde ise sisteinler arasında 3 aminnoasit vardır, bir de bu tip kemokinlerin müsin benzeri parçaları bulunur.

Kemokinlerin üçüncül yapıları, disülfid bağları ile sıkı korunmuştur. Sistein rezidüsünün yeri farklı kemokin gruplarında belirlenmiştir.

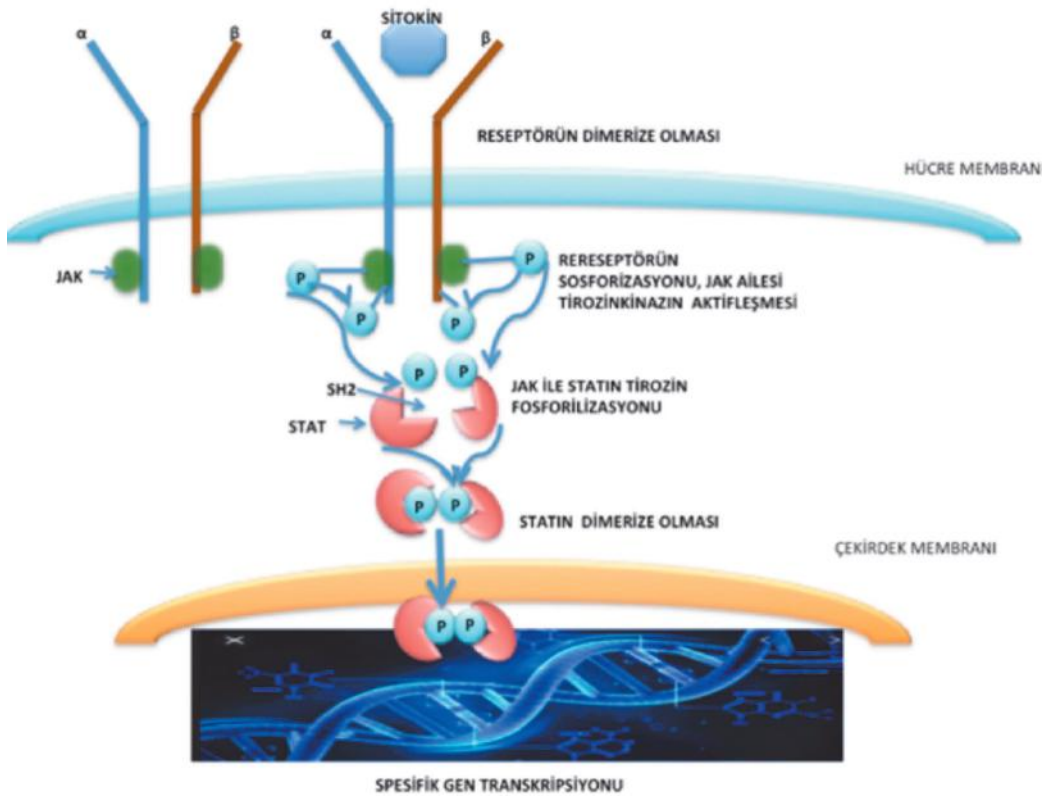
Kemokin reseptörleri, adrenalin ve glukagonun reseptörlerine yapısal olarak çok benzer. Bu grup reseptörler, polimerik GTP/GDP'ye bağlanarak (G protein), ligandın sinyal etkileşimine uyum sağlarlar. Bu reseptör tipi, bu nedenle G protein ile kaplanmış reseptörler (GPCR) olarak bilinirler, bu özellikte 7 tane transmembran reseptörü tanımlanmıştır. Kemokin reseptörleri de GPCR içinde yer almaktadır. İlginç olarak bazı kemokin reseptörleri, bazı kemokin grubuna daha çok bağlanır. Örneğin; CXCR2, 7 farklı kemokine bağlanırken, CC kemokin CCL5, CCR3 ve CCR5'e bağlanır.



ŞEKİL 4. Sitokin sinyalizasyonunda rol alan kinaz yolları.



ŞEKİL 6. Yanuskinazların (JAK) aktivasyonu.



ŞEKİL 7. Sınıf 1 ve 2 sitokin reseptörleri ile sinyal iletim modeli.

TABLO 3. Önemli Sitokinlerin ve Büyüme Faktörlerinin İmmünolojik Yanıtlara Katkıları (Devamı)

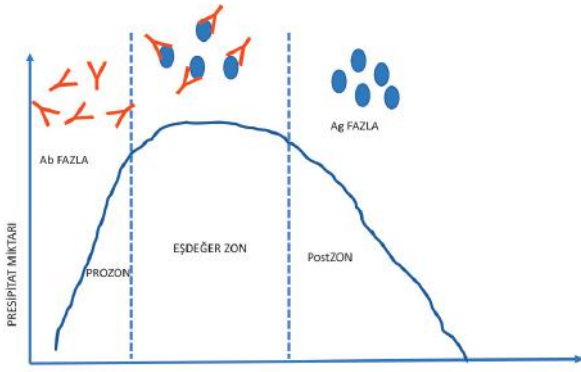
İmmünomodülatör Faktör	Kaynak	Kritik Fonksiyonlar	Klinik Hastalık İçin ABD FDA Onaylı Kullanımlar	Hedeflenen Aracılar	Tedavi Edilen Hastalıklar
IL-15	T hücreleri Makrofajlar	- Sinovyal makrofajlardan TNF-alfa salınımını indükler, --Mitogenezi indükler - Apoptozu inhibe eder	Hiçbiri bildirilmedi	Hiçbiri bildirilmedi	Hiçbiri bildirilmedi
IL-17	T hücreleri Doğuştan gelen lenfoid hücreler	Konak savunmasını ve ayrıca matris bozulmasını düzenlemek için nötrofilleri ve çeşitli stromal hücreleri aktive eder	Hiçbiri bildirilmedi	Ixekizumab (SC) Secukinumab (SC) Anti-IL-17 reseptör alfa: Brodalumab (SC)	-Plak psoriasis -Psoriatik artrit -Ankilozan spondilit
IL-23	Dentritik hücreler Makrofajlar	Özellikle Th17 tipinde T hücre farklılaşmasını teşvik eder	Hiçbiri bildirilmedi	Tildrakizumab (SC) Guselkumab (SC) Anti-IL-12 / IL-23: Ustekinumab (IV / SC)	-Crohn hastalığı -Plak psoriasis -Psoriatik artrit
TNF-alfa	T hücreleri Makrofajlar	- Kaşeksi - Diğer sitokinleri indükler - T hücre uyarımı, - Metaloproteinazları ve prostaglandinleri indükler - Adezyon molekülü ekspresyonunu artırır	Hiçbiri bildirilmedi	İnfliksimumab (IV) Etanercept (SC) Certolizumab (SC) Golimumab (SC) Adalimumab (SC)	-Crohn hastalığı -Plak psoriasis -Psoriatik artrit -Romatizmal eklem iltihabı -Ülseratif kolit -Ankilozan spondilit -Poliartiküler juvenil -idiyopatik artrit (pJIA) -Hidradenit süpürativa -Üveit
IFN-gama	T hücreleri	- Adezyon molekülüleri - HLA-DR ekspresyonu - T hücrelerinin aktivasyonu - NK hücreleri, makrofajlar aktivasyonu	IFN-gama 1b (SC): - Kronik granüloamatöz hastalık (CGD) - Kötü huylu osteopetroz	Hiçbiri bildirilmedi	Hiçbiri bildirilmedi
Büyüme Faktörleri					
TGF-beta	Birçok hücre	- Fibroblast proliferasyonu, kollajen ve TIMP sentezi - Metaloproteinazları azaltır - T hücre proliferasyonunu azaltır - Anjiyogenez, proinflamatuvar sitokinlerde azalma		Pirfenidon (oral)	-İdiyopatik pulmoner fibroz

IL: interleukin; FDA: Gıda ve İlaç İdaresi; SC: deri altı; OSP-101: Onspira 101; IV: intravenöz; IgE: immünoglobulin E; Th1: T yardımcı hücre tipi 1; TIMP: doku metaloproteinaz inhibitörü; IFN: interferon; TNF: tümör nekroz faktörü; Th17: T yardımcı hücre tipi 17; HLA: insan lökosit antijeni; NK: doğal katil; GM-CSF: granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör; G-CSF: granülosit koloni uyarıcı faktör; M-CSF: makrofaj koloni uyarıcı faktör; CXC ailesi: bir amino asit (X) ile ayrılmış iki N-terminal sisteini (C) olan kemokinler; ENA-78: epitel hücre kaynaklı nötrofil aktive edici peptid; CXCR4: CXC kemokin reseptörü 4; CC ailesi: iki N-terminal sisteini (C) kemokinler; MCP-1: monosit kemotaktik protein 1; MIP-1: makrofaj enflamatuvar protein 1; TGF: dönüştürücü büyüme faktörü; FGF: fibroblast büyüme faktörü; VEGF: vasküler endotelial büyüme faktörü; PDGF: trombosit kaynaklı büyüme faktörü.

İmmünolojik Tolerans ve Otoimmünite

Adaptif bağışıklığa sahip olmanın avantajı, yeni, öngörülemez patojenlerle baş etme yeteneğidir. Adaptif bağışıklık sisteminin bu tür işleyişinin ön koşulu, daha önce tartışıldığı gibi, B ve T hücre özgünlüklerinin random repertuarlarının oluşurulmasıdır. Bununla birlikte, lenfositlerin yeni üretilen antijen

özellikleri rastgele olduğundan, ortaya çıkan sayısız lenfosit, self antijenleri ile yabancı patojenlermiş gibi reaksiyona girebilir. Başka bir deyişle, adaptif bağışıklık sistemi için ilk hedef, vücudun kendi antijenleri yani ototoksitite olabilir. Çoğu durumda, bu problem, self tolerans olarak adlandırılan bir dizi düzenleyici mekanizma yoluyla başarıyla önlenir. Bu mekanizmalar düzgün çalışmazsa, otoimmünite ortaya çıkar, romatizmal hastalıklarda



ŞEKİL 3. Presipitasyon reaksiyonundaki fazlar (Uygun Ag ve Ab miktarı bulunan eşdeğer zonda presipitasyon görülür).

kalitatif veya yarı kantitatif sonuç verir. Klinikte sık kullanılan immündefüzyon teknikleri, tek radial immündefüzyon ve çift immündefüzyondur.

Tek Radial İmmün Difüzyon Testi (Mancini Testi)

Bu testin esasını, Ab içeren yarı katı ortamda Ag'nin difüzyonu oluşturur. Ab, agar jel içinde homojen olarak yayılır, jelde açılan kuyucuklar içine farklı dilüsyondaki Ag konur. Ag, jel içinde difüzyona uğrar ve eşdeğer zona geldiğinde Ab ile presipitasyon halkası oluşturur. Enküasyon süresi genellikle 48-72 saattir. Oluşan presipitasyon halkasının çapı ölçülür. Halkanın çapı, Ab miktarının Ag konsantrasyonuna oranını gösterir. Standart Ag'nin artan konsantrasyonları kullanılarak, standart eğri üretilir. Bu standart çizgi yardımıyla, miktarı bilinmeyen örnekteki Ag miktarı belirlenebilir. Radial immündefüzyon, kantitatif testtir. İmmünglobülinler, kompleman elemanları, akut faz proteinleri gibi çeşitli serum proteinlerinin miktarını saptamak için uygulanır.

Ouchterlony İle Çift İmmündefüzyon Testi

Bu metotta hem Ag hem Ab, yarı katı ortamda her biri ayrı ayrı difüzyona uğrar. Agaroz jelde açılan kuyucuklara konan Ag ve Ab halkasal (radial) olarak difüzyona uğrar. Eşdeğer zona ulaşır-

lan konsantrasyonda presipitasyon bandı görülür. Presipitasyon bandının konumu hem Ag hem Ab'un konsantrasyonuna bağlıdır. Testte farklı Ag ve Ab kullanılarak, birden fazla kuyucuk değerlendirilebilir. Presipitasyon örneğine göre, presipitasyon bandı, tanımlanabilir, kısmen tanımlanabilir veya tanımlanamaz olarak ifade edilir.

İmmünelektroforez

1953 yılında P. Grabar ve K. Williams, presipitin reaksiyonu temelli bir yöntem uyguladılar. Metot, immünelektroforez olarak adlandırıldı. Bu yöntem, elektroforez ve jel difüzyonunu içerir. İlk önce Ag kompleksi agar jeldeki kuyucuğa konur ve elektrik akımı uygulanır. Ag'ler, elektrik yükleri, büyüklükleri, yapılarına bağlı olarak jel içinde yayılır (elektroforez). Elektroforezden sonra jelde bir oluk oluşturulur ve buraya Ab konur. Ab'un difüzyonu sonrasında, eşdeğer zona ulaşılan yerde presipitasyon bandı oluşur. Her Ag, doğru Ab ile bireysel band oluşturur. İmmünelektroforez, kompleks Ag karışımının kalitatif değerlendirilmesini sağlar. Bu test, genellikle hasta serumunda bulunan proteinleri saptamak için kullanılır. Test edilecek serum, jeldeki kuyucuklara, antiserum (tam serum elemanlarına karşı Ab) ise jelde açılan oluğa eklenir. Hastanın serumundaki presipitin bandı, sağlıklı insanlarınkiyle karşılaştırılır. Böylece patojik olay değerlendirilir.

Zıt Akım Elektroforezi

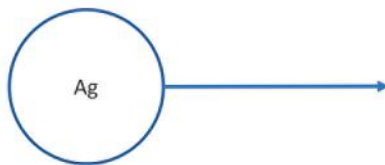
Bu yöntem, çift immün difüzyon yönteminin daha hassas ve daha hızlı bir şeklidir. Burada elektrik akımı, Ag ve Ab birbirine doğru hareket edecek şekilde uygulanır. Ag ve Ab zıt yüklerde hareket ettirilir. Şekil 4'de zıt elektroforez görülmektedir. Eşdeğer zonda presipitasyon hattı görülür.

Bu yöntem, kalitatif bir testtir. Bakteri antijenleri, akut faz proteinleri gibi Ag'lerin tesbitinde kullanılır. Presipitasyon hattının kalınlığı kısmen, kantitatif bilgi verir. Günümüzde bu testin yerini ELISA metodu almıştır.

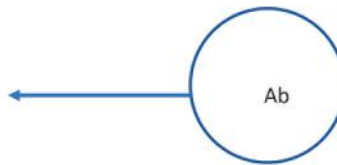
Roket İmmünelektroforez

Bu yöntem, tek boyutlu, kantitatif immünelektroforezdir. Teknik, sıklıkla insan serumundaki proteinler gibi spesifik proteinlerin miktarını belirlemek için kullanılır. Otomatik yöntem

(-)



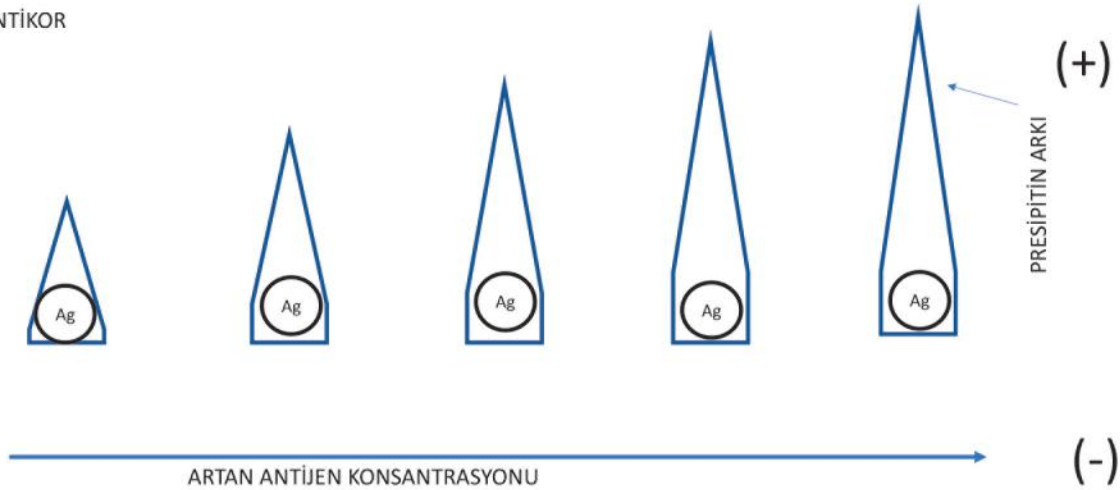
(+)



ZIT ELEKTROFOREZ

ŞEKİL 4. Zıt elektroforez.

JELDE ANTİKOR



ŞEKİL 5. Roket immünelektroforezi.

olması avantajdır. Teknik, Proteinin bilinen konsantrasyonlarının seri dilüsyonu hazırlanıp, mukayese edilerek, örneğin bilinmeyen miktarı tayin edilir. İlk önce protein örneği (Ag'ler) artan konsantrasyonlarında, Ab ile karıştırılmış jelin içine açılan kuyulara konur ve elektroforez uygulanır. Uygun Ab ile Ag, Etkileşime girer ve presipitasyon eğrisi görülür. Presipitasyon eğrisi rokete benzer şekilde olur. Presipitin arkının yüksek olanın konsantrasyonu, direkt olarak Ab konsantrasyonunu gösterir. Şekil 5'de roket immünelektroforezi görülüyor.

İlerlemiş Serolojik Yöntemler

Sıvıdaki presipitatların, sıvının bulanıklığını ölçmeye dayanırıldığı yöntemlerdir. Küçük presipitatlar oluşturacak şekilde Ag ve Ab karışımı, bulanık solüsyon oluşturur. Nefelometri ve turbidimetri bu alanda en sık kullanılan yöntemlerdir. Presipitat bulunan solüsyona ışık girdiğinde 3 reaksiyon oluşur.

1. Bazı ışınlar absorbe edilir.
2. Bazı ışınlar geçer.
3. Bazı ışınlar değişik yönlerde dağılır.

Nefelometri, dağılan ışınları ölçmeye, turbidimetride ise örneğin, geçen ışınları ölçme esasına dayanırılır. Absorbe olan veya dağılan ışınların miktarı, bilinen solüsyonları ile karşılaştırılır. Bilinmeyen örneğin miktarı, standart eğrilerle saptanır. Turbidimetri ve nefelometri, her ne kadar Ab işaretleyici, Ag bilinmeyen olarak uygulansa da hem Ab hem Ag'i tesbit etmek için kullanılır. Saptanacak Ag'ler, serum ve diğer vücut sıvılarında bulunan, koagülasyon faktörleri, kompleman elemanları, akut faz proteinleri, ilaçlar veya immünglobülinler gibi, çeşitli spesifik proteinlerdir. Her iki yöntem de, doğru sonuç vermesi, hızlı ve otomatize olması nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır.

Turbidimetri

Turbidimetride, gönderilen ışığın solüsyondan geçerken yoğunluğundaki azalmayı ölçer. Işığın absorpsiyonundaki değişiklik, Ag-Ab kompleksinin miktarıyla ilişkilidir. Ölçüm için spektrofotometre veya otomatik analizler (turbidimetre) kullanılır.

Nefelometri

Bu yöntemde, solüsyondan geçen dağılan ışık bilhassa ışığın yayıldığı açı ölçülür. Işık kaynağı olarak, düşük güçlü laser kullanılır. Ag-Ab kompleksi içeren solüsyondan geçen dağılan ışın, küvet, lens ve filtre kullanılarak ölçülür. Tayin edebilmek için gönderilen ışın ile yayılan ışın arasındaki açı 90° olmalıdır. Ag konsantrasyonu ile yayılan ışının ilişkisi lineerdir.

İmmünassay'lar

Bütün immünassayların prensibi aynıdır. Reaktanlardan birinin uygun bir işaretleyici ile işaretlendiği Ag-Ab reaksiyonudur. Genellikle Ab molekülü, bağlanmayı etkilemeyecek şekilde Fc parçasından işaretlenir. İşaretleyicinin özelliğine göre reaksiyon görüntülenir ve miktar tayini yapılır. İşaretleyiciler:

- Radyoaktif işaretleyici,
- Boyanmış ürünün yapısını bozmayan enzimler,
- Floresan veren florokromlardır.

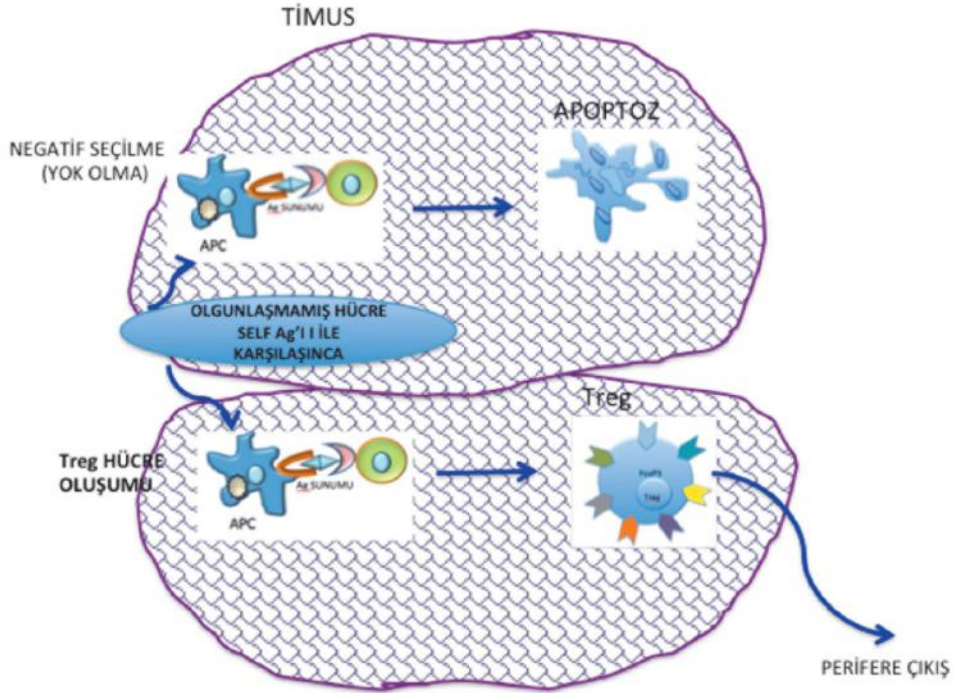
İmmünassaylar hem kalitatif hem kantitatif yöntemlerdir. Kalitatif immünassaylara örnek gebelik tesbitindeki idrar veya serumda bulunan insan koryonik gonadotropininin tesbitidir.

Radyoimmünassay (RIA)

RIA, immünassay yöntemlerinin ilk geliştirilenidir. 1960 yılında Berson ve Yalow tarafından tanımlanmıştır. RIA'da, I^{125} , I^{131} , H^3 , P^{32} gibi gama radyoaktif izotoplarla, işaretlenir ve gama ışınlaması ölçülür. Bunun için gama sayıcıya gereksinim vardır. Radyoaktivitenin bulunması, Ag veya Ab'un bulunduğunu, radyasyonun miktarı da saptanan elemanın miktarı hakkında bilgi verir. RIA'nın avantajı, hassas olmasıdır. Ag düzeyi, pikogram seviyelerinde olduğunda bile ölçüm yapılabilir. Bu yöntem, allerjen spesifik IgE gibi çok düşük düzeylerdeki antikorları gösterebilir.

Radyoallergosorbent Test (RAST)

RAST, indirekt anti-globülin testlerinden birisidir. Allerjide, allerjen spesifik IgE antikorlarının bulunduğunu göstermek için kullanılır. Çok titre edilebilen kuyucukları bulunan katı faza, saf



ŞEKİL 2. Olgunlaşmamış T hücreleri timusta, self Ag'i güçlü afiniteyle tanır ve negatif seçilime uğrar (delesyon), apoptoza uğrayarak yok edilir ya da Treg hücrelerine dönüşerek periferik bölgeye geçer.

küllerin etkileşmesidir. Dendritik hücrelerin, enfekte olmayan dokularda ve periferik lenfoid organlarda, istirahat halinde olduğu ve kostimülatör molekülleri (CD80/86) eksprese etmedikleri kabul edilir. Bu dendritik hücrenin bulunduğu dokuda self Ag'i tanıyan T hücresi olsa bile immün yanıt oluşmaz.

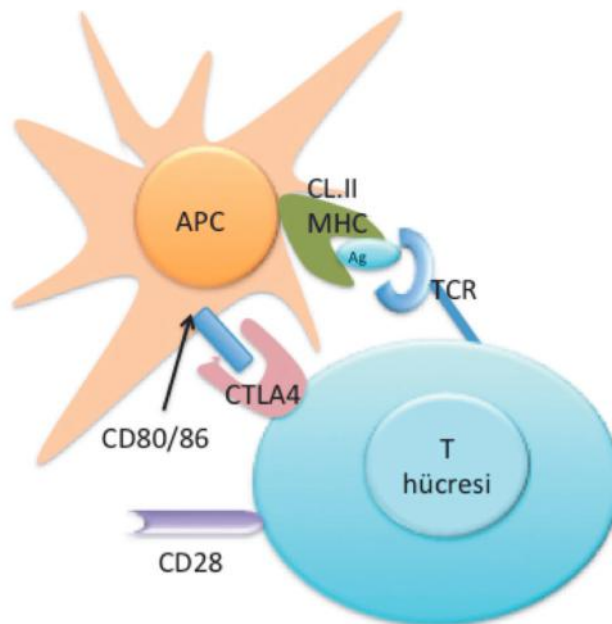
Anerji

Self Ag'i tanıyan T lenfositlerinin uzun süre yanıtsız olarak yaşamlarını sürdürmeleridir. Şekil 3'de gösterildiği gibi, Anerji, uygun kostimülasyonun olmaması durumunda gerçekleşir.

Anerjik hücreler yaşamaya devam ederler ama antijene yanıt vermezler. Anerjide, TCR kompleksinden baskılayıcı sinyallerin geliştiği düşünülüyor.

T lenfositler, kostimülasyon olmadan Ag'i tanıdıklarında; aktivasyon sinyalini ileten TCR kompleksi yok olur. Bu durum ubiquitin ligazlar denen enzimlerin aktifleşmesi ile ilişkilidir. Ubiquitin ligaz enzimleri, sinyal proteinlerini, hücre içinde parçalayarak değiştiren enzimlerdir.

Bir diğer mekanizma; T hücreleri self Ag'leri tanıdıklarında, CD28 ailesinden olan baskılayıcı reseptörleri öne çıkar. Bu



ŞEKİL 3. CTLA4 molekülü ile kostimülasyonun engellenmesi.

13

Aşırı Duyarlık Reaksiyonları

Gülay Kınıklı



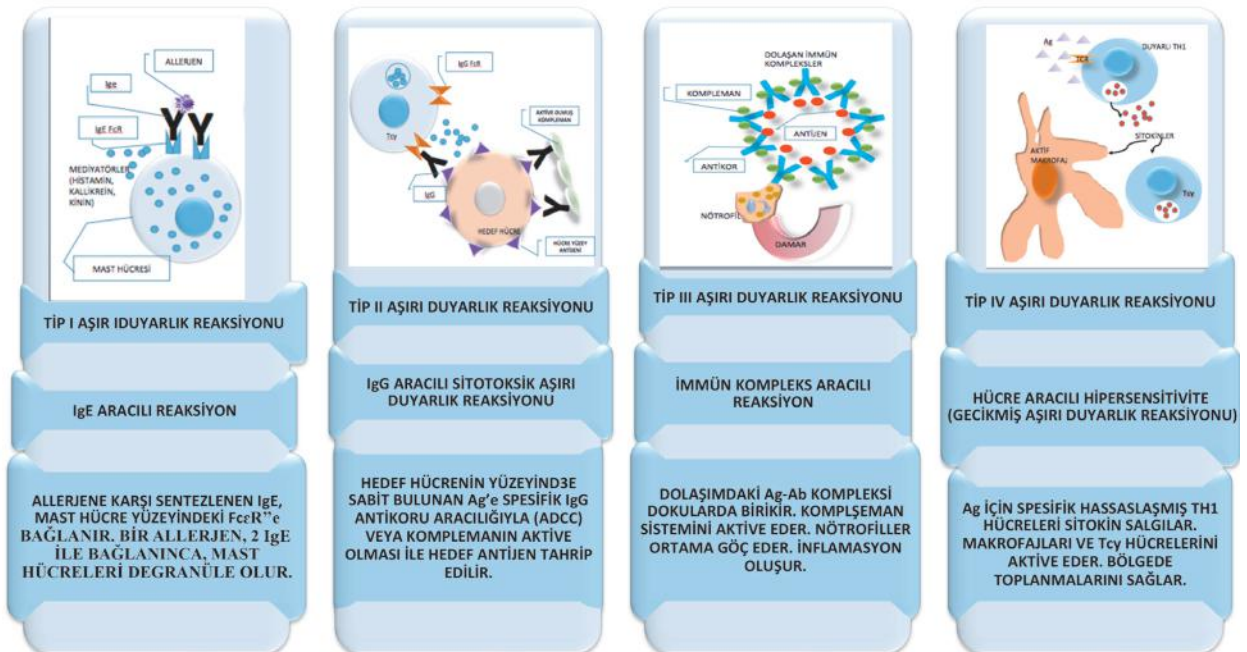
Aşırı duyarlık reaksiyonları, antijen veya allerjenlere verilen aşırı veya uygun olmayan immün yanıtlardır. Aşırı duyarlık reaksiyonları ile doku ve hücrelerde hasar oluşur. Gel ve Coombs'un tanımladığı şekilde, 4 tip aşırı duyarlık reaksiyonu tanımlanmıştır. Şekil 1'de, aşırı duyarlık reaksiyonlarının tipleri ve oluş mekanizmaları özetlenmiştir. Kitabın bu bölümünde, her tip aşırı duyarlık reaksiyonları anlatılmaktadır.

Tip I aşırı duyarlık reaksiyonu; IgE aracılı reaksiyondur. Allerjene spesifik olarak sentezlenmiş olan IgE, Fc parçaları ile mast hücrelerinin yüzeyinde bulunan FcεR'e bağlanıp, mast hücrelerini hassas hale getirir. Allerjenle tekrar karşılaşıldığında, allerjenler mast hücre yüzeyinde bulunan IgE moleküllerinin Fab parçasına bağlanır. İki IgE molekülü arasında köprü oluşturacak şekilde allerjen-antikor bağlanması olduğunda, mast hücreleri degranüle olur. Mast hücrelerinin granüllerinde, önceden sentezlenmiş olup da depolanmış olan histamin, triptaz gibi mediyatörler salınır. Ek olarak prostoglandin F, lökotrienler, PAF gibi yeni mediyatörler de sentezlenmeye başlar. Histamin, arteriollerde vazodilatasyon, damar permeabilitesinde artış ve interstisyel dokuda ödem gelişmesi, bronkospazm, mide barsak motilitesinde artış ve gastrointestinal sistem salgılarında artışa neden olur. Erken aşırı duyarlık reaksiyonu, allerjenle karşılaştıktan sonra 1 saat içinde gelişir. Bu tip reaksiyon, Anafila, allerjik nezle, allerjik astım, ürtiker, gıda allerjisi, tabloları ile karşımıza çıkar.

Tip II aşırı duyarlık reaksiyonu, doku ve hücrelerde sabit olarak bulunan antijenlere karşı gelişen IgG ve IgM tipinde antikorlar ile gelişir. Antijenle karşılaştıktan saatler, günler içinde ortaya çıkar. Hedef üzerindeki Ag ile bağlanan Ab'un Fc parçası ile FcγR taşıyan Tcy hücreleri, hedefi tahrip eder. Buna antikora bağımlı hücrel sitotoksosite denir (ADCC). Bir ikinci yol da antikorlar, kompleman sistemini aktive eder. Kompleman aracılı sitotoksik reaksiyon gelişir. İmmün hemolitik anemi, immün trombositopeni, Good Pasture sendromu, miyastenia gravis, eritroblastozis fetalis bu tip reaksiyonla oluşur.

Tip III aşırı duyarlık reaksiyonu, dolaşan Ag-Ab kompleksi (immün kompleksler), dokuların dolaşım, immün komplekslerin moleküler özelliklerine ve temizlenmelerinin yetersizliğine bağlı olarak, dokularda birikirler. Antijenle karşılaştıktan 1-3 hafta sonra ortaya çıkar. Kompleman sistemini klasik yoldan aktive ederler. Başta nötrofiller olmak üzere immün sistem hücrelerini bu bölgeye çekip inflamasyonu başlatırlar. Pıhtılaşma sistemini de aktive ederek, mikrotrombüslerin oluşmasına neden olurlar. Serum hastalığı, lupus nefriti, poststreptokokal glomerulonefrit, SLE ve romatoid artrit sinoviti, kriyoglobulinemik vaskülit, poliarteritis nodoza, tip III aşırı duyarlık reaksiyonu ile gelişir.

Tip IV aşırı duyarlık reaksiyonu, gecikmiş aşırı duyarlık reaksiyonu olarak da bilinir. Antijeni işleyen doku makrofajlarının, Ag spesifik TH1 hücrelerinin oluşmasına neden olması ile salınan sitokinler aracılığı ile, Tcy hücrelerinden sitokinler, kemokinler salınır. Onların aracılığı ile immün yetenekli hücreler bölgeye gelirler. Tip IV aşırı duyarlık reaksiyonu, Antijenle karşılaştıktan günler, haftalar sonra gelişir. Granümatöz inflamasyon oluşmasına neden olur. Tüberkülin deri testi, tip IV aşırı duyarlık reaksiyonudur. Tüberküloz, lepra, leishmaniosis, listeriosis, blastomikozis, şistozomiasis, sarkoidozis tip IV aşırı duyarlık reaksiyonu ile gelişen inflamasyona örnek oluştururlar.



ŞEKİL 1. Aşırı duyarlık reaksiyonlarının tipleri ve oluş mekanizmaları.

TABLO 1. Erişkinlerde Besin Allerjisinin Klinik Sunumları

Aşırı duyarlılık Durumları	Zamanlama	Semptomlar
Ig-E aracılı reaksiyon**	IgE aracılı anafilaksi**	Dk/saat Ürtiker, AÖ, orofarengeal kaşıntı, karın ağrısı, kusma, bulantı, ishal, bronkospazm, hipotansiyon, bilinç bulanıklığı
	FDEIA*	Egzersizden 2saat önce/ 30 dk sonra besin alımı Yukarıdakine benzer
	OAS	Ani Orofarengeal kaşıntı, kulak kaşıntısı, AÖ, anafilaksi
	α -gal allerjisi	6 saat sonra Ürtiker, AÖ, kramp, kusma, anafilaksi
IgE aracılı olmayan reaksiyon	FPIES*	2-4 saat sonra Projektil kusma, ishal, letarji, hipotansiyon
Karışık	EE*	Haftalar/aylar Karın ağrısı, bulantı, kusma, regürjitasyon, disfaji, takılma

*İşaretlenen kısaltmalar uluslararası literatürde kullanıldığı şekliyle verilmiştir, **En sık (AÖ: Anjioödem, EÖ: Eozinofilik özefagit, FDEIA: Besin aracılı egzersizle indüklenen anafilaksi, FPIES: Besin proteini ile indüklenen enterokolit, OAS: Oral allerji sendromu)

lerinin majör allerjeni ise tropomiyozine karşı IgE oluştuğu görülmektedir. İkinci sırada yer alanlar kabuklu yemişlerdir. Klinik heterojenite söz konusudur. Balıklar arası çapraz duyarlanma görüldüğü bildirilmiştir. Kabuklu deniz ürünleri ile ev tozu akarı ve hamamböceği gibi omurgasız canlılar arasında çapraz reaksiyon görülebilir. Ayrıca polen besin sendromunun bir varyantı olan lipit transfer proteine karşı gelişen allerjik reaksiyonlar da anafilaksi ile sonuçlanmaktadır. Bu protein ısı ve pepsine dirençlidir. Dolayısıyla pişirme ve sindirim ile yapısı bozulmaz ve barsaklara allerjenik özelliğini kaybetmeden ulaşır ve anafilaksiye neden olabilirler. Bir başka ciddi anafilaksi nedeni olan lateks-meyve sendromunda da pan-alerjen olarak davranan profilinler aracılığıyla çapraz duyarlanma oluşmakta ve bu durum %30-50 oranında görülmektedir.

Oral Allerji Sendromu (OAS)

Polen, lateks ve bitki besinlerinde PR10 proteinler ve profilinlerdir ortak protein yapıyı oluşturur. Bunlar genellikle mide asidine ve proteolitik enzimlere dayanıksızdır ve allerjenik özelliklerini bağırsaklara gelene kadar kaybederler. Primer besin allerjisine neden olmazlar. Duyarlı olunan polen, bitki ile ortak protein içeren bazı besinlerin yenmesi yaşam kalitesini bozan lokal semptomlara (dil-dudak -boğazda kaşıntı, dilde-dudakta şişme) yol açarlar. Polen ilişkili OAS'u polen besin allerjisi olarak adlandırılmaktadır. Yetişkinlerde en sık rastlanan besin allerjisi türüdür (Tablo 2). Tanı klinik ile konulur. Cilt testleri kesin sonuç vermemektedir. Oral besin provokasyonu güvenilir ve altın standart yöntemdir ama bazı besin proteinlerinin hazırlanma sırasında bozulma ihtimali olduğu için çift kör plasebo kontrollü yapılması önerilmez.

Besin Aracılı Egzersizle İndüklenen Anafilaksi (FDEIA)

Besin alımını takiben egzersiz yapılması ile ortaya çıkar. Tetikleyici majör besin buğdaydır ama yanı sıra kabuklular, domates, kereviz, yerfıstığı, mısır, soya, çilek ve peynir de egzersiz ile indüklenen besin allerjisi için tetikleyici olabilir. Suçlu yiyeceklerin alınmasından yarım saat önce ya da 2 saat sonra egzersiz yapmak ile çoğu vakada semptomlar ortaya çıkmaktadır. Egzer-

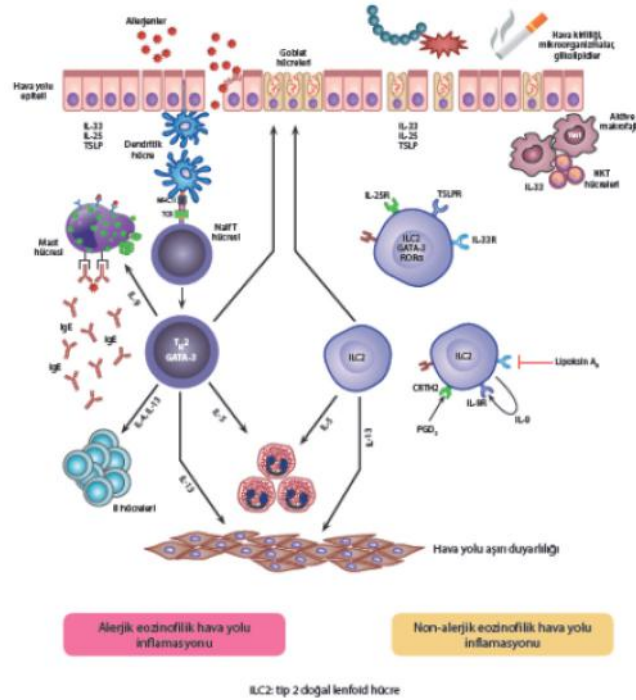
siz yapmadan o besinin yenmesi veya besin alınmadan egzersizin yapılması allerjik reaksiyona yol açmaz. En sık tetikleyen egzersizin jogging olduğu, fakat yürüyüş, alışveriş gibi hafif egzersizlerle de oluşabileceği gösterilmiştir. Egzersiz sonlandırılınca ve istirahat durumunda reaksiyon geriler.

α -gal Allerjisi

Nadir görülen bir durumdur. Çeşitli kene türlerinin tükürüklerinde ve memelilerde hücre duvar yapısında α -gal bulunmaktır. Kişiler bu keneler tarafından ısırıldığında çok kaşıntılı bir cilt reaksiyonu oluşur ve 1-3 ay içerisinde α -gal'e karşı IgE oluşur. Kırmızı et yenilmesi ile hücre duvar yapısında bulunan α -gal e karşı IgE aracılı allerjik reaksiyon meydana gelir. Ancak diğer IgE aracılı reaksiyonlardan farklı olarak semptomlar 3-6 saat sonra, geç olarak ortaya çıkmaktadır. Özellikle akşam yemeğinde et yenildiyse gece yarısı başlayan ürtiker, anjioödem, anafilaksi, GIS semptomları ve hipotansiyon tipiktir. Tanıda α -gal allerjisinin akla gelmesi ve doğru klinik öykü çok önemlidir ve kanda α -gal'e karşı IgE saptanması ile tanı konur. Spesifik bir tedavisi yoktur ama kene ısırıklarından korunulabilirse düzelebilir. Tüm kırmızı etlerden kaçınılmalı ve olası anafilaksi riskine karşı adrenalın otoenjektör bulundurulmalıdır.

Besin Proteini ile İndüklenen Enterokolit (FPIES)

Aslında primer olarak infantlarda görülür, erişkinlerde vaka ve vaka serileri şeklinde nadir bildirimler bulunmaktadır. Kadınlarda erkeklerden 3 kat fazla bildirilmiştir. IgE aracılı olmayan bir besin allerjisi reaksiyonudur. Genelde sadece bir suçlu besin vardır, diğer IgE aracılı reaksiyonlardan farklı olarak çapraz reaksiyon yaygın değildir. Alınan besin allerjenlerinin T hücre aktivasyon ve proliferasyonuna ve sonuçta proinflamatuvar sitokin salınımına (TNF- α artış ve TGF β tür da azalma) ve böylece permabilite artışına ve lokal intestinal inflamasyona yol açtığı öne sürülmüştür. Sonuçta, intestinal permabilite artmakta, malabsorbsiyon ve dismotilite gelişmektedir. Erişkinlerde midye, kabuklu deniz ürünü ve yumurta ile bildirilen vakalar vardır. Besin alımından genellikle 2-3 saat sonra gastrointestinal sistem ile sınırlı (bulantı, projektil kusma, kramp). Semptomlar başlar. Bu nedenle de besin zehirlenmeleri ile karışabilir. Tanı için spesifik bir test tanımlanmamıştır. Temel olarak suçlu besinden kaçınmak esastır.



ŞEKİL 1. Astım patogenezinin temel bileşenleri (Astım Tanı ve tedavi rehberi 2020 güncellemesinden alınmıştır).

Klinik Özellikler

Astım tanısı başlıca anamnez ile konulur. Bununla birlikte, semptomların tipik olmadığı hastalarda sadece anamnez ile tanı koymak güçtür ve tanısal testler ile desteklemek gerekir. Anamnezde astım düşünülmesi açısından önemli noktalar aşağıda görülmektedir (Tablo 4).

Bu kapsamda astımlı hastalara aşağıdaki soruların sorulması yarar sağlayacaktır (Tablo 5).

Astımda fizik inceleme bulguları hastalığın klinik şiddetine göre değişir. Hastalığı kontrol altında olan bir olguda tamamen normal olabileceği gibi astımı kontrol altında olmayan veya ataktaki bir hastada akciğer muayenesinde oskültasyonda ronküs duyulabilir. Ağır bir atakta ileri derecede hava yolu obstrüksiyonunun bir sonucu olan hava akımının azalmasına bağlı olarak solunum sesi alınamayabilir (=sessiz akciğer). Astımlı hastaların büyük çoğunluğunda rinit görülebildiğinden, fizik muayene sırasında rinit, geniz akıntısı ve nazal obstrüksiyon bulguları açısından üst solunum yolu muayenesinin de yapılması önerilir (Tablo 6).

Solunum Fonksiyonlarının Ölçümü

Solunum fonksiyon testleri astım tanısının doğrulanmasında, hastalığın kontrol durumunun belirlenmesinde, ağırlığının belirlenmesinde ve tedaviye yanıtı değerlendirme kullanılan tetslerdir. Hastalığın değişken özelliği nedeni ile aynı hastada farklı zamanlarda solunum fonksiyonları tamamen normalden çok ağır obstrüksiyona kadar değişebilir. Bazı astımlı hastalarda semptom algısı düşük olabileceğinden solunum fonksiyon testlerinin hastalığın izlenmemesinde de son derece önemli rolü bulunur.

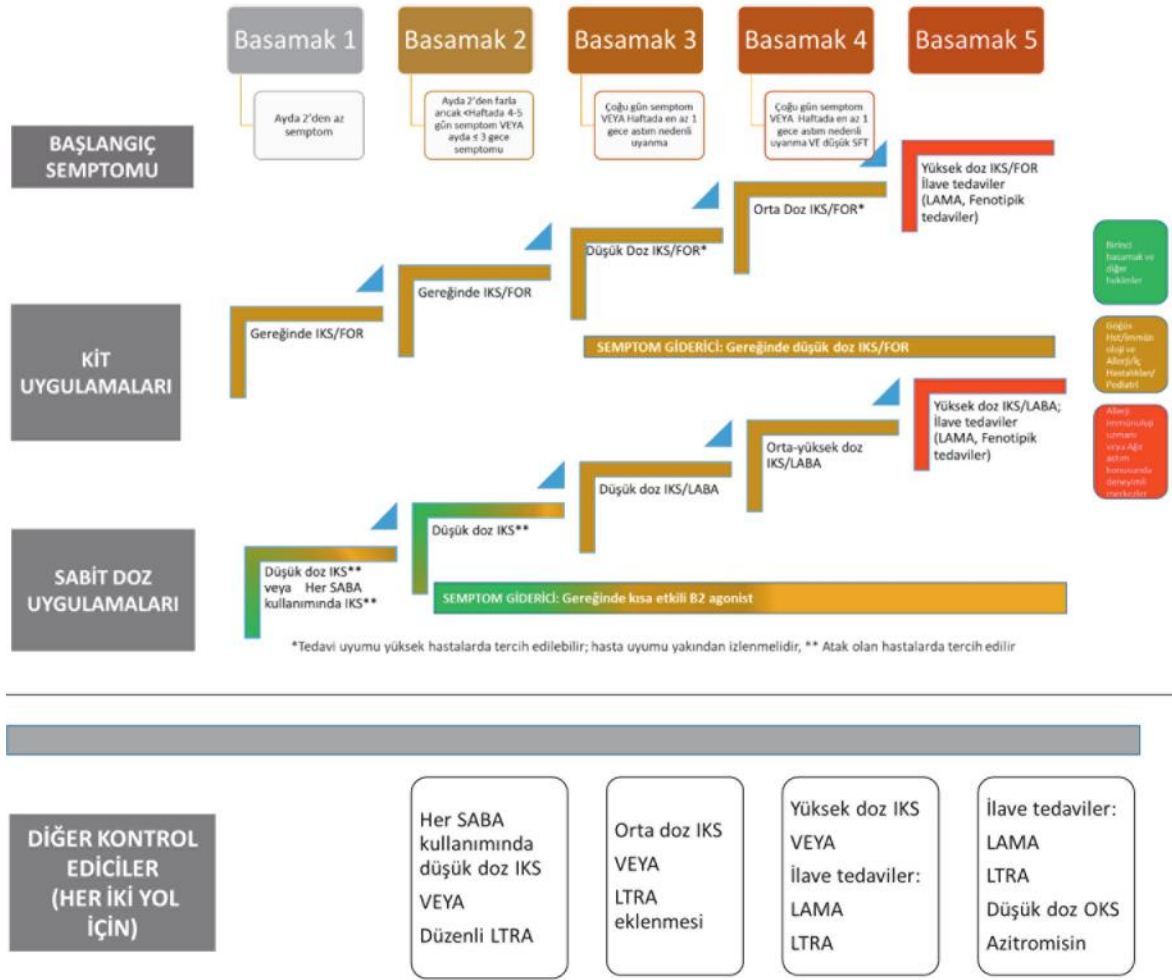
Solunum fonksiyonlarının ölçümünde Zorlu ekspirasyon manevrası ile zorlu ekspiratuar volüm 1. saniye (FEV1), zorlu vital kapasite (FVC), FEV1/FVC ve zirve ekspiratuar akım hızı (PEF) ölçülebilir. Solunum fonksiyon testlerinin normal olması astım tanısını ekarte ettirmez. Test sırasında hastanın solunum yolu enfeksiyonu geçirmiyor olduğundan emin olunmalıdır. Solunum fonksiyonlarının iyi eğitim almış teknisyenler tarafından ve düzenli olarak kalibrasyonu yapılan cihazlarla yapılması gereklidir.

Astımda öykü, muayene ve solunum fonksiyonları bazında tanıyı düşündürülen özellikler Tablo 7'de izlenmektedir.

*SABA: Kısa etkili beta agonist, LABA: Uzun etkili beta agonist, FEV1: Zorlu ekspiratuar 1. saniye volümü, FVC: zorlu vital kapasite, PEF: Zirve ekspiratuar akım hızı

Allerjinin Değerlendirilmesi

Olguların atopi durumlarının değerlendirilmesi astım tanısının konulmasında değil etyolojik faktörlerin değerlendirilmesinde ve allerjiye yönelik yaklaşımların belirlenmesinde önemlidir. Bu kapsamda korunma önerilecek veya immünoterapi düşünülecek olgularda; veya anti-IgE tedavi düşünülen olgularda atopinin belirlenmesi özellikle önemlidir. Atopi tanısı spesifik IgE'nin varlığının klinik olarak gösterilmesi ile değerlendirilebilir. Bunu iki şekilde göstermek mümkündür. İlki deri testleri (Prick testleri, intradermal testler) ikincisi ise RAST veya ELİSA yöntemleri ile spesifik IgE'nin ölçümü şeklindedir. Bir bireyin allerji testlerinin pozitif olması sadece atopik olma durumunu gösterir. Klinik öykünün pozitif olunan allerjen ile uyumlu olması allerjik astım tanısı koydurtur (Tablo 4). Ülkemizde özellikle karadeniz bölgesinde ev tozu akarı allerjisi yaygınken, ça-



ŞEKİL 5. Erişkin hastalarda astımın kronik tedavisinde basamak tedavisi ve yollar (Astım Tanı ve Tedavi rehberi güncellemesinden alınmıştır).

yüksek dozlara gereksinim duyulmasına yol açabilmektedir. İKS kullanmayan hastalarda daha sık ataklar görülür ve yıllar içerisinde solunum fonksiyon kayıpları daha fazla olabilir. Hafif astımlı olgularda ağır ataklar olabilmekte ve bu nedenle bu hasta grubu İKS bazlı tedavilere gereksinim duymaktadır. Ancak hafif astım özelinde bu hastaların İKS kullanımlarının düzensiz olduğu SABA kullanımlarının ise uygunsuz bir şekilde fazla olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle erişkin hastalarda düzenli İKS bazlı kontrol edici kullanmayan olgularda semptom giderici olarak tek başına SABA kullanımı önerilmez.

İKS'leri düzenli kullanmayan olgularda SABA kullanımı ile ilişkili ölümler bildirilmiştir. Bu nedenle düzenli kontrol edici kullanmayan hastalar SABA kullanımı gereken durumlarda beraberinde ilaveten İKS içeren ilaç ile birlikte ya da mevcutsa İKS/SABA kombinasyon tedavisi şeklinde kullanmalıdırlar.

Bu nedenle düzenli kontrol edici kullanmayan hafif astımlı olgularda [basamak 1-2] semptom giderici olarak her SABA kullanımında beraberinde İKS alınması önerilir. Bu tedavi, varsa İKS/SABA kombinasyon tedavisi şeklinde veya iki ilacın art arda kullanılması şeklinde uygulanır.

Hastaların İKS almalarını garantileyen tedavi yöntemi olması nedeni ile güncel yaklaşımlarda İKS/formoterol tedavisi gereğinde kullanımı önerilmiştir. Tüm tedavi basamaklarında gereğinde SABA kullanımına göre astım ataklarını anlamlı bir şekilde azalttığı gösterilmiştir.

Basamak Tedavisinde Yollar

Yukarıda sayılan gerekçeler doğrultusunda astım tedavisinde kronik tedavi başmakları için iki ayrı yolak önerilmiştir. Bu kapsamda; AİK/KİT ve sabit doz uygulaması olarak iki farklı yolak tanımlanmıştır (Şekil 5). Bu yollardan ilkinde İKS/FOR içeren kombinasyon preparatları hem idame tedavide hem de gereğinde kullanılır, bu uygulama "KİT uygulaması" olarak adlandırılır (Tablo 11). Diğer yolda ise verilen İKS dozu sabit olup bulunduğu basamak düzeyine göre tek başına ya da LABA ile kombinasyon şeklinde verilir semptom giderici olarak SABA kullanılır (Tablo 11). Bu yöntem de "Sabit doz uygulamaları" olarak tanımlanır. Yolların seçiminde kanıtların yanı sıra, risk faktörleri [Tablo 9], hastanın tedaviye uyumunu belirleyecek

C1 inh eksikliğine bağlı kazanılmış anjiyoödem, bazı hastalarda B hücreli lenfoproliferatif bozukluklarla ilişkili, ürtiker olmaksızın tekrarlayan anjiyoödem ataklarının nadir görülen bir sendromudur. Çoğunlukla yaşamın dördüncü on yılı ve sonrasında görülür ve sıklıkla altta yatan hastalıkla ilişkilendirilir. HAÖ'ye göre gastrointestinal ataklar daha az görülür.

Etiyolojisi Bilinmeyen Anjiyoödem

İdiyopatik anjiyoödem: Ürtiker olmaksızın tekrarlayan, kapsamlı bir değerlendirmeden sonra hiçbir açıklama bulunamayan anjiyoödem atakları için kullanılan terimdir. İdiyopatik histaminerjik anjiyoödem ve idiyopatik histaminerjik olmayan anjiyoödem olarak ikiye ayrılır. İdiyopatik histaminerjik anjiyoödem sıklıkla kronik spontan ürtiker veya indüklenebilir ürtiker formları ile ilişkilidir.

Enfeksiyonlar: Çocuklarda anjiyoödem ile ilişkilendirilmiş olup yetişkinlerde anjiyoödem ve enfeksiyonlar arasındaki ilişki net olarak bildirilmemiştir.

İlaçlar: Kalsiyum kanal blokerleri, sirolimus, everolimus, amiodaron, metoprolol, risperidon, paroksetin ve etanersept ve diğer biyolojik ajanlar ile oluşan anjiyoödemler herhangi bir mekanizma ile açıklanamamıştır.

Eozinofili bozuklukları: Hipereozinofilik sendrom hastalarının yaklaşık yüzde 15'inde anjiyoödem vardır. Eozinofili ile birlikte epizodik anjiyoödem varlığı (Gleich sendromu), tekrarlayan anjiyoödem, ürtiker, kaşıntı, ateş, kilo artışı, yüksek serum immünoglobulin M (IgM) ve belirgin kan eozinofilisi olan lökositöz epizodları ile karakterizedir.

Tanı Testleri

Hastanın aile öyküsü, daha önce anjiyoödem atağı yaşayıp yaşamadığı, kullandığı ilaçlar, allerjen maruziyeti ve atak zamanı sorgulanmalıdır. Tanı ayrıntılı anamnez ve fizik muayene ile konulur. Bazı hastalarda hipovolemik şok tablosu, stridor ve solunum yetmezliği gelişebilir. Histaminerjik AÖ'de kaşıntılı eritamatöz ürtikeryal lezyonlar da eşlik eder.

Laboratuvar tetkiklerinde kan sayımı, sedimentasyon, rutin biyokimyasal tetkikleri, otoantikörler ve enfeksiyonlara yönelik serolojik testler ayırıcı tanı açısından yararlı olabilir. C4 düzeyi HAÖ tanısında iyi bir tarama testidir. HAÖ'lü vakalarda hem ataklar sırasında hem de ataklar arasında C4 düzeyi düşük saptanır.

Kazanılmış anjiyoödemde C1-INH üretimi normaldir ve C1q düzeyleri düşüktür. Şekil 3'de C1 inhibitör eksikliği tanı algoritması gösterilmiştir.

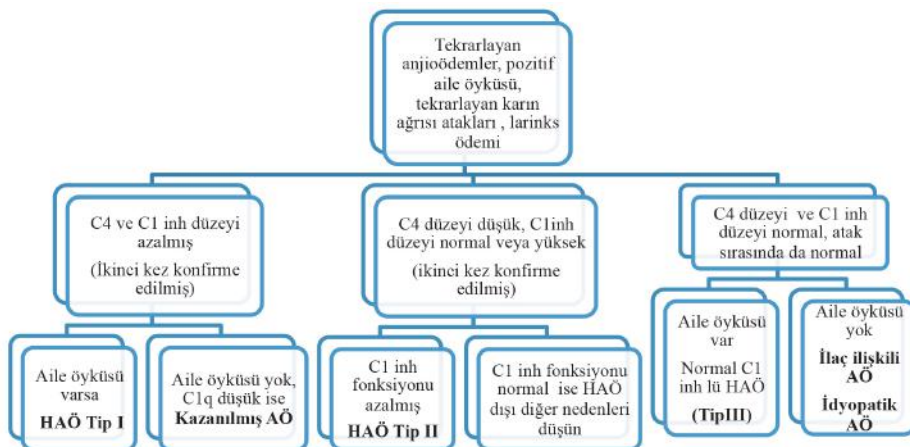
Tedavi

Hastalara tetikleyici faktörlerden uzak durmaları anlatılmalı ve tedavi ve prognoz açısından bilgi verilmelidir. Baş ve boyun bölgesindeki tüm anjiyoödem vakalarında, hava yolunun korunması temel önceliği oluşturur. Üst solunum sisteminde artan boyutta anjiyoödem varsa ve inspiratuvar stridor ve/veya oksijen saturasyonunda azalma eşlik ediyorsa entübasyon endikasyonu açısından hızla karar alınmalıdır. Entübasyon sırasında ödemin artma riski de olabileceği düşünülerek krikotirotomi veya trakeostomi için uygun koşulların sağlanması gerekir (Şekil 4).

Mast hücre aracılı anjiyoödem bradikinin aracılı anjiyoödemden daha yaygındır. Bu nedenle nedeni bilinmeyen anjiyoödemde genellikle antihistaminikler ve kortizon türevleri kullanılır. Anjiyoödemde histaminerjik formları tipik olarak standart veya yüksek doz H1 antihistaminikler, glukokortikoidler ve epinefrine yanıt verir.

Bradikinin aracılı anjiyoödemde ataklar tipik olarak 2-5 gün sürer ve karakteristik olarak antihistaminiklere ve/veya kortikosteroidlere yanıt vermez. Bu nedenle tedaviye yanıt veya yanıtsızlık bradikinin aracılı ve histamin aracılı anjiyoödemini ayırt etmede yararlı bir ipucu olabilir. HAÖ tedavisinde korunma, akut atakların tedavisi, uzun süreli ve kısa süreli profilaksi esastır.

C1 inhibitörü (plazma kaynaklı), insan plazmasından elde edilen konsantre ilaç HAÖ ataklarının akut tedavisi için intravenöz olarak uygulanan en iyi çalışılmış birinci basamak tedavidir. Aynı zamanda HAÖ'lü gebe kadınlarda HAÖ atakları için tercih edilen tedavidir.



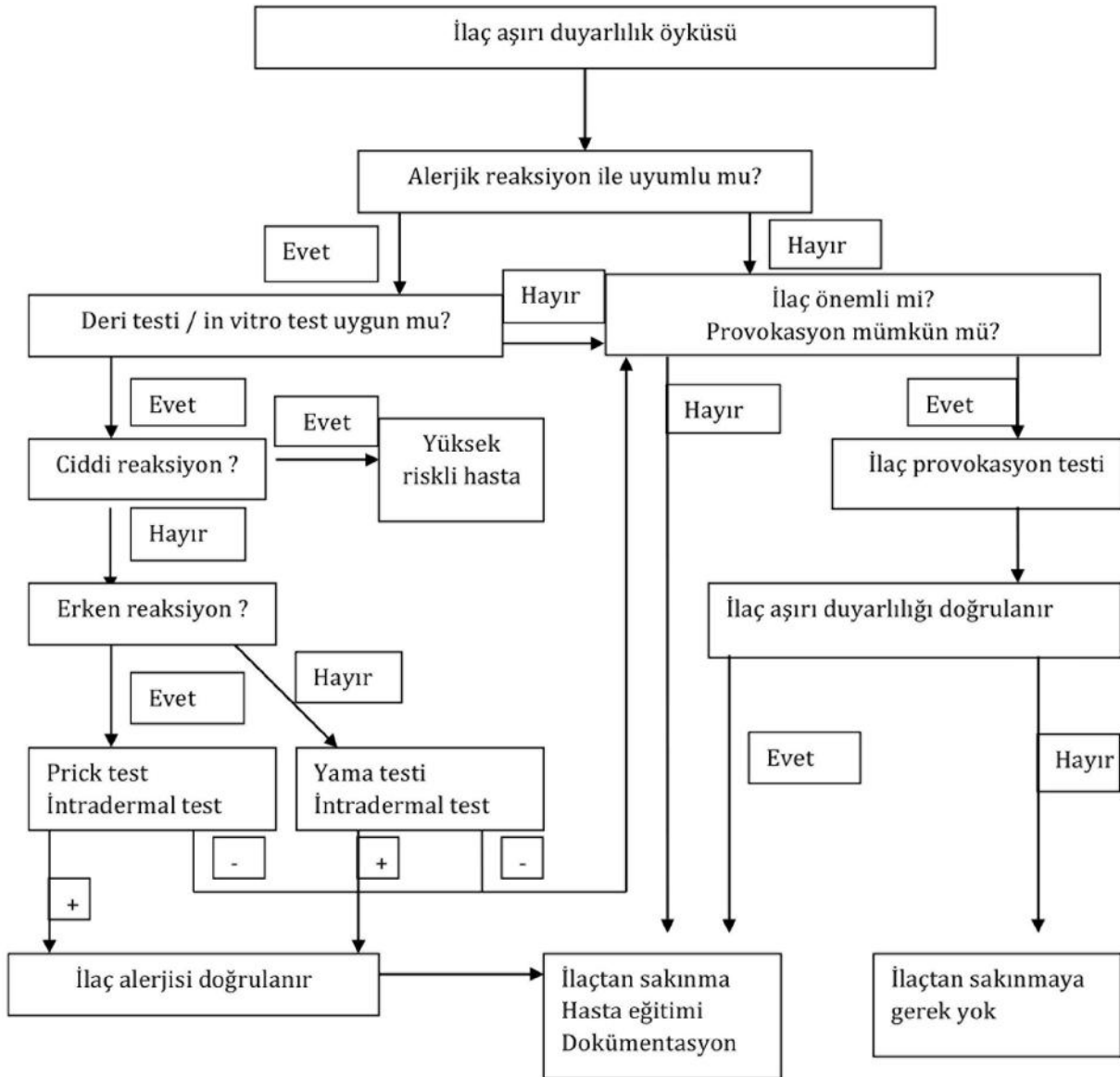
ŞEKİL 3. C1 inhibitör eksikliği tanı algoritması.

Provokasyon test yöntemleri henüz yeterince standardize değildir ve farklı çalışmacılar farklı uygulamalar yapmaktadırlar. Ancak kesin olan bir nokta eğer kuşkuyla ilaç çok az kullanılan bir ilasa, bu ilaç yerine kullanılabilecek başka seçeneklerimiz varsa veya ilaca duyarlılık reaksiyonu; SJS, TEN gibi deride bül oluşumu veya organ tutulumu ile seyrediyorsa bu ilaçla provokasyon yapılmaması gerektiğidir.

İPT; oral, parenteral (iv, im, sc), nazal, bronşiyal, konjunktival, kutanöz yollarla uygulanabilir. Kural olarak ilaç reaksiyonu geliştiğı zaman alınan yolla aynı şekilde verilmesi gerekse de eğer mümkünse oral yol, emilimin yavaş olması ve gelişen reaksiyonun daha erken tedavi edilebilmesi nedeni ile parenteral yola tercih edilir. Tipik olarak piyasada ticari olarak bulunan preparatlar test esnasında kullanılır. Kombine ilaçlarda, her bir bileşik ayrı ayrı test edilmelidir. İlacın içindeki aktif ilaç ve katkı maddeleri göz önünde bulundurulmalıdır. İlacın tipi, karşılaş-

lan ilaç reaksiyonunun ciddiyeti, uygulama yolu, uygulama ile reaksiyon gelişmesi arasında geçen tahmini süre, hastanın genel sağlık durumu ve kullandığı diğeri ilaçlar gibi pek çok faktör test edilecek ilacın dozunu ve uygulama aralıklarını belirlemede etkilidir. Genel olarak düşük dozlarla başlanır, ilaç dozu dikkatle arttırılır ve objektif semptomlar gelişir gelişmez test sonlandırılır. Eğer semptom gelişmez ise alınabilecek maksimum tek doza ulaşılmalıdır.

Hasta mutlaka hem alternatif tedaviler hakkında hem de İPT'nin riski hakkında bilgilendirilmeli ve hastadan yazılı onay alınmalıdır. İPT ciddi ve tehlikeli bir işlem olarak kabul edilmelidir. Bu nedenle hastanın kimlik bilgileri, tıbbi özgeçmişi ve İPT öncesi aldığı ilaçlar önemle ve dikkatle kaydedilmelidir. Provokasyondan önce ve sonra tüm fizik muayene bulguları, laboratuvar parametrelerindeki değişiklikler, spirometrik değerler kaydedilmelidir.



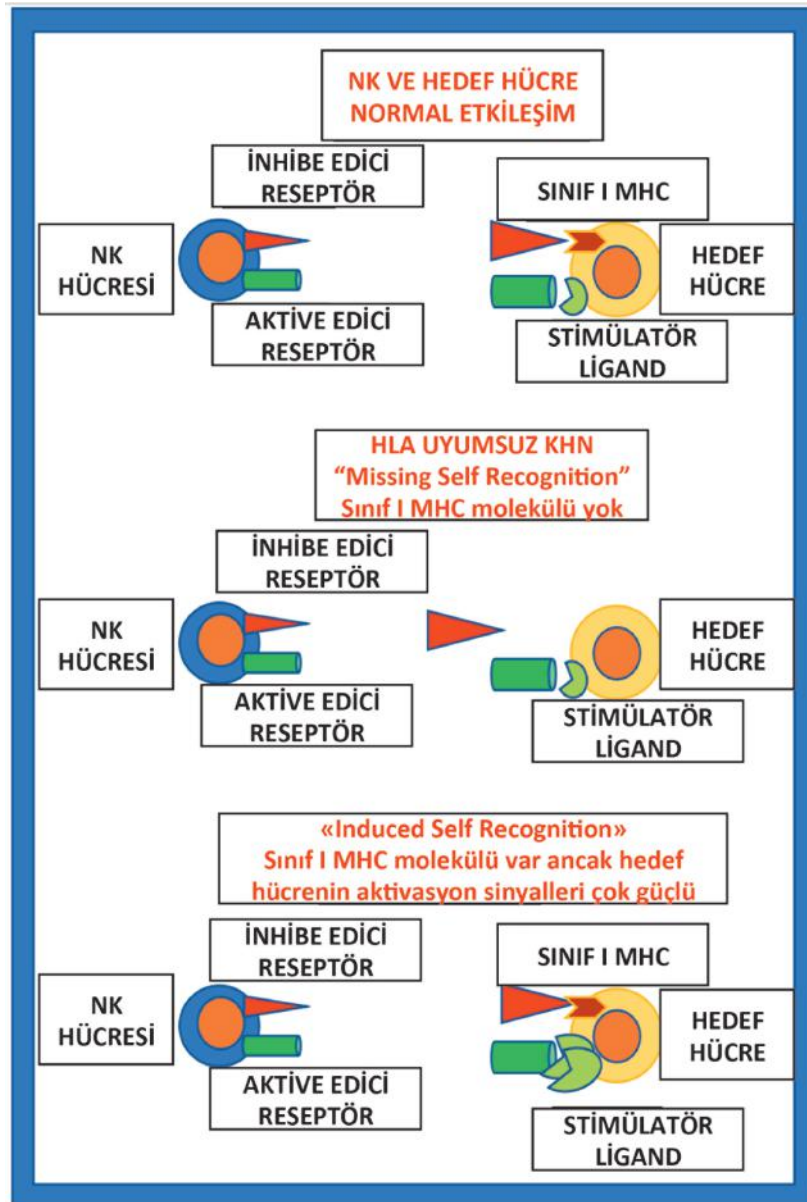
şEKİL 1. İlaç aşırı duyarlılığı tanısında deri testlerinin kullanımına ilişkin algoritma (Bavbek S, Mısırlıgıl Z., İlaç Allerjileri. Bilimsel Tıp Yayınevi, 2005, ISBN: 975-6986-91-3 ten alınmıştır)

ko-stimulatör moleküllerin upregulasyonuna neden olurlar. Sonuçta doğal bağışıklık sistem patojenlere karşı etki gösterirler, bu özelliği kazanırlar ve ASH'lerin, patojen ya da stres kaynağına uygun adaptif T hücre cevabı oluşturmalarını sağlarlar. İntestinal yol, cilt akciğer gibi barier dokularda doğal ve akkiz immün sistem ilişkisinde sofistike mekanizmalar sayesinde PAMP eksprese eden commensal (yerleşik) organizmalar ile patojenler ayırt edilebilmektedir. Allojeneik kök hücre naklinde immün cevabı uyaran patojenler değil alloantijenlerdir. Alloimmün T hücre cevabı kapsamında her ASH, belirli alloantijenleri sunabilir ve bunların adoptif sistem tarafından tanınması, alloimmün cevabı farklı şekilde etkiler. Bu hipotez ile uyumlu olacak şekilde bu reseptörlerdeki polimorfizm insanlarda transplantasyon sonuçlarını örneğin GVHD şiddetinin derecesini değiştirerek etkileyebilir. Hayvan çalışmalarında, ASHlerin bu reseptörleri tanıma özelliği olmaksızın, alloimmün T hücre cevabı oluşturduğu gözlenmiştir

bu da alloimmün cevapta doğal immün sistem reseptör cevabının gerekli şart olmadığını göstermektedir.

İmmün Sistem Hücreleri Doğal Öldürücü (NK) Hücreler

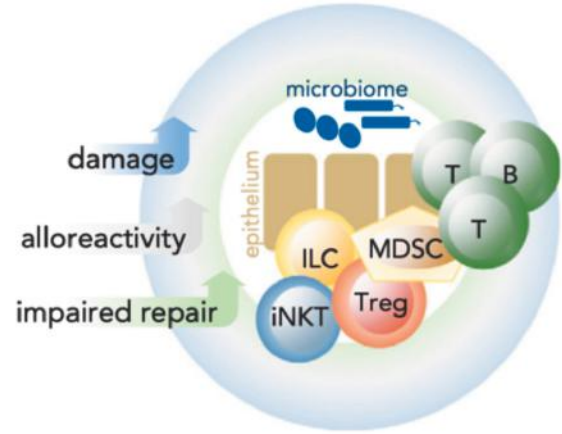
NK hücreler MHC-Klas-1 alloantijenleri tanıyabilme özellikleri nedeniyle transplantasyon immünolojisinde önemli yere sahiptirler. Kİden köken alan NK hücreler, lenf nodları, tonsiller de gelişerek CD56-16 eksprese ederler, CD3 eksprese etmezler. NK hücreler etkilerini, sitotoksik aktiviteleri ve ürettikleri sitokinler ile gösterirler. IFN Gama, TNF alfa granulosit -makrofaj koloni stimüle edici faktör GM-CSF üretebilirler. NK hücreler yüzeylerinde hem inhibitör hem de aktivatör reseptörler bulundurlar. NK hücre fonksiyonu aktivasyon-inhibisyon reseptörlerinin dengesi sonucu aktivasyon ya da inhibisyon olarak ortaya çıkar. İnsan NK hücrelerinin ortak yönleri CD94 ile ilişkili killer lectin like reseptörler (KIR) reseptörleri ve doğal si-



ŞEKİL 1. Donor NK hücrelerinin malign hücre karşıtı etki mekanizmaları.

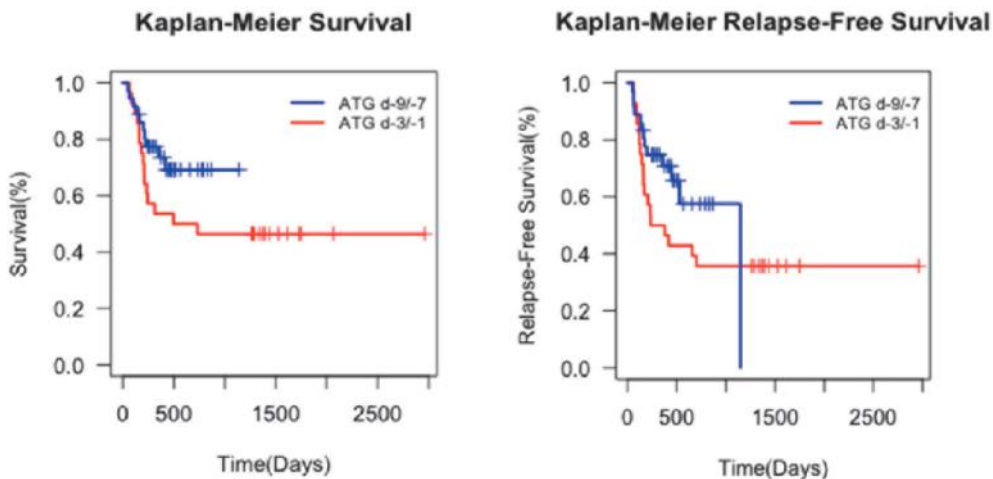
uyumsuz donör immün hücrelerinin de sisteme girmesi ile allo immün enflamasyon ve doku hasarı daha da çok artar. İnsan da doku hasarı, radyoterapi, virüsler, bakteriler, güneş yanıkları, yaralar nedeniyle ortaya çıkar. Doku hasarına neden olan mekanizmadan bağımsız olarak damage asociated moleculer pattern DAMP'lar salınır ve hasarlanmış dokular aracılığı ile patojenler ya da patojen ilişkili molekular patternler (PAMP)'ların sisteme girmelerini sağlarlar. DAMP ve PAMP'lar nötrofil, makrofaj gibi innate immun hücreleri prime ederek aktifleştirirler. Oluşan proinflatuar oramda, alloreaktif adoptif immün hücreler, kendinden olmayan hücrelere karşı kolaylıkla aktive olur GVHD ya da GVL oluşumuna yol açarlar. Doku tamir mekanizmalarında bozulmuş olması daha şiddetli immün aktivasyona neden olarak inflamasyonu daha da çok artırır. Doku homeostazisi ve tamir mekanizmaları GVHH patofizyolojisinde önemlidir. Mikrobiyom ve innate immün sistem anahtar regülatörlerdir. Barsakta kommensal bakteriler, bütirat ve triptofan gibi maddeler üretilerek barsak epitelyal hücreleri ile etkileşime girerler. Bu maddeler, epitel hücrelerin beslenmesi için, hücreler arası çok sıkı bağlantıların sağlanması korunması yani epitelyal barierin korunması için çok önemlidir. Mikrobiota ürünlerinin indirekt etkileride mevcuttur. Örneğin innate lenfoid hücreler (ILC)'ler için ligand görevi görürler. ILC'ler salgıladıkları IL-22 aracılığı ile doku homeostazisini sağlar; intestinal epitelyal kök hücreleri ve Paneth hücrelerini etkilerler. Ayrıca, ILC'lerin immün düzenleyici fonksiyonları da vardır ve alloreaktif T hücreleri baskılayabilirler. Bazı fare ve insan çalışmalarında mikrobiyomun erken hasarlanması, ILC'lerin azalmasına ve GVHH gelişimine neden olmaktadır. Çalışmalar GVHH patojenizinde en erken olayın doku hasarı ve donör immün sisteminin aktive olduğudur. Yeni hücre tedavisi yaklaşımları, doku hasarının önlenmesi, doku tamirinin sağlanması ve alloreaktif immün cevabın baskılanması yönünde gelişmektedir.

Temel mekanizma, matur donör T lenfositlerinin alıcı dokularını yabancı (kendinden olmayan) kabul ederek, direkt sitolitik mekanizmalarla ya da indirekt salgıladıkları sitokinler aracılığıyla makrofajlar gibi hücrelerin aktivasyonuna dayanır. GVHH T hücrelerin alıcı MHC alloantijenlerini ya da minor-HA'lerine karşı immün yanıt olarak başlar. MCH uyumsuzluğu



ŞEKİL 6. GVHH da üç temel patoloji (doku hasarı, bozulmuş onarım ve alloreaktivite) ve görev olan hücreler (Innate Lenfoid Cell (ILC), MDSC (Myeloid derived supressor Cell) Tregulator hücre (T reg), invariant NKT (iNKT) ve epitel hücresi ve mikorobiyom.

olduğunda alloreaktif donör T hücre prekürsör sayısının fazla olması GVHD riskini artırır ama MHC alloantijenleri sadece alıcı hücreleri tarafından presente edilir. KHNden kısa bir süre sonra, GVHHı tetikleyen alıcı hematopoietik ASH'leri, MHC uyumsuzluğunu içermeyen donör hücreleri ile yer değiştirir. Deneylerde, GVHH aktivitesinin tam ve sürekli olabilmesi için donör T hücrelerinin, hematopoietik ASH'lar tarafından sürekli uyarılması gerektiğini göstermiştir. Başlangıçta MHC uyumsuzluğunu tanıyarak aktivite olan donör T lenfositleri, alıcı ASH'ları azaldıkça iyileşirler. Aksine, mHA alıcı ya da verici hücreler tarafından presente edilirler ve bu antijenler transplantasyon sonrası dönemde de ve hatta alıcı ASH'ları kaybolduktan sonra bile presente edilmeye (sunulmaya) devam ederler. Alıcı verici çiftlerinde çok sayıda potansiyel mHA uyumsuzluğu olmasına rağmen bazıları diğerlerinden daha belirgin etkin efektif hedeflerdir. "İmmünodominans" olarak tanımlanan bu durum, T hücre cevabının patojenlere karşı oluşturduğu karakteristik bir özelliktir. Antijenin immün dominant olup olmadığını belirleyen, prekürsör reaktif T hücre frekansına (sıklığına, sayısına) antijenin dokudaki dağılımına göre değişir. Donör T hücreleri



ŞEKİL 5. ATG'nin farklı günlerde kullanımının sağkalım ve relapssız sağkalıma etkisi.

TABLO 3. PİY Şüphesi Yaratın Durumlar/Klinik Özellikler

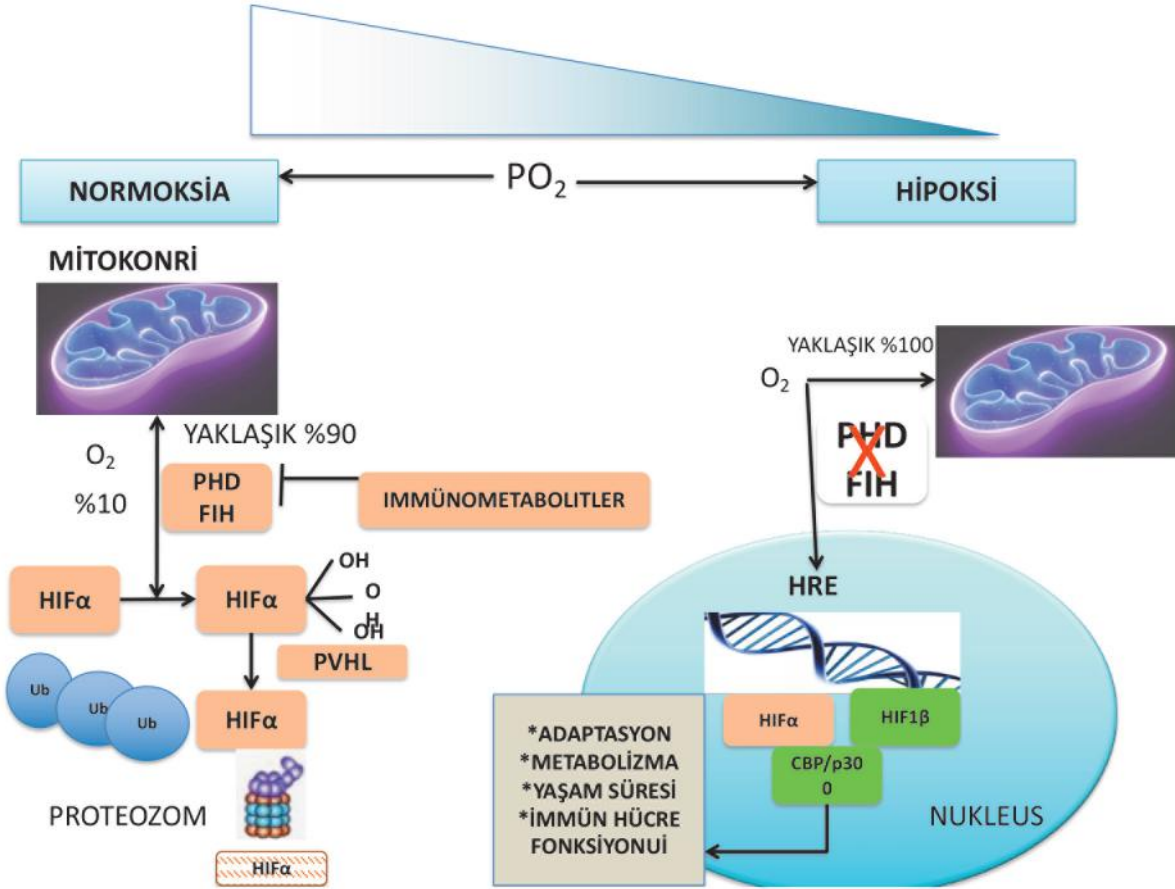
Enfeksiyon(lar)	Enfeksiyon Dışı Durumlar
• Tipi: Tekrarlayıcı • Yeri: Oral-cilt moniliyazisi, diyare, akciğer enfeksiyonu, cilt-derin doku absesi, sepsis • Şiddeti: Ağır seyir, komplike gidiş • Süresi: Uzun süren, persistan • Yanıt: Geç ve güç • Etken: Alışılmışın dışında mikroorganizma ile enfeksiyon, fırsatçı patojenler, virüs, protozoa, mikobakteri • Sadece bazı m.o'larla hastalık (mikobakteri, salmonella, pnömokok, herpes, EBV gibi)	• İnatçı / atipik dermatit • Besin allerjileri • Astım benzeri tablo • Anjiyoödem • Otoimmün hemolitik anemi • Kronik ITP • Lenfoproliferasyon • Lenforetiküler kanserler • Bronşektazi • Enflamatuvar barsak hastalığı • Dismorfik bulgular • Mikrosefali, albinizm vb. • Büyümede duraklama, gelişme geriliği

nik branşlarda 2021 yılında ESID (Avrupa İmmün Yetmezlikler Derneği) kayıt sisteminde yer alan 16.486 hastanın verileri incelendiğinde 2/3'ünün 6 yaşından önce semptom gösterdiği buna karşın 1/4'ünün ancak erişkin yaşa geldiğinde ilk semptomlarının ortaya çıktığı saptanmıştır. Hastaların %68'i sadece enfeksiyon ile prezante olurken %9'unun sadece immüdisregülasyon, diğer %9'unun enfeksiyon ve immüdisregülasyon ile; %12'sinin sendromik özellikler, %4'ünün sadece laboratuvar bulguları, %1,5 aile öyküsü ve %0,8'inin malignite ile prezante olduğu raporlanmıştır. Bu çalışma ile sadece enfeksiyonlara odaklanıldığında diğer bulgular ile prezante olan %25 kadar hastada tanının atlanacağı ortaya çıkmıştır.

Tablo 3'de verilmiş olan enfeksiyonlar ve enfeksiyon dışı durumlara ek olarak pozitif aile öyküsü (ailede PİY'li hastanın varlığı, PİY ile kaybedilen kardeş ve ebeveyn akrabalığı) varlığında PİY tanısı güçlenmektedir.

TABLO 4. Farklı Klinik Branşlar İçin Uyarıcı PİY İşaretleri

Hematoloji-Onkoloji	Dermatoloji
• Mikrotrombositopeni • Otoimmün sitopeniler • Ateş, splenomegali, sitopeni (malignite olmaksızın) • Lenfadenopati ve splenomegali (malignite ve enfeksiyon olmaksızın) • Nötropeni/nötrofil • Lenforetiküler kanserlere yatkınlık • EBV ilişkili lenfomalar, DLBCL • (erken başlangıç, atipik ve ağır seyir, aile öyküsü) • HPV ilişkili neoplazmlar • Kaposi sarkomu • Hemofagositik Lenfhistiositoz • Fulminan veya kronik EBV enfeksiyonu	• Egzama • Kutanoz mikobakteriyel lezyonlar • Parsiyel albinizm, gri saç • Telenjektazi • Tekrarlayan siğiller • Yaygın veya tekrarlayan mollusum • Kutanoz herpes enfeksiyonları • Kronik mukokütanoz kandidiasis • İnvaziv dermatofitoz • Kırılgan saç, konik diş • Ektodermal displazi, ektodermal distrofi • Ciddi periodontal hastalık • Tekrarlayan anjiyoödem • Cafe-au-lait lekeleri • Ektima gangrenosum
Gastroenteroloji	Göğüs Hastalıkları
• Kronik diyare • İnflamatuvar bağırsak hastalıkları • Kronik giardiazis • Persistan kandidiazis • Otoimmün enteropati, ağır direngen diyare • Akut karını taklit eden karın ağrısı atakları • S. aureus'a bağlı Karaciğer absesi • C. parvum'a bağlı hepatobiliyer hastalık • Çölyak hastalığı	• Ekstraselüler bakterilerle pnömoniler, otitler ve sinüzitler • Pulmoner abse • Pnömosel • P. jiroveci pnömonisi • Stafilokokal / fungal pnömoniler • İnterstitial pnömoniler • M. tuberculosis / atipik mikobakteri pnömonisi • Pulmoner Alveolar proteinozis
Allerji	Romatoloji
• Kontrolü zor astım • Tekrarlayan ve komplike sinüzit • Tekrarlayan ve komplike otit • Egzema • Tekrarlayan anjiyoödem • Ciddi besin ve/veya ilaç allerjisi	• SI veya Lupus benzeri sendrom: Erken başlangıçlı, ağır klinik • Artrit: Mono/oligo/poliartiküler, genellikle romatoid nodüllerle birliktelik • Juvenil İdiyopatik Artrit (JIA) • Vaskülit • Granülom • Dermatomyozit
Kardiyoloji	Nefroloji
• Konjenital kalp hastalığı (pulmoner atrezi, Fallot tetralojisi, aberan subklavian arter, arcus aorta anomalisi)	• Atipik HUS • Glomerülofrit
Endokrinoloji	Nöroloji
• Hipotiroidizm, hipoparatiroidizm, adrenal yetmezlik • Gonadal disgenezi • Boy kısalığı • Neotal diabet	• Ataksi • Mikrosefali • Sağırılık • Herpes simpleks ensefaliti • Neisseria sp ile meningoensefalit



ŞEKİL 3. HIF yolağı.

yon gelişimi ya da immünitadaki etkileri ortaya çıkmıştır. Bu durumun tersi de doğrudur: Artan immünojenik aktivite artan HIF sinyaliyle ilişkilendirilir. Sitokin, kemokin, ROS, nitrik oksit ve diğer inflamasyon ürünleri de HIF yolağının aktivitesini etkilemektedir. Metabolik ve immün yollar arasındaki kompleks ve yakın ilişki HIF'in de baş rolü üstlenmesiyle immün hücre fonksiyonunun kaderini belirlemektedir.

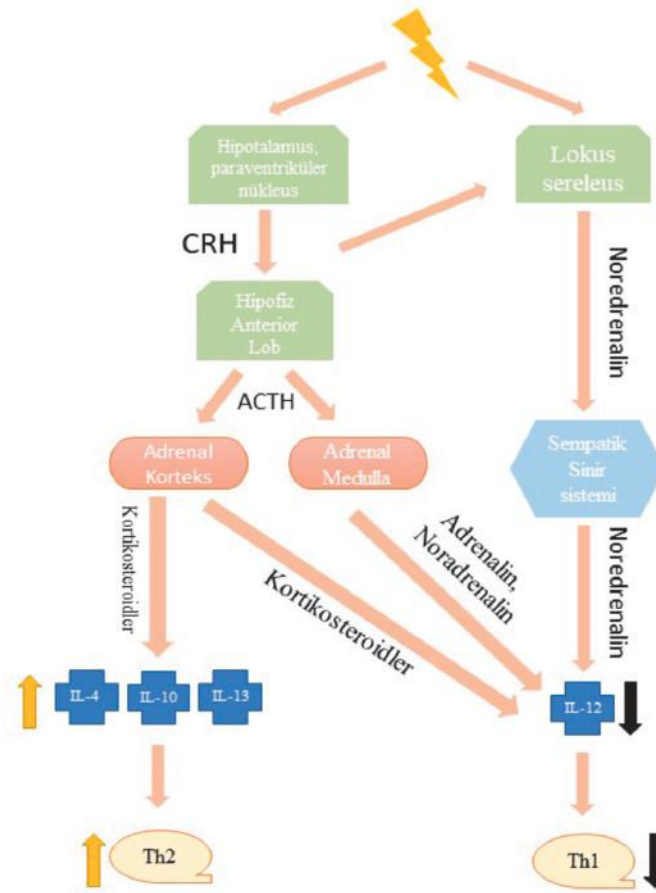
Hipoksi ve İnflamasyon Sinyalinin Karşılıklı İletişimi (Şekil 4)

Hipoksi ve inflamasyon, çok çeşitli fizyolojik ve fizyopatolojik nişlerde aynı zamanda meydana gelen olaylardır. Bu nişlerde doku hipoksisi, HIF yolağının aktivasyonuna ve sonuç olarak da immün efektör hücre fonksiyonunun transkripsiyonel düzenlenmesine sebep olur. Nükleer Faktör κB (NFκB) yolağı, immünitinin düzenlenmesinde ve birçok immün hücre fonksiyonunda anahtar rol oynar. NFκB, sitokinler ya da bakteriyel ürünler gibi bir inflamatuvar uyarı ile güçlü bir şekilde aktive olur ve hipoksiye duyarlı hale gelir. Bu duyarlılık, patolojik immünojenik nişlerde ikincil bir mekanizmayla hipoksinin düzenlediği inflamatuvar gen ekspresyonuna sebep olur. HIF'yi düzenleyen aynı hidroksilazlar, IKKβ'yi ve p105(NFκB1 olarak da bilinir) gibi ankirin tekrar domaini proteinlerini içeren temel bileşenle-

rin, oksijene bağlı hidroksilasyonu yoluyla NFκB yolu üzerinde hipoksik duyarlılık da sağlar. Sitokinler ya da bakteriyel ürünler sebebiyle artan NFκB, HIF1 α mRNA transkripsiyonunu destekler. Doku inflamasyonu artmış S-2-hidroksiglutarat gibi immün metabolitler, nitrik oksit gibi gazotransmitterler ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türleri de immün hücrelerdeki HIF aktivitesini düzenlediğinden, immünite ve inflamasyona katkı sağlar. Ayrıca HIF ve sınıf I MHC aktivasyonunda, siklik AMP-duyarlı element-bağlanma proteini arasında da ilişki bulunmaktadır. HIF'in Th17 hücreleri ve düzenleyici T hücreleri arasında dengeli forkhead box P3 faktörü (FOXP3)'ne ve FOXP3 promoter bölgesine bağlanarak sağladığı bilinmektedir. Bu sebeple patolojik nişlerde, hipoksi ve inflamatuvar yollar arasında aşırı bir karşılıklı ilişki bulunmaktadır.

HIF Cevabını Şekillendiren Niş Özellikleri

Hipoksinin HIF sinyali aracılığıyla immün hücreler üzerindeki düzenleyici etkisi açık olsa da, hücre fonksiyonuna etkisi hücre tipine bağlıdır. Birçok immünojenik nişte HIF'in fonksiyonel immünite ve inflamasyona etkisinin hipoksik uyarının temporal, spasyal ve dinamik doğasına ve immün hücre tipine bağlı olduğu düşünülmektedir. Dahası diğer mikroçevresel faktörler de HIF cevabını şekillendirir.



ŞEKİL 2. Psikolojik stres ve allerji.

Nörotrofik faktörler de bir çok allerjik solunum yolu ve cilt hastalıklarında tanımlanmıştır. Her ne kadar isimleri nörotrofik olsa da etkileri sadece nöronlar ile sınırlı değildir. İmmün sistem hücreleri, keratinosit ve epitel hücreleri üzerinde de etkilidirler. Burun mukozasında eozinofiller ve submukozal bez hücreleri kaynaklı NGF'nin varlığı, hava yollarının kronik allerjik inflamasyonu sürecinde artmış NGF ve BDNF ifadesi aracılığıyla artmış eozinofil sağkalımı ve BDNF'in allerjen spesifik Ig-E üretimini arttırdığı ve dengeyi Th2 lehine bozduğu gösterilmiştir.

Hayvan çalışmalarına bakıldığında, prenatal strese maruz kalan farelerin erişkin dönemlerinde artmış bronşiyal aşırı duyarlılık ve allerjenlere Th2 yanıtı gösterilmiştir. Bir başka hayvan çalışmasında da antijen ile bronşiyal provokasyon sonrası artmış bronşiyal aşırı duyarlılık ve eozinofil sayısı, HPA aksında gerileme gösterilmiştir ve bu gözlenen değişikliklerin 4 haftalıktan daha büyük fareler strese maruz kaldıklarında ortaya çıkmadığı gösterilmiştir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda bakıldığında ise genetik olarak yatkınlığı olan yenidoğanlar maternal strese maruz kaldıklarında allerjik inflamatuvar yanıt ortaya çıkardıkları gösterilmiştir.

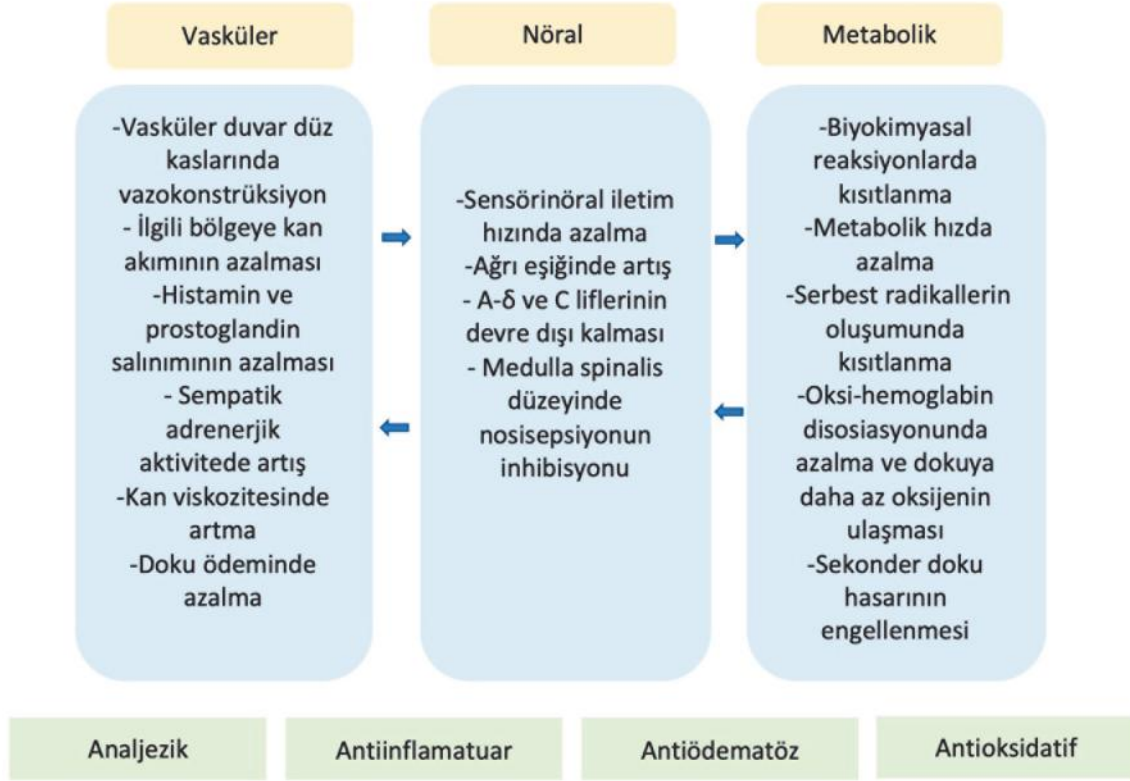
Stres ve allerjik yanıt arasındaki ilişki sadece yatkın bireylerde değil sağlıklı kişilerde de gösterilmiştir. Öğrenciler üzerinde yapılan bir çalışmada, final sınavı öncesi maruz kalınan psikolojik stresin dengeyi Th2 lehine bozduğu gösterilmiştir. Finlandiya'da 18-25 yaş arası 10,667 öğrenciyle yapılan bir çalış-

mada da, stresli yaşam olaylarının allerjik rinokonjunktivit ve astımın ortaya çıkmasıyla ilişkili olabileceği bulunmuştur. Kimata ve ark'ları yaptıkları farklı çalışmalarda, allerjik bireylerde 30 dakikalık keyifli ve rahatlatıcı aktiviteden sonra Th2 yanıtının Th1'e dönüştüğünü, Prick testi yanıtında ve nörotrofin düzeylerinde azalma olduğunu; aksine stresli bir aktivite sonrasında ise Prick yanıtının arttığı, Th2 ilişkili sitokinlerin, nöropeptitlerin ve nörotrofinlerin arttığını göstermişlerdir. Wainwright ve ark'ları ise, çocukluk çağında ve ergenlik döneminde olumsuz yaşam olayları olan ve sosyal desteği zayıf ve daha önce astım tanısı almış kişilerin astımdan kaynaklı hastaneye yatışların daha fazla olduğunu göstermişlerdir.

Astım

Hem kişinin kendisinin maruz kaldığı psikolojik stres, hem de prenatal stres maruziyeti astım riskini ve/veya astım ataklarının alevlenmesini artırmaktadır. Kronik stres varlığında, 6-13 yaş arası çocuklarda ilk 2 hafta içerisinde atakların sayısının 3 kat arttığı, aile desteğinin düşük olması ve sosyal çevre ile ilgili sorunların fazla olmasının da çocuklar ve gençlerde belirtilerde artış yarattığı ve akciğer işlevlerini kötüleştirdiği gösterilmiştir. Japonya'da 3085 kişi ile yapılan bir anket çalışmasında, emosyonel stresin astım alevlenmesinin %10-15'inden sorumlu olduğu bulunmuştur. Yine yukarıda belirtildiği gibi, prenatal stres maruziyeti bebekte hırıltı ve astım riskini artırmaktadır.

Okul sınavlarının hafif astımı olan çocukların havayollarının-



ŞEKİL 1. Kriyoterapi ile görülen fizyolojik yanıtlar.

kadar faydalı olacağı ileri sürülmektedir. Kriyoterapi, yaralanma bölgesinde kan akımını azaltarak, metabolik hızı düşürür, inflamasyona ve ağrıya neden olan prostaglandinlerin üretimini azaltıp, sinir uçlarının iletkenliğini değiştirerek analjezik ve antiinflatuar etkiye aracılık eder (Şekil 1).

Kriyoterapinin İmmünolojik Etkileri

Kriyoterapinin antiinflatuar ve analjezik etkileri iyi bilinmesine rağmen, immünolojik etki mekanizması ise tam olarak anlaşılamamıştır. Kriyoterapi, beyaz kan hücreleri, antiinflatuar sitokinler, adrenokortikotropik hormon, beta-endorfinler, kortizol ve katekolaminlerde artış ile organizmada birçok fizyolojik reaksiyona neden olur. Kriyoterapi ile meydana gelen noradrenalin yanıtının sağladığı immünoestimülasyon, plazma total antioksidanlarının artmasını ve immün fonksiyonunun iyileştirilmesini sağlar. İnflamasyon, intersellüler aralıkta artmış oksidan üretimine neden olur ve bunun sonucunda membran hasarının yanı sıra bir kısır döngüde daha fazla inflamasyon meydana gelir. Soğuk uygulama, oksidan üretimini azaltarak inflamasyonun modülasyonunu sağlar. Genel bir kriyoterapi modalitesi olan soğuk suya daldırma (14°C'de baş dışarıda olacak şekilde) uygulanan erkeklerde, plazma noradrenalin konsantrasyonunun ve sistolik-diastolik kan basıncının (yaklaşık %10 oranında) artışı gözlemlenmiştir, ancak 6 hafta boyunca günde 3 defa yapılan tekrarlı uygulamanın, sempatik sinir sisteminin reaktivitesinde herhangi bir değişikliğe neden olmadığı da bildirilmiştir. Dupuy ve arkadaşları tarafından yapılan bir

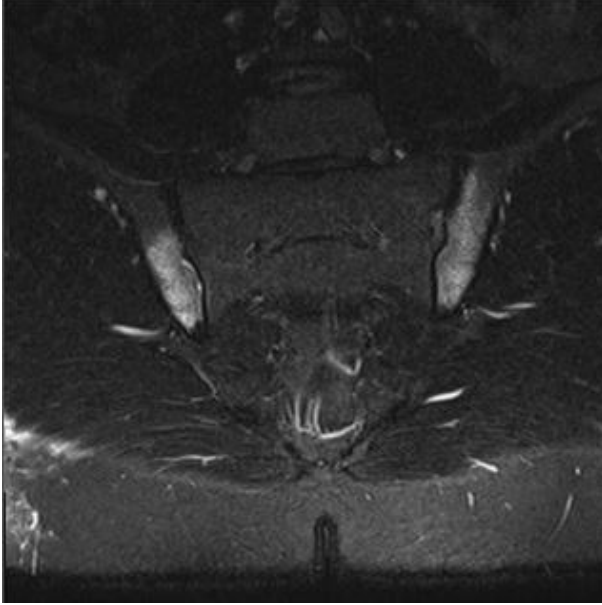
metaanalizde, soğuk uygulama, kas hasarı ve inflammatuar belirtiler açısından incelendiğinde, kreatin kinazda genel olarak orta düzeyde bir düşüş, interlökin-6 (IL-6) ve C-reaktif protein (CRP) de ise genel olarak küçük düşüşlerin olduğu rapor edilmiştir.

Klinik ve hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalar da, hafif hipotermi, beyaz kan hücresi infiltrat oluşumunu, proinflatuar sitokin gen transkripsiyonunu ve enzimatik yolları engelleyebilecek bir antiinflatuar etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Artritli ratlarda yapılan bir çalışmada, lokal kriyoterapinin CXCL-1, IL-6, IL-1β ve TNF-α'nın mRNA ekspresyonunu, lökositlerin (*T lenfositler, monositler/makrofajlar, nötrofiller*) infiltrasyonunu ve IL-17A plazma seviyelerini azalttığı belirlenmiştir. Bir diğer hayvan modeli çalışmasında, laseratif yaralanma sonrası 3 gün boyunca 3 saat aralıklarla uygulanan buz uygulamasının, TNF-α, IFN-γ ve IL1β seviyelerini azalttığı, IL4, IL6 ve IL10 seviyelerini artırdığı ve oksidan üretimini azalttığı rapor edilmiştir.

Sporcularda (*koşucu ve bisikletçi*) yapılan bir çalışmada, tüm vücuda soğuk uygulamanın hem doğal hem de adaptif bağışıklığı etkileyebileceği rapor edilmiştir. Tüm vücut kriyoterapinin, insülin benzeri büyüme faktörü (*IGF-1*), folikül uyarıcı hormon (*FSH*), IL-18 (*CD8+T hücrelerinin ve NK'ların sitotoksik aktivitesini artırır*), IL-1RA (*IL-1 reseptörünün inhibisyonu yoluyla bir anti-inflatuar etki gösterir*), CCL2 (*monosit kemoatraktan protein-1 olarak da bilinen güçlü bir monosit çekici*), CXCL8 (*IL-18 güçlü bir nötrofil çekici*) ve IL-1β mRNA seviyesini artırdığı

TABLO 2. A, B, C: Erişkinlere Önerilen Aşıların Kontrendikasyonları ve Dikkatli Olmayı Gerektiren Durumlar (Devamı)

Aşı	Kontrendikasyonlar	Önlemler
Kızamık, kızamıkçık, kabakulak	-Önceki dozdan sonra veya aşının içerdiği maddeye ciddi allerjik reaksiyon (anafilaksi) gelişenler -Ciddi immün yetmezlik (hematolojik ve solid tümörler, kemoterapi alanlar, konjenital immün yetmezliği olanlar, uzun süreden beri immünosüpresif tedavi alanlar veya HIV nedeniyle ciddi immün yetmezliği olanlar) -Gebelik -İmmün sisteminde eksiklik olan aile bireylerinin bulunması, klinik ve laboratuvar ile immün sistemi değerlendirilemezse	-≤11 ay sürede, antikor içeren kan ürünü alması -Trombositopeni veya trombositopenik purpura öyküsü -Tüberkülin deri testi veya interferon gama salınım testi yapılmasına gereksinim duyulması -Orta şiddette veya ağır, ateşli veya ateşsiz akut hastalığın bulunması
Meningokok ACWY (MenACWY) [Menacwy-CRM (Menveo [®]); MenACWY-D (Menactra [®]); MenACWY-TT (MenQuadfi [®])]	-Önceki dozdan sonra veya aşının içerdiği maddeye ciddi allerjik reaksiyon (anafilaksi) gelişenler -MenACWY-D ve MenACWY-CRM için geçerli: difteri toksoidi veya CRM197 içeren aşılarla ciddi allerjik reaksiyon -MenACWY-TT için geçerli: tetanoz toksoidi veya tetanoz toksoidi içeren aşılarla karşı ciddi allerjik reaksiyon	-Orta şiddette veya ağır, ateşli veya ateşsiz akut hastalığın bulunması
Meningokok B (MenB) [MenB-4C (Bexero [®]); MenB-FHbp (Trumenba [®])]	-Önceki dozdan sonra veya aşının içerdiği maddeye ciddi allerjik reaksiyon (anafilaksi) gelişenler	-Gebelik -Sadece MenB-4C için; lateks hassasiyeti -Orta şiddette veya ağır, ateşli veya ateşsiz akut hastalığın bulunması
Pnömonokok konjugatı (PCV15)	-Önceki dozdan sonra veya aşının içerdiği maddeye ciddi allerjik reaksiyon (anafilaksi) gelişenler -Tetanoz toksoidi veya tetanoz toksoidi içeren aşılarla karşı ciddi allerjik reaksiyon	-Orta şiddette veya ağır, ateşli veya ateşsiz akut hastalığın bulunması
Pnömonokok konjugatı (PCV20)	-Önceki dozdan sonra veya aşının içerdiği maddeye ciddi allerjik reaksiyon (anafilaksi) gelişenler -Tetanoz toksoidi veya tetanoz toksoidi içeren aşılarla karşı ciddi allerjik reaksiyon	-Orta şiddette veya ağır, ateşli veya ateşsiz akut hastalığın bulunması
Pnömonokok polisakkarit (PPSV23)	-Önceki dozdan sonra veya aşının içerdiği maddeye ciddi allerjik reaksiyon (anafilaksi) gelişenler	-Orta şiddette veya ağır, ateşli veya ateşsiz akut hastalığın bulunması
Zoster, rekombinant aşı (RZV)	-Önceki dozdan sonra veya aşının içerdiği maddeye ciddi allerjik reaksiyon (anafilaksi) gelişenler	-Orta şiddette veya ağır, ateşli veya ateşsiz akut hastalığın bulunması -Herpes zoster enfeksiyonu geçirmekte olanlar
BOĞMACA, DİFTERİ, TETANOZ	-Önceki dozdan sonra veya aşının içerdiği maddeye ciddi allerjik reaksiyon (anafilaksi) gelişenler -Sadece Tdap için geçerli: ensefalopati (koma, şuur bulanıklığı, inme), yapılan boğmaca, difteri, tetanoz, DTaP veya Tdap aşısından sonra 7 gün içinde diğer bir neden bulunamamışsa	-Sadece Tdap için: ensefalopati (koma, şuur bulanıklığı, inme) -Önceden yapılan tetanoz toksoidi içeren bir aşıdan sonra 6 hafta içinde Guillian Barre sendromu gelişmesi -Önceden yapılan tetanoz toksoidi içeren bir aşıdan sonra arthus tipi aşırı duyarlık reaksiyonu gelişmesi -Orta şiddette veya ağır, ateşli veya ateşsiz akut hastalığın bulunması -Sadece Tdap için geçerli: ilerleyici, stabil olmayan nörolojik bozukluklar, ilerleyici ensefalopati,
VARİSELLA (VAR)	-Önceki dozdan sonra veya aşının içerdiği maddeye ciddi allerjik reaksiyon (anafilaksi) gelişenler -Ciddi immün yetmezlik (hematolojik ve solid tümörler, kemoterapi alanlar, konjenital immün yetmezliği olanlar, uzun süreden beri immünosüpresif tedavi alanlar veya HIV nedeniyle ciddi immün yetmezliği olanlar) -Gebelik -İmmün sisteminde değişiklik olan aile bireylerinin olması, klinik ve laboratuvar ile immün sistemi değerlendirilmezse	-≤ 11 Ay antikor içeren kan ürünü alması -Spesifik antiviral ilaçları almak; acyclovir, famciclovir veya valaciclovir (aşılama 24 saat önce, aşılandıktan 14 gün sonraya kadar antiviral ilaç alınmamalıdır.) -Aspirin veya aspirin içeren ilaçları almak -Orta şiddette veya ağır, ateşli veya ateşsiz akut hastalığın bulunması



RESİM 3. Ankilozan spondilit, aktif sakroileit; Koronal PD MR incelemede her iki sakroiliak eklem iliak yüzde hiperintens sinyal izlenmektedir.

sakroiliak eklem tutulumu ile başlar. Sakroiliak eklemler ve aksiyal iskelet en çok etkilenen bölgelerdir. Direkt grafide tanıda ilk başvurulması gereken görüntüleme yöntemidir. Aksiyal iskelet tutulumunu değerlendirmek için AP ve lateral vertebra grafileri, sakroiliak eklemler ve kalça eklemlerini değerlendirmek için yüz üstü yatar pozisyonunda pelvis AP grafisi çekilmelidir.

Hastalığı erken evrede saptamada direkt grafinin duyarlılığı düşüktür. Bu yüzden klinik olarak şüphelenilen olgularda eğer direkt grafide normal bulgular varsa bir sonraki görüntüleme yöntemi olarak MR'a başvurulmalıdır (Resim 3, Resim 5). Sakroiliak eklemleri değerlendirmek için farklı çekim protokolleri olmasına rağmen genel olarak oblik koronal ve oblik aksiyal T1AG ve STIR veya yağ baskılı T2AG gibi sekanslar değerlendirilmelidir. Erozyonları göstermede T1 ağırlıklı ve T2 ağırlıklı gradient eko sekansları duyarlıdır. Genel olarak sakroiliak eklem patolojilerini değerlendirmek için IV kontrast kullanımına gerek yoktur. Tanıda şüpheye kalındığında kontrastlı sekanslar ek olarak değerlendirilebilir. Hem erken evrede aktif inflamasyon bulguları (kemik iliği ödemi, kapsülit, sinovit ve entezit) hem de kronik dönemde yapısal değişiklikler (erozyon, skleroz, yağlanma ve ankiloz) MR ile gösterilebilir. Tüm bu bulgular spondiloartrit için karakteristik olmasına rağmen, MR'da aktif sakroileit bulgusu hastalığın tanısı için gerekli ve patognomoniktir. MR ile sakroileit varlığının değerlendirilmesi ilk kez 2009 yılında yayınlanan, 2016 yılında revize edilen ASAS (Assessment SpondyloArthritis International Society) klasifikasyon sistemine göre yapılmaktadır. Bu klasifikasyona göre aktif sakroileit tanısı için tipik lokalizasyonlarda (subkondral, periartiküler) kemik iliği ödemi bulgusu gereklidir. Kemik iliği ödemi tanısı koymak için tek lezyon varlığında mutlaka iki kesitte görülmeli veya aynı kesitte çok sayıda lezyon olmalıdır.

Erken evrede sinoviyadaki inflamasyona bağlı direkt grafide eklem aralığında genişleme görülür. Daha sonra oluşan pannus



RESİM 4. Ankilozan spondilit, sakroileit; AP pelvis grafisinde, her iki sakroiliak ekleminde simetrik füzyon izlenmektedir.

formasyonu eklem kıkırdığında destrüksiyona ve kemik kor- tekste erozyonlara neden olur. Reaktif skleroz ve proliferatif yeni kemik yapımına bağlı zamanla eklem aralığı daralır. En son evrede kemik ankiloz gelişir (Resim 4). Patolojik süreç ilk olarak eklem sinoviyal zar ile döşeli ön-alt 1/3 kesiminde başlar. İliak yüzde kıkırdak doku daha ince yapıda olduğu için iliak yüz sakral yüze göre daha erken etkilenir. Sıklıkla bilateral ve simetrik tutulum izlenir.

Sakroiliak eklem tutulumunu takiben lomber bölgeden başlayarak yukarı doğru seyreden vertebral kolon tutulumu gerçekleşir. Omurganın tüm seviyeleri etkilenebilir. Vertebranın en sık korpus kesimi tutulur. Tipik olarak korpus üst ya da alt end plate'inin ön veya arka köşesi etkilenir. İlk bulgu kemik iliği ödemidir. Radyolojik olarak sadece MR ile gösterilebilir. Kemik iliği ödemi T1AG'de hipointens, T2AG'de hiperintens olarak seçilir. Geç dönemde yağlı dejenerasyon ve skleroz gelişir. Yağlı dejenerasyon T1AG ve T2AG'de hiperintens, skleroz T1AG ve T2AG'de hipointens lezyonlar olarak görülür. Direkt grafide ilk bulgu olarak vertebra korpus üst ve alt köşelerin anteriorunda Romanus lezyonları olarak adlandırılan eroziv değişiklikler görülür. Bu alanlarda proliferatif yeni kemik yapımı ile birlikte ön köşelerde direkt grafide dens olarak saptanan parlayan köşe bulgusu izlenir. Sonrasında osteoite bağlı ön yüzlerde düzleşme ve vertebra korpusunda kareleşme oluşur. En iyi lateral grafilerde görülür. Vertebra korpusu dışında omurgada intervertebral disk, sinoviyal eklemler ve omurganın tendon ve ligamanları etkilenebilir. İntervertebral diske komşu kemik yüzdeki kemik iliği ödemi ile MR'da bulgu veren spondilodiskit Anderson lezyonu olarak tariflenir. Sinoviyal yapıdaki apofizyal eklemlerde artrit, paravertebral ligamanlarda entezit görülebilir. En sık interspinöz ve supraspinöz ligamanlar etkilenir. İntervertebral diskteki anulus fibrozusun dış liflerinin ossifikasyonu ile sindesmotit olarak tanımlanan oluşumlar meydana gelir. Sindesmotitler OAdaki osteofitlerden farklı olarak vertebraların köşesinden çıkıp dikey uzanır. Sindesmotitler ile birlikte apofizyal eklemlerde füzyon gelişimi, vertebral kolonda bambu kamışı görünümüne neden olur.

ye gelirler. Eklem içindeki sinoviyal sıvı fazla olduğunda fleksiyon sırasında artan diz içi basınç nedeniyle popliteal fossada şişlik (popliteal kist, Baker kisti) meydana getirir. Diz içi basıncının daha da arttığı durumlarda (çömelme, merdiven çıkma vb.) kist rüptüre olarak içindeki sinoviyal sıvı aşağıya doğru yayılır ve baldırda ağrı, şişlik, sıcaklık ve bir miktar kızarıklık gelişir. Baker kisti rüptürü olarak adlandırılan bu tablo tromboflebit ile karıştırılabilir. Ultrasonografi ayırıcı tanıda yararlıdır. RA, osteoartritten farklı olarak dizlerde hem medial hem lateral kompartımanları tutar. İleri dönemde kıkırdak kaybı sonucu dizlerde mekanik tarzda ağrı, muayenede krepitasyon tespit edilebilir. Direkt grafide eklem aralığındaki daralmanın bilateral olması ve osteofit gelişiminin olmaması ya da hafif olması primer osteoartritten ayırmada yararlıdır.

Ayaklar: En sık metatarsofalangeal, tarso-metatarsal ve talo-kalkaneal eklemler tutulur. Ayak bileği (tibio-talar) eklemdeki sinoviyal doku görece az olduğundan daha hafif etkilenir. Bazı hastalarda medial malleolun arkasından geçen posterior tibial sinirin sinovit nedeniyle baskı altında kalması sonucu ayak tabanında iç kısımda uyuşma, yanma gibi yakınmalarla tarsal tünel sendromu gelişebilir. Erken dönemde ayak ön kısmında genişleme, ileri dönemlerde ise fibular deviasyon, çekiç parmak, halluks valgus gibi deformiteler, ayak statiklerinin bozulması sonucu gelişen nasırlar (kallus, bunyon) yürümeyi ızdıraplı hale getirir (Resim 5).

Servikal Vertebra: Oksipit kemik ile atlas (C0-C1; atlanto-oksipital eklem) ve atlas ile aksis (C1-C2; atlanto-aksiyal eklem) arasında diğer vertebral eklemlerden farklı olarak disk yoktur ve sinoviyal doku vardır. Aksisin odontoid çıkıntısı girdiği atlas kemiğinde sinoviyal membran ve transvers ligaman



RESİM 5. Ayak bileği ve ayak tutulumu.



RESİM 6. Atlanto-aksiyal subluksasyon nedeniyle cerrahi girişim uygulanmış hasta.

ile sıkı bir şekilde tutulur. RA, atlanto-oksipital eklemden sinovit sonucu kayma, C1-C2 eklemden de denste erozyon ve transvers ligamanda gevşeme yaparak atlanto-aksiyal subluksasyona yol açabilir. Boyun, ense, oksipital bölgede lokalize ağrı, kol ve bacaklarda uyuşma, reflekslerde artış şüphe uyandırmalıdır. Baş ve boynun ani öne arkaya hareketleri (trafik kazaları, ani hareket edip ani durma yapan araçlar) odontoid çıkıntı spinal kord ve bulbusa kompresyon yaparak hemi ya da tetraparezi gibi nörolojik komplikasyonlarla ya da ani solunum durmasına bağlı ölümle sonlanabilir. Subluksasyondan şüphelenilen hastalar cerrahi girişimler öncesi taranmalı ve ameliyat ekibi bu konuda uyarılmalıdır. Tanıda direkt grafi ve MR görüntüleme yardımcıdır. Tedavi hastanın kliniğine göre basit boyunluktan değişik cerrahi girişimlere kadar değişkenlik gösterir (Resim 6). Atlanto-aksiyal subluksasyon gelişen her hastada nörolojik komplikasyon görülmez.

Dorsal-Lomber Vertebra: RA dorsal ve lomber vertebra-ları tutmaz. Bu nedenle bel-sırt ağrısıyla başvuran hastada fitik, listezis gibi mekanik nedenler, RA tanısının spondiloartrit açısından tekrar gözden geçirilmesi, osteoporotik çökme kırıkları, enfeksiyon ya da malignite olasılıkları gözden geçirilmelidir.

Diğer Eklemler: Temporo-mandibular eklem tutulması çenede ağrı, açılma kusuru; krikio-aritenoid eklem tutulumu ses kısıklığı, seste kabalaşma, boğaz ağrısı; iç kulak kemiklerinin tutulması işitme kusurlarına yol açabilir. Ancak bu eklemlerin tutulumu sık değildir. Kol ve bacakta lenfödem gelişimine bağlı şişme RA'nın nedeni bilinmeyen ve tedaviye dirençli bir komplikasyondur.

Eklem Dışı (Sistemik) Belirtiler: Yaklaşık %40 hastada görülür. Seropozitif hastalarda daha sıktır ve daha ciddi hastalık

Üst solunum yolu salgı bez fonksiyonlarının bozulması ile burun kuruluğu, koku almada azalma, kanama, sinüzit, septal perforasyon; trakea kuruluğu ile kuru öksürük, yineleyen bronşit, pnömoni görülebilir.

Azalmış vajinal sekresyon, ağırlı cinsel ilişkiye ve cinsel fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. Ayrıca pankreas fonksiyon bozukluğu ve midede hipoklorhidri de gözlenebilir.

SS'de, kuruluk belirtileri ile kuru ağız veya göz için yapılan objektif testler uyumsuz da olabilir.

Glandüler Büyüme

Parotis veya submandibular tükürük bezlerinde, başlangıçta tek taraflı, sonra genelde bilateral olarak epizodik şişme olabilir. Parotislerin hızla gelişen veya uzun süren şişliği, malign B-hücreli lenfoma habercisi olabilir; biyopsi ve yakın izlem gerekir. Ayrıca, bilateral gözyaşı ve tükürük bezi şişliği olan, anti-Ro /anti-La antikorları olmayan, özellikle erkek hastalarda, immünglobulin G4 (IgG4) -ilişkili hastalık araştırılmalıdır.

Çocuklarda SS nadir olmakla birlikte, sık parotis şişmesi, kuruluk belirtilerinden uzun süre önce başlamış olabilir.

Sistemik Belirtiler

SS'de sistemik belirtilerin prevalansı yüksektir. SS'si olan 152 hasta retrospektif olarak analiz edildiğinde, sistemik belirtiler %71 oranında saptanmıştır. Türk SS Grubu'nda (TSSG) (n:834) en sık ektraglandüler bulgu artralji olup, sıklığı %83 olarak bulunmuştur. Literatürde artralji ve noneroziv artrit biçiminde eklem tutuluşunun sıklığı %50'nin üstünde olduğu bildirilmektedir. SS hastalarının %31'inde kuruluk belirtilerinden önce, genellikle hafif-orta derecede artraljinin başladığı bildirilmektedir. Artralji çoğu zaman simetrik olmakla birlikte, artritte asimetrik tutuluş da olabilmektedir.

Yorgunluk (TSSHG %63,5) en sık sistemik bulgulardan biridir. Artralji, yorgunluk, kuruluk bulguları yaşam kalitesinin de bozulmasına yol açar ve uyku bozuklukları, anksiyete ve depresyon da eşlik edebilir. SS'de ortaya çıkan otonom disfonksiyon da yorgunluk ve kuruluk semptomlarına yol açabilir. Uyku apne sendromları da yorgunluk yapabilir, ama SS'deki sıklığı belli değildir. SS'de yaklaşık %20 oranında saptanan fibromiyalji de önemli yorgunluk nedenlerinden biri olabilir.

Deri Bulguları

SS olan hastalarda farklı birçok deri lezyon spektrumu görülebilir. Anüler (halka biçiminde) eritem ve subakut kutanöz lupus eritematozus (SCLE) denen polisiklik, ışığa duyarlı, eritematöz, skatris bırakmayan ama hipopigmentasyon yapabilen döküntü, hastaların yaklaşık %10'unda vardır (Resim 2). Genelde yüzde, boyunda veya üst ekstremitelerde olur. Her iki lezyon da anti-Ro/La otoantikorları ile yakın ilişkilidir.

Raynaud fenomeni, SS hastalarında genelde %10-37 (TSSHG'da %16,6) arasında bir yaygınlığa sahiptir. Klinik seyri, sistemik sklerozdan daha hafiftir.

Akciğer Bulguları

SS hastalarının %10-20'sinde akciğer tutuluğu bildirilmiştir. Akciğer, ince kesitli yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi



RESİM 2. Anüler eritem.

(HRCT) ile değerlendirildiğinde, bu oran %30'a çıkabilir. Akciğer tutuluğu olan SS hastalarının %25'inde SS belirtilerinden önce akciğer bulguları ortaya çıkabilir.

Solunum yollarının kuru olması, hastaların %50'sinde ses kısıklığı (larinks kuruluğu), kuru öksürük (trakea kuruluğu) ve %30'unda rinosinüzite yol açar.

Akciğerde küçük ve büyük hava yolları, interstisyel dokunun tutulumu yanı sıra lenfoproliferatif hastalıklar da gelişebilir. Ayrıca plörit, pulmoner arteriyel hipertansiyon ve amiloidoz görülebilir.

HRCT'de en sık nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP) olmak üzere, lenfositik interstisyel pnömoni (LIP), organize pnömoni, olağan interstisyel pnömoni (UIP) biçiminde interstisyel akciğer hastalıkları görülebilir. SS ile ilişkili LIP, hücreli NSIP veya düşük dereceli lenfoma gibi de değerlendirilebilmektedir. HRCT'de mozaik atenüasyon paterni ve ekspiratuvar hava hapsi, küçük hava yolu tutuluşunu gösterebilir. LIP'in HRCT bulguları içinde homojen lenfosit infiltrasyonunu gösteren buzlu cam alanları, ince duvarlı perivasküler kistik yapılar ve lenfositik bronşiolite bağlı sentrilobuler/subplevral nodüller vardır. LIP paternini, lenfomadan ayırmak zordur, biyopsi gerekebilir. Lenfomada HRCT'de ayrıca, plörit, mediastinal lenfadenopatiler, büyük nodüller (>10mm) uyarıcı olabilir. Amiloidoz için de kistik yapılar, yer yer kaviteleşen nodüllerin bulunması haberci olabilir.

Akciğer tutulumu olan SS hastalarının 10 yıllık mortalite oranı, akciğer tutulumu olmayanlara göre 4 kat artmıştır ve yaşam kaliteleri de bozulmuştur. Beş yıllık sağkalım oranı %84'tür.

Nörolojik Bulgular

SS'li hastaların nörolojik bulguları, çalışmada kullanılan sınıflama veya nöropati kriterlerine göre, %2-60 arasında veya

Dört kriterin tamamı varsa kesin, üçü varsa olası KAFS tanısı konulur. 433 hastalık KAFS kohortunda en sık tutulan organlar sırası ile böbrekler (%71), akciğerler (%58,9), beyin (%55,9) ve kalptir (%49,7). Bunun dışında periferik damarlar, barsaklar, dalak, sürrenal glandlar, pankreas, retina ve kemik iliği tutulumu olabilir. Ayrıca hastaların %65'inde trombositopeni ve %21,7'sinde mikroanjyopatik hemolitik anemi (MAHA) tablosu izlenmektedir.

Hastaların yarısından fazlasında tetikleyici bir neden saptanabilmektedir. En sık tetikleyici bakteriyel ve viral enfeksiyonlardır. Bunun dışında cerrahi, antikoagülanın kesilmesi veya efektif dozda kullanılmaması, gebelik komplikasyonları, maligniteler ve SLE alevlenmesi diğer tetikleyici nedenler olarak saptanmıştır. Tetikleyici nedenin araştırılması ve tespit edilebilirse ivedilikle tedavi edilmesi klinik tablonun kontrol altına alınması açısından önemlidir.

Kriter Dışı Bulgular

AFS hastalarında sınıflandırma kriterleri içerisinde yer almayan, aFL ilişkili, non-trombotik bir dizi klinik bulgu gelişebilir. Bu bulgular Tablo 2'de özetlenmiştir.

Bunlardan trombositopeni hastaların %22-42'sinde görülen sık karşılaşılan bir klinik bulgudur. Genellikle ılımlı seyreder ve nadiren kanamaya neden olur. AFS'de trombositopeninin trombotik komplikasyonlar açısından koruyucu olmadığı bilinmektedir. aFL pozitif hastalarda trombositopeni, tromboz kliniği gelişmeden de ortaya çıkabileceği için, izole trombositopenili hastalarda etiyoloji araştırılırken aFL antikorlarının da araştırılması önerilmektedir. AFS'de daha nadir olarak görülebilen diğer hematolojik tutulumlar otoimmün hemolitik anemi, Evans sendromu, trombotik mikroanjyopati, trombotik

trombositopenik purpura (TTP) ve hemolitik üremik sendromdur (HÜS).

En sık görülen cilt bulgusu livedo retikularis ve daha geniş alanda sınırları düzensiz olan formu livedo rasemozadır. Livedo retikularisin AFS'de tromboz gelişimi ve iskemik inme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Livedoid vaskülit, cilt nekrozu ve ülserler daha nadir görülen diğer cilt bulgularıdır.

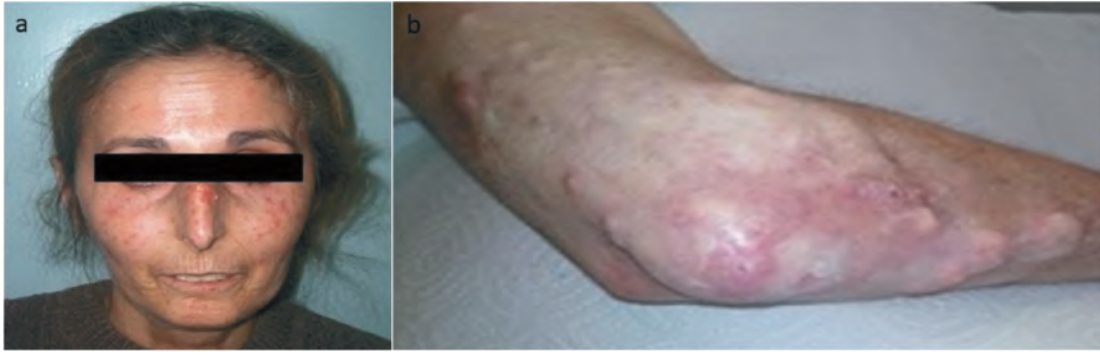
İskemik inme, geçici iskemik atak ve serebral venöz trombozlar dışında aFL ilişkili birçok nörolojik bulgu tanımlanmıştır. Bunların başlıcaları migren, kognitif disfonksiyon, psikoz, epileptik nöbet, kore ve transvers miyelittir. Non-trombotik nörolojik bulguların gelişiminde aFL'nin direkt olarak nöronlara ve glialara bağlanması ve kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinin bozulmasının etkili olabileceği düşünülmektedir.

En sık kardiyak tutulum şekli kalp kapak hastalığıdır. AFS'de kalp kapak tutulumu; kapak kalınlığının >3 mm olması, kapağın proksimal veya orta kısmının lokalize kalınlaşması, mitral kapağın atriyal yüzünde veya aortik kapağın vasküler yüzünde düzensiz nodüller ve/veya orta-şiddetli yetmezlik/darlık olarak tanımlanmıştır. Kalp kapak hastalığı dışında koroner arter veya mikrovasküler tromboza bağlı iskemik kalp hastalığı, sağ veya sol ventrikül disfonksiyonu, pulmoner hipertansiyon, intrakardiyak tromboz ve endomiyokardiyal fibrozis (EMF) de AFS'ye bağlı diğer kardiyak tutulum şekilleridir.

Pulmoner hipertansiyon sıklıkla kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) zemininde gelişse de bazı hastalarda non-trombotik pulmoner hipertansiyon da görülebilmektedir. Bunun dışında nadir olarak karşılaşılan diffüz alveolar hemoraji, özellikle KAFS'de görülen, mortalitesi yüksek bir tablodur.

TABLO 2. AFS'nin Kriter Dışı Klinik Bulguları

Deri - Livedo retikularis - Livedo rasemoza - Psödovaskülitik lezyonlar - Deri nekrozu ve ülserler - Splinter hemorajileri	Nöropsikiyatrik - Akut ensefalopati - Serebellar ataksi - Kore - Hemiballismus - Kognitif disfonksiyon - Epileptik nöbet - Guillain-Barre sendromu - Migren - Multipl skleroz benzeri lezyonlar - Transvers miyelit - Sensörinöral işitme kaybı - Psikoz - Bipolar afektif bozukluk - Obsesif kompulsif bozukluk
Hematolojik - Trombositopeni - Otoimmün hemolitik anemi - Evans sendromu - Trombotik mikroanjyopati - Trombotik trombositopenik purpura (TTP) - Hemolitik üremik sendrom (HÜS)	
Kas – iskelet sistemi - Artralji - Artrit - Avasküler kemik nekrozu - Kemik iliği nekrozu - Non-travmatik kırıklar	
Kardiyovasküler - Kalp kapak hastalığı - İskemik kalp hastalığı - Sağ veya sol ventrikül disfonksiyonu - Pulmoner hipertansiyon - Endomiyokardiyal fibrozis (EMF) - Ateroskleroz - Hipertansiyon	Renal - Renal arter trombozu, oklüzyonu veya stenoza - Renal ven trombozu - Renal mikroanjyopati - Glomerüler hastalık - Renal kortikal iskemik



ŞEKİL 2. Sistemik sklerozda deri bulguları; (a) deride kalınlaşmaya eşlik eden incelmış burun ve dudaklar, dudak çevresi kırışıklıklar, telenji-ektaziler; (b) subkutan kalsinoz

Telenjiektaziler postkapiller venüllerin dilatasyonu ile oluşur (Şekil 2a). Telenjiektaziler deri fibrozu veya inflamasyonu ile doğrudan ilişkili değildir. Yüz, el, kol ve mukozalar en sık karşılaşılan bölgelerdir. İlerleyen hastalık süresinde şiddeti artar, sSSc subtipinde daha sık görülür. Bazen ekstremitte proksimaline yayılır, intestinal ve endobronşiyal mukozalardaki telenji-ektatik lezyonlar kanamaya neden olabilir.

Raynaud Fenomeni ve Dijital Ülser: RF genellikle SSC'nin ilk bulgusudur ve hastaların %95'inden fazlasında gözlenmektedir. Deri ve iç organ tutulumları, RF'nin hemen ardından veya çok sonraları ortaya çıkabilmekte, az sayıda hastada önce deri sertliği sonra RF oluşmaktadır. RF, soğuk ve stres gibi kolaylaştırıcı faktörlerle el ve ayak parmakları, daha nadiren kulak, burun ve dilde ortaya çıkar. Tutulan bölgelerde solukluk, morarma ve kızarıklık şeklinde görülebilen üç fazlı renk değişikliği ile karakterizedir. Ancak, her olguda renk değişimleri ardışık olarak meydana gelmeyebilir, üç faz oluşmayabilir. Soğukta oluşan tek faz renk değişikliği RF kabul edilmemelidir. RF'de en azından iki faz renk değişimi olmaktadır.

Renk değişimine ek olarak, RF'de tutulan alanlarda soğukluk, ağrı ve daha ağır formlarda deri ülserleri oluşabilmektedir. RF'ye bağlı gelişen kritik dijital iskemi, DÜ ve parmak amputasyonları SSC'deki morbiditenin önemli sebeplerindendir. Mikrovasküler patolojiler küçük dijital arterlerde intimal proliferasyon ve luminal daralma sonucu gelişirken, makrovasküler patolojiler ise palmar ark, radyal ve ulnar arter gibi büyük dijital arterlerde daralma ve oklüzyon sonucu dijital iskemik

kayıplara yol açan perfüzyon defektlerine yol açar. Periferik vasküler tutulum çoğunlukla kendini RF ile gösterir. Dijital iskemi parmaklarda solukluk ve morarma, artmış ağrı ve hassasiyet, DÜ veya gangren gelişmesi ile kendini gösterebilir (Şekil 3).

Solumun Sistemi: SSC'li hastaların çoğunda solumun sistemi tutulumları oluşmaktadır. SSC ilişkili mortalitenin yaklaşık %60'ından PAH ve İAH sorumludur. İlaçlar ile ilişkili pulmoner fibroz, endobronşiyal telenjiektazi, plevral efüzyon, özofageal tutulumla ikincil oluşan aspirasyon pnömonisi, akciğer kanseri ve aşırı fibroza bağlı göğüs duvarı hareket kısıtlılıkları SSC'nin diğer solumun sistemi problemlerindendir (Tablo 4).

TABLO 4. Sistemik Sklerozda Solumun Sistemi Tutulumları

Parankimal	İAH – NSIP – UIP Fibrozan alveolit Kriptojenik organize pnömoni
Vasküler	PAH İkincil pulmoner hipertansiyon (İAH ile birlikte) Endobronşiyal telenjiektazi
Diğer	Plevral efüzyon Aspirasyon pnömonisi Kanser Göğüs duvar hareketlerinde kısıtlılık

İAH; interstisyel akciğer hastalığı, NSIP; nonspesifik interstisyel pnömoni, UIP; olağan interstisyel pnömoni, PAH; pulmoner arteriyel hipertansiyon.



ŞEKİL 3. Dijital vaskülopati örnekleri; (a) Raynaud fenomeni, (b) pitting skar, (c) dijital ülser, (d) gangren.

TABLO 2. Femur Başı Osteonekrozu için ARCO Klasifikasyonu

	Evre-Bulgular	Teknikler
0	Bütün teknikler normal veya tanı koydurucu değil; biyopside nekroz	Biyopsi ve histoloji var
1	Radyografiler ve BT normal. Karşıdaki tekniklerden en az birinde pozitif sonuç	Sintigrafi, MR Fonksiyonel kemik araştır.
2	Kollaps bulunmaksızın radyografik anormallikler	Sintigrafi, MR Fonksiyonel kemik araştır.
3	Erken: Kollaps yok, kresent bulgusu var Geç: Kollaps var, artiküler yassılaşma var	Radyografi, BT Radyografi, BT
4	Eklem mesafesinde darlık, asetabular tutulum, osteoartrit bulguları	Radyografiler

Gardeniers J. A new international classification of osteonecrosis of the ARCO committee on terminology and classification. ARCO Newsl. 1992;4(4):41-6

ve duyarlılığının daha yüksek olması nedeniyle, sintigrafinin yerini almıştır.

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Direkt radyografilerde osteonekroz bulgularının ortaya çıkmasından önceki evrelerde, hastalığın tanısında bilgisayarlı tomografik incelemeler yararlı olabilir. Ancak, BT'deki anomaliler kemik yoğunluğundaki değişikliklere bağlı olması nedeniyle, erken dönemlerde elde edilen bulgular da yeterli olmayabilir. BT femur başı osteonekrozunda özellikle anterior bölümü iyi gösterir.

Manyetik Rezonans (MR)

Osteonekrozun tanısında en yüksek spesifisite ve sensitiviteye sahip görüntüleme yöntemi MR'dır. Bu nedenle bu yöntem, kemik biyopsisi ve kemik iliği basınç ölçümlerinin önüne geçmiştir. En karakteristik MR bulgusu, T1 ve T2 görüntülerde azalmış bir sinyal alanı veya çizgisidir. Bu alan canlı kemik ve nekrotik doku arasındaki demarkasyon hattı ile ilgilidir. İleri evrelerde, revaskülarizasyon olduğunda buna işaret eden sinyal değişikliği görülür. MR'ın tıpta kullanıma girmesi, osteonekroz tanısında önemli ufuklar açmış olup, MR verilerini esas alan yeni evrelendirme sistemlerinin geliştirilmesine neden olmuştur. Resim 1 ve 2'de humerus başı osteonekrozuna ait direkt radyografi ve MR görüntüleri verilmiştir.

Femur başı osteonekrozu için ARCO klasifikasyonu yayınlanmıştır. Tablo 2'de bu evreleme sistemi verilmiştir.



RESİM 1. Osteonekroza ait radyografik görüntü.



RESİM 2. Osteonekroza ait MR görüntüsü.

Tedavi

Osteonekrozun tedavisinde, hastalığın dönemine ve tutulan bölgeye göre farklı yaklaşımlar söz konusudur.

Tedavide 3 yöntem vardır:

- Medikal tedavi
- Eklemi koruma yöntemleri
- Eklem replasmanı

Osteonekrozda predispozan faktörler dikkatle araştırılmalıdır. Kortikosteroid kullanımı, alkol alımı, diabetes mellitus ve hiperlipidemi gibi risk faktörleri kontrol altında tutulmalıdır.

Osteonekroz tedavisinde kemik kollapsı ve deformiteyi önlemek amaçlanır. Bu nedenle efektif tedavi evre 2 ve daha önceki evrelerde daha başarılıdır. Medikal tedavi olarak; 4-6 hafta süre ile o eklem ağırlık bindirilmemesi ve ağrının gidebilmesi amacıyla analjeziklerin kullanımı önerilebilir.

Femur başı osteonekrozu tedavisinde, pek çok ajan kullanılmıştır; bifosfonatlar, statinler, antikoagülanlar ve vazodilatörler bunlardan bazılarıdır. Burada esas olan osteonekroz gelişiminde suçlanan durumlara yönelik önlemlerin alınmasıdır. Şöyle ki, osteonekroz gelişimi ile koagülasyon hastalıklarının birlikteliği olan hastalarda, antikoagülanlar denenebilir.

Bifosfonatların, büyük eklemlerin osteonekrozunda nekrotik kemiğin rezorpsiyonunun yavaşlatılmasında etkili olabileceği düşünülmüştür. Ancak metaanalizler, bifosfonat tedavisinin kollaps gelişimini belirgin olarak azaltmadığını göstermiştir.



RESİM 2. Ailese Akdeniz Ateşi olan hastada kırmızı artrit atağı.

(Resim 1). Büyük efüzyonlar ve ateletazi çok nadirdir. Bazı ataklarda plörezi ve peritonit birlikte görülebilir. Tekrarlayan plöreziye ikincil plevra yapışıklıkları ise nadirdir.

Sinoviyal Ataklar

Hastaların %50'sinde, özellikle çocukluk çağında, eklem atakları görülür. Genelde alt ekstremitte eklemleri tutulur. Tipik bir AAA eklem tutulumu özellikle ayak bileği ya da dizi tutan, kısa sürede kaybolan, deformiteye yol açmayan akut bir monoartritir. Bu atakların en az yarısında eklem üzerinde eritematöz bir döküntü vardır (kırmızı artrit) (Resim 2). Kızarıklık sıklıkla ayak bileğinde, iç ya da dış malleol üzerinde ya da ayak sırtında ortaya çıkar. Bu tutulum ayırıcı tanıda da çok yol gösterici olmaktadır. Ataklar bazen oligoartiküler olabilir, ancak poliaritiküler tutulum nadirdir. Artrit atakları en çok Sefardik Yahudilerde bildirilmiştir. Sinoviyal ataklar M694V mutasyonu, şiddetli hastalık ve amiloidoz ile ilişkilidir. Eğer hastalık artrit atakları ile başlamışsa, tanı gecikmesine neden olabilir ve juvenil idiyopatik artrit (JIA) veya spondiloartrit tanısı alır.

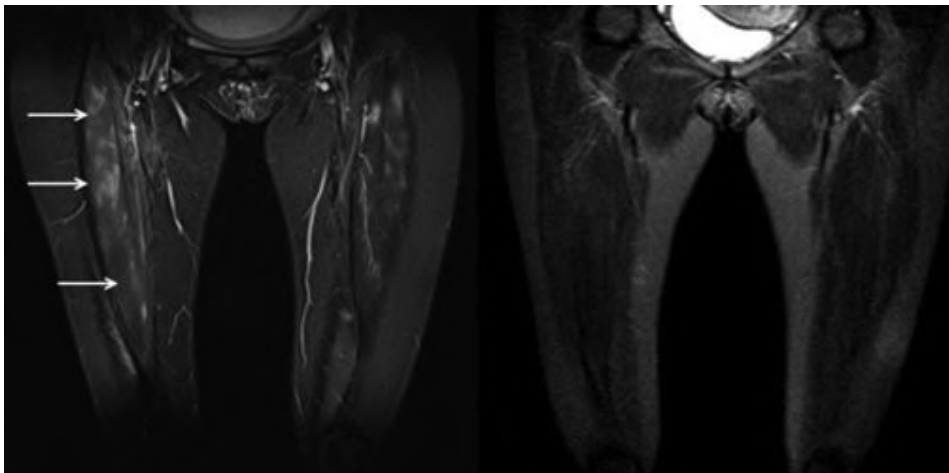
Esasında AAA'da eklem tutulum spektrumu çok geniştir, sık görülen ve bir haftadan kısa süren akut monoartritler dışında birkaç hafta ya da ay sürüp geçen artritler olabildiği gibi, %5 civarında kronikleşen, deformitelere yol açabilen eklem tutulumları da görülebilir. Bu grupta artroplastı gerekebilir. Spondiloartrit AAA'sı olan hastalarda serbest popülasyona göre artmış sıklıkta görülür. Bu olguların %40 kadarında HLA B27 pozitifliği saptanır. Sinoviyal sıvı nötrofil açısından zengindir, akışkanlığı azalmıştır ancak asetik asitin içine eklendiğinde oluşan mürin pıhtısı septik artritlerde olduğu gibi parçalanmaz.

Erizipel Benzeri Eritem (EBE)

AAA'nın en sık görülen deri bulgusudur. Hassas, kırmızı, sıcak, endüre lezyonlar genelde diz altında ön bacakta, ayak bileği, malleol üzerlerinde veya ayak sırtında görülür ve bazen ateş, döküntüye eşlik eder. Diğer serözit ataklarından bağımsız olarak ortaya çıkar. Bazı hastalarda ise sadece tekrarlayan EBE atakları olur. Genelde EBE'yi kırmızı artritiden ayrı tutar. Histolojik incelemede vaskülit bulguları yoktur, sadece hafif perivas-küler nötrofil infiltrasyonu mevcuttur.

Miyalji

AAA hastalarının önemli bir kısmı tekrarlayan baldır ağrılarında yakınıdır. Hastaların yaşam kalitesini ciddi oranda etkiler. Uzun süreli ayakta durma, yürüme, uzun seyahatler, gebelik tetikleyici faktörlerdir. Genellikle bu ağrılara ateş eşlik etmez. Minör tanı kriterlerinden birisidir. Daha seyrek olarak ise akut miyalji episodları ve uzamış febril miyaljiler tanımlanmıştır. Uzamış febril miyalji, şiddetli ağrı, çok yüksek akut faz yanıtı, M694V genotipi ve şiddetli hastalık süreci ile ilişkilidir. Kas enzimlerinde artış görülmez ve EMG bulguları non-spesifiktir. MR görüntülemesinde, kaslarda miyofasyal dağılım ile uyumlu, yamalı veya diffüz yüksek sinyal yoğunluğunda inflamasyon görülür (Resim 3). Büyük olasılıkla bu tablo gerçek miyozitten



RESİM 3. Kortikosteroid sonrası düzelen uzun süren ateşli miyalji hastasının etkilenen kaslarındaki düzensiz sinyal yoğunluğunu gösteren aksiyel STIR MR görüntüleri.

TABLO 1. Juvenil İdiyopatik Artritte Sınıflama ve Tanılandırma

Hastalık	Ölçütler	Tanımlayıcılar	Dışlanacak hastalıklar
1. Sistemik artrit a. Kesin b. Olası	1. En az 2 hafta süren gösterilmiş, pik yapan ateş 2. Eritematöz döküntü 3. Artrit Artritin olmadığı durumda yukarıdaki ikisine ek olarak 1. Yaygın lenf bezi büyüklüğü 2. Hepatomegali ya da splenomegali 3. Serözit	1. Başlangıç yaşı 2. Artritin gidişi a. Oligoartiküler b. Poliartiküler c. Yinelemeyen tip 3. Hastalık gidişi 4. Pozitif ANA 5. Pozitif RF	1. Yenidoğan başlangıçlı multiinflamatuvar hastalık 2. Periyodik sendromlar (özellikle ailesel Akdeniz ateşi) 3. İlaç duyarlılığı
2. RF negatif poliartrit	Hastalığın ilk 6 ayında 5 ya da daha fazla eklem artrit	1. Başlangıç yaşı 2. Artrit dağılımı a. Simetrik b. Asimetrik 3. Pozitif ANA 4. Üveit	Pozitif RF
3. RF pozitif poliartrit	1. Hastalığın ilk 6 ayında 5 ya da daha fazla eklem artrit 2. 3 aylık süre dışında en az 2 kez saptanan pozitif RF	1. Başlangıç yaşı 2. Artrit dağılımı a. Simetrik b. Asimetrik 3. Pozitif ANA	Ailede psöriasis öyküsü
4. Oligoartrit	Hastalığın ilk 6 ayında 1-4 eklem tutulduğu artrit	1. Başlangıç yaşı 2. Artrit dağılımı a. Büyük eklemler b. Küçük eklemler c. Ağır ağırlıklı üst ekstremitenin tutulduğu d. Ağır ağırlıklı alt ekstremitenin tutulduğu 3. Pozitif ANA 4. Üveit	1. Ailesel psöriasis 2. Ailesel spondilartropati 3. Pozitif RF
5. Uzamış oligoartrit	1. Hastalığın ilk 6 ayında 1-4 eklem tutulduğu artrit 2. Hastalığın ilk 6 ayından sonra 5 ya da daha fazla eklem tutulduğu artrit	1. Başlangıç yaşı 2. Artrit dağılımı a. Büyük eklemler b. Küçük eklemler c. Ağır ağırlıklı üst ekstremitenin tutulduğu d. Ağır ağırlıklı alt ekstremitenin tutulduğu 3. Pozitif ANA 4. Üveit	1. Ailede psöriasis 2. Pozitif RF
6. Entezitle ilişkili artrit	Artrit ya da entezitin birlikte olduğu ya da her birinin aşağıdakilerden en az ikisi ile birlikte olduğu durum: 1. Sakroiliak eklem duyarlılığı 2. İnflamatuvar bel ağrısı	1. Başlangıç yaşı 2. Artrit dağılımı a. Büyük eklemler b. Küçük eklemler c. Ağır ağırlıklı üst ekstremitenin tutulduğu d. Ağır ağırlıklı alt ekstremitenin tutulduğu e. Büyük, küçük eklem tutulum farkının olmadığı f. Aksiyal iskelet sistem tutulumu	1. Pozitif ANA 2. Pozitif RF 3. İnflamatuvar barsak hastalığı artrit
7. Juvenil psöriatik artrit	Artrit ve psöriasis ya da artrit ile birlikte psöriasisin aile öyküsü ile birlikte 1. Daktilit 2. Tırnak bozuklukları (yenik ya da onikoliz)	EİA'da olduğu gibi	Pozitif RF
8. Diğer	Herhangi bir sınıfa sokulmayan ya da birden çok sınıfa giren olgular		

Petty RE, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol 2004;31:390-2.



ŞEKİL 2. Ankilozan spondilitli bir hastada sakroiliak eklemlerde erozyon ve eklem aralığında daralma ve yer yer kapanma ile karakterli radyografik sakroiliit görülmektedir. Ayrıca iskiüm kollarında entezit ve yeni kemik oluşumuna dair lezyonlar da izlenebilir.

Bu hastalarda ilk gözlenebilecek spinal deformite genel olarak lomber lordozun azalması veya kaybolmasıdır. Zaman içerisinde torakal vertebral ve göğüs kafesini oluşturan diğer yapıların (kosto-vertebral, kosto-sternal, faset eklemler vb.) etkilenmesi ile göğüs ön duvarında ağrı, sternal/kostal kıkırdak duyarlılığı ve ileri evrelerde göğüs kafesinin solunum esnasında genişleyebilme kapasitesinde azalmaya neden olabilir. AS'li hastalarda servikal vertebrayı ilgilendiren ağrı ve kısıtlılık genellikle vertebral kolonun diğer kısımlarından sonra gelişir ancak psöriatik artrit veya reaktif artritli hastalarda aksiyal tutulumun her zaman bu şekilde asendan seyir göstermeyeceği ve atlamalı olabileceği hatırlanmalıdır.

Entezit

Aksiyal spondilit ve genel olarak SpA grubu hastalıkların en önemli klinik bulgularından birisi de entezittir. Tendon, ligaman ve eklem kapsülü gibi yapıların kemiğe yapıştığı yeri ifade eden entezis bölgelerindeki inflamasyon olan entezit, hemen her yerde görülebilmekle birlikte, en çok Aşil tendonu ve plantar

fasyanın kalkaneusa yapıştığı yerde görülür. Bu durum klinikte sıklıkla topuk ağrısı ve Aşil tendonunda şişliğe (Şekil 3) neden olur. Genel olarak topuk ağrısı dejeneratif nedenlerle ortaya çıkan ağrıdan farklı olarak istirahat sonrası ve sabahları daha belirgindir ve aktivite yakınmaların kısmen azalmasına neden olur. Topuk enteziti de erken dönemlerde ultrasonografik olarak veya MRI ile tespit edilebilecek lezyonlara neden olurken yıllar içerisinde tipik radyografik “spur” görünümüne yol açmaktadır.

Entezit, aksiyal iskelette, sakroiliak ve diğer eklemlerde gözlenen ağrı, katılık ve kısıtlılıktan da kısmen sorumlu olabilir. Diskovertebral, kosto-vertebral, kosto-transversal eklemlerin kapsülü ve interspinöz ve paravertebral ligamanların yapışma yerlerinde de entezit görülebilmektedir. Omurga dışında entezis inflamasyonu; pelvis, lateral ve mediyal epikondiller, tibial tüberkül, trokanterler gibi alanları da ilgilendirebilir. Göğüs ön duvarında entezit tutulumu bazen miyokardiyal iskemi ile karışabilecek ağırlı tablolara yol açabilir.

Periferik Eklem Tutulumu

Aksiyal spondiloartrit hastalarında periferik eklem tutulumu romatoid artrit (RA) farklı bir patern izler. Aksiyal iskelet tutulumu öncesinde veya sonrasında ortaya çıkabilen periferik artrit, genelde alt ekstremitte büyük eklemlerini (diz, kalça ve ayak bilekleri gibi) asimetrik ve oligoartiküler paternde tutar. Omuz dışında üst taraf eklemlerinin tutulumu, psöriatik artrit dışında pek beklenmez. Tutulum çoğu kez persistan değil intermitan nitelikte ve çoğunlukla non-destrüktif karakterdedir. Reaktif artrit ve psöriatik artritli hastalarda gözlenen diğer bir iskelet lezyonu olan daktilit/sosis parmak çoğu kez axSpA'lı hastalarda dikkat çekici bir bulgu değildir.

İskelet-Dışı Tutulumu

Göz Tutulumu

Akut ön üveit (akut anterior üveit; AAÜ) AS başta SpA'lı hastalarda en sık gözlenen eklem-dışı tutulumdur. Yaklaşık 1/3-1/4 AS hastasında AAÜ gelişir. Üveitin toplumdaki sıklığı kümülatif olarak %0,2'dir. SpA ilişkili AAÜ'nün tüm üveit olguları içerisinde %30-70'ini oluşturduğu düşünülmektedir. Tüm AAÜ olgularının yaklaşık %25-40'ında altta yatan bir neden bulunmadığı ve yine yaklaşık %31'inde HLA-B27 pozitif olduğu bildirilmektedir.



ŞEKİL 3. Ankilozan spondilitli bir hastada sağ aşil üzerinde şişlik (A) ve lateral kalkaneus grafisinde (B) aşil yapışma bölgesinde erozyon ile plantar fasya yapışma bölgesinde spur formasyonu izlenmektedir.

olabileceği gibi, hastayı tamamen sakat bırakacak düzeyde de olabilir. Ağrı genelde dinlenme sonrası daha da belirginleşir, örneğin sabahları daha belirgindir ve hareketle birlikte kısmen azalma görülebilir. Özellikle aşıl tendonu gibi yüzeysel dokularda oluşan entezitlerde yumuşak doku şişliği görülebilir.

Daktilit: Parmaklarda dışarıdan bakıldığında diffüz şişlik olarak izlenen daktilit tablosunda; sinovit-entezite-osteit ve cilt altında yumuşak dokuda inflamasyon saptanır. Klinik olarak “sosis parmağı” olarak adlandırılan daktilit CASPAR grubundaki hastaların %54’ünde saptanmıştır. Daktilit ayakta ele göre daha sıktır ve genelde 2.-3. parmaklarda görülmektedir. Daktilit ile DİF tutulumu arasında yakın ilişki vardır. Radyolojik olarak daktiliti olanlarda daha sıklıkla eroziv değişiklikler olmaktadır. MR’da daktilit; fleksör tenosinovit, yumuşak doku ödemi, kemik ödemi ve sinovit olarak görülmektedir.

Tırnak: Geçmiş yıllarda tırnak tutulumu psöriaste sadece kozmetik bir sorun gibi görülmekte iken son yıllarda hastalık patogenezindeki önemi fark edilmiştir. İlk önce Wilson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, tırnak tutulumu olan psöriasis hastalarında zaman içinde artritis gelişme riskinin 2,9 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bunun dışında artriti olan ve olmayan psöriasis hastaları karşılaştırıldığında, artriti olan bireylerde tırnak tutulumunun sadece psöriasis olanlara göre daha fazla olduğu ve yine distal interfalangeal eklem tutulumunun da özellikle tırnak tutulumu ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir.

PsA’da metabolik sendrom sıklığının arttığı bilinmektedir. Metabolik sendromun bir parçası olarak değerlendirilen hiperürisemi PsA hastalarının %20’sinde saptanabilmektedir. 3066 PsA hastasını içeren kesitsel bir çalışmada iskemik kalp hastalığı

(%7,3), periferik vasküler hastalık (%2,9), konjestif kalp yetmezliği (%1,9) ve serebrovasküler hastalık (%3,1) sıklığının normal popülasyona göre arttığı bulunmuştur. Altı farklı çalışmada da subklinik aterosklerozun PsA hastalarında bulunduğu gösterilmiştir. Tüm bu bulgular eşliğinde PsA’da artmış mikro ve makrovasküler komplikasyon varlığından bahsetmek uygun olur.

Laboratuvar

PsA’da tanı koydurucu özgün bir laboratuvar bulgusu yoktur. Akut faz reaktanları olan eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP aktif hastalık döneminde genelde yükselmektedir. Bu akut faz reaktanlarının özellikle poliartiküler formda aktiviteyi göstermesi daha iyidir. Ayrıca kronik hastalık anemisi, hipoalbuminemi ve fibrinojen yüksekliği görülebilmektedir. IgG ve IgA ağırlıklı olmak üzere poliklonal gammopati saptanabilir. IgA yüksekliği özellikle aksiyal PsA’da görülmektedir. RA tanısında önemli olan RF pozitifliği, CASPAR sınıflama kriterlerinde yer alacak kadar önemlidir. Buna göre RF negatifliği hastalara tanı sürecinde 1 puan getirmektedir. Öte yandan PsA hastalarının %5-10’unda RF pozitif olabilmektedir. Bu durum özellikle poliartiküler formda PsA’nın RA ile kolayca karışmasına neden olmaktadır. RF gibi anti-sitrüline peptitler (Anti-CCP) de PsA hastalarında %6-10 oranında pozitif olabilmektedir. PsA’da ANA pozitifliği de %10-14 sıklıkla görülebilmektedir.

Radyolojik Bulgular

Genel olarak PsA’da periferik eklemlerin üç değişik radyolojik tutulum şekli vardır (Resim 2). Birincisi “eklem erozyonudur”. Erozyonlar, hastalık süresi uzun poliartiküler tutulumu olan



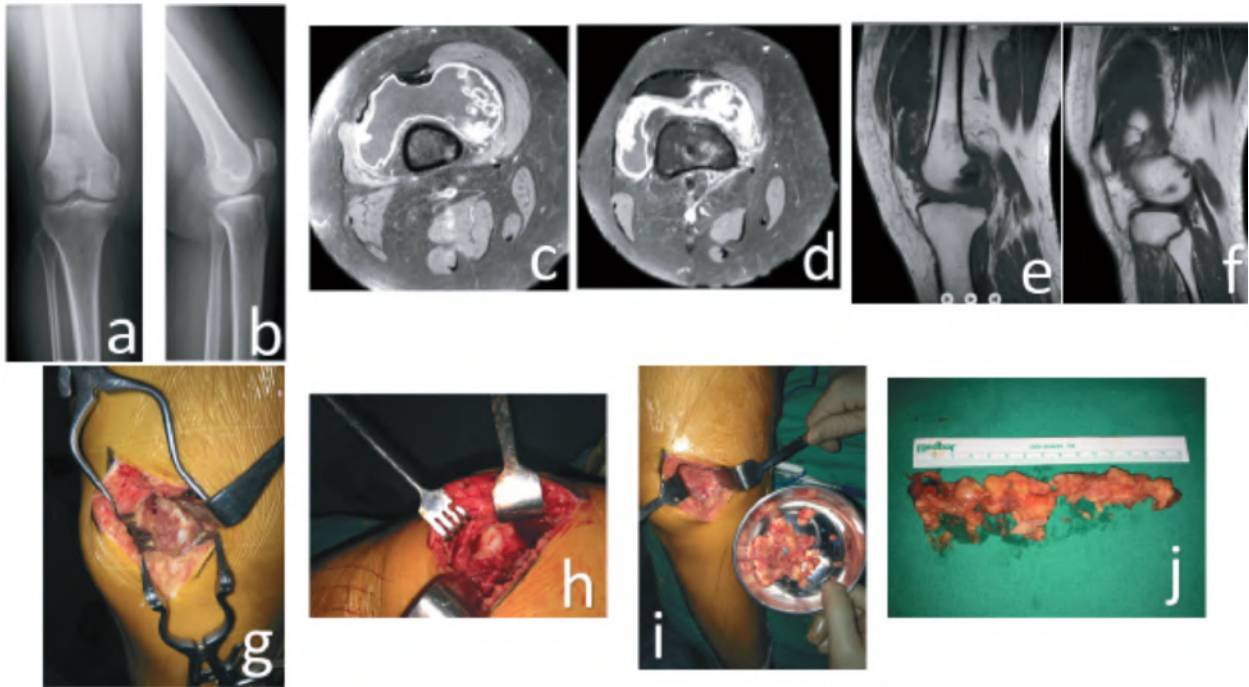
RESİM 2. a) sağ tarafta sakroiliit ile uyumlu değişiklikler (unilateral sakroiliit), b ve c) lumbosakral grafide non-marjinal kaba sindesmotiler, d ve e) kalkaneusta erozyon ve aşıl tendonunda kalsifikasyonlar, f) 3. ve 4. MKF ekleminde erozyon ve eklem çevresinde yeni kemik oluşumları (CASPAR kriterlerindeki radyolojik değişiklik), g) artritis mutilans olan hastada el grafisi, MKF eklemlerindeki erozyonlara, eklem aralığındaki daralmaya dikkat ediniz. Sağ 2.DIF ekleminde kalem hokka belirtisi görülmektedir.

Dev Hücreli Tendon Tümörü: Eş isimleri pigment villo-nodüler sinovit, ksantoma olan eklem ve tendon kılıflarının sinoviyasından kaynaklanan iyi huylu bir tümördür. En fazla diz, kalça, omuz, dirsek ve ayak bileği gibi majör eklemleri tutmakla beraber el ve ayak parmaklarında küçük eklemlerde de görülebilir. Eklem şişliği, progresse kitle oluşumu, eklem hareket kısıtlılığı ve ağrı başlıca semptomlardır. Progresyonu yavaş olmakla beraber zamanla eklemi oluşturan kemiklerde de kistik destrüksiyon alanları oluşturarak invazyona sebep olur. Sinoviyada ve kapsülde kalınlaşma olmakla birlikte eklem mesafesinde daralma görülmez. Büyük eklemlerde diffüz villöz formda, küçük eklemlerde ise nodüler formda görülür. Sinoviyal sıvıda artış nedeniyle ponksiyon yapıldığında kahverengi sinoviyal sıvı gelir. Artroskopisinde sinoviyanın kahverengileştiği, lezyonun hemosiderin pigmenti nedeniyle multilobüle kahverengi, kırmızı ve yer yer sarı ksantomatöz renkte olduğu görülür. Tanıda direkt grafi ve MR kortikal ve medüller kemik invazyonunu, kitlenin yayılımını, sinoviyal kalınlaşmayı gösterir. Ayırıcı tanıda sinoviyal sarkom akılda tutulmalıdır. Tedavi açık biyopsi ve frozen ile malign benign ayrımı yapıldıktan sonra lokal rezeksiyon ve subtotal sinovektomi şeklinde yapılır. Mükerrer nüks olgularında veya lezyon çok yaygınsa postoperatif radyoterapi uygulanabilirse de radyoterapinin yan etkileri konusunda hasta aydınlatılmalıdır. El ve ayak parmaklarının interfalangeal ve metakarpofalangeal, metatarsofalangeal eklemlerinde sık görülen nodüler form yavaş büyüyen, ağrının geç olduğu lezyonlar olup eklem kapsülünü genişletip kalınlaştırarak eklem hareket kısıtlılığına yol açar. Çevre digital damarları invaze etmeden marjinal rezeksiyonla çıkarılmalıdır.

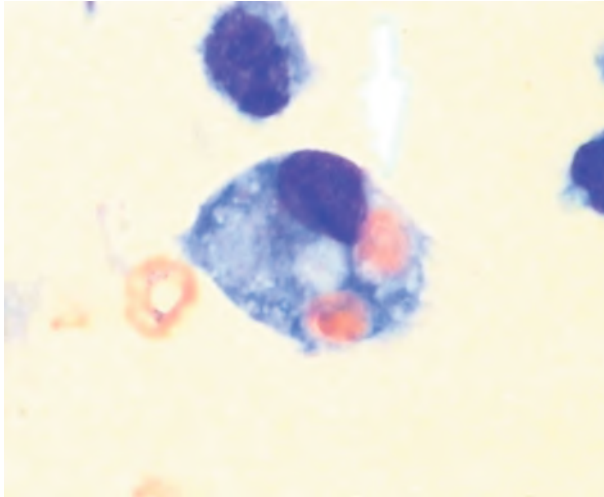
İhmal edilen vakalarda parmak amputasyonu gerekebilir. Lezyon tam olarak çıkarılabilirse nüks oranı düşüktür. Resim 2'de lipoma arborescens örneği gösterilmiştir.

Kondroblastom: Uzun kemiklerin epifiz bölgesinde büyüme plağı ile eklem kıkırdağı arasına yerleşen litik bir selim kemik tümörü olan kondroblastom özellikle 2. dekada sık görülür. Ana klinik semptom ağrı olup, bir kısmı rastlantısal olarak çekilen grafilerde görülür. Proksimal tibia, distal femur, proksimal femur, proksimal humerus metafizleri yani diz, kalça ve omuz eklemleri en sık yerleşim yerleridir. Kondroblastlardan oluşan 1-3 cm boyutunda düzgün sınırlı büyüme plağına komşu subkondral kemiğe doğru uzanan lezyonun tedavisi cerrahidir. Küretaj ve spongios otograft veya allograftle grefonaj seçkin tedavi yöntemidir.

Dev Hücreli Kemik Tümörü: Kemiğin histiofibroblastik kaynaklı, tümör hücrelerinin bir araya gelerek oluşturduğu dev hücrelerden oluşan uzun kemiklerin epifizometafizer bölgesine yerleşen progresif, destrüktif iyi huylu ancak lokal agresif kemik tümörü olan dev hücreli tümör beyaz ırkta 4. sıklıkla görülen selim kemik tümörü olmakla beraber bu tümör Asiyatik yani Hint ve Çinli ırkta birinci sırada görülmektedir. Genellikle 3. dekadın başında sık olarak rastlanan dev hücreli tümör kadınlarda 1,2:1 gibi bir oranla daha fazla görülür. Kadınlarda sıklıkla yeni doğum yapmış veya oral kontraseptif kullananlarda daha sık rastlanmaktadır. İyi huylu bir tümör olmakla beraber vaskülaritesi fazla olduğundan %1-2 oranında akciğer metastazı yapabilir. Evre 2 lezyonlarda küretaj sonrasında grefonaj yapılan olgularda lokal nüks oranı %25 civarındadır. Bu nedenle küretajdan sonra kemik çimentosu metil metakrilat ile sementasyon



RESİM 2. Lipoma Arborescens **a.** Ameliyat öncesi diz AP grafisi. **b.** Ameliyat öncesi diz lateral grafisi. **c,d.** Ameliyat öncesi kitlenin aksiyel MR görüntüleri. **e, f.** Ameliyat öncesi kitlenin sagittal MR görüntüleri. **g, h.** Ameliyat sırasında kitlenin makroskopik görüntüsü. **i.** Kitle eksize edildikten sonra dizin görüntüsü. **j.** Eksize edilen kitlenin makroskopik görüntüsü.



RESİM 2. Histiyositler tarafından fagosite edilen eritrositler. Hemofagositik sendrom kemik iliği örneği.

görülebilmektedir. Çok nadir de olsa fulminan karaciğer yetmezliği rapor edilmiştir. Çok sık karşılaşılmaya da karın ağrısı olabilir.

Perikardit, plevral efüzyon, geçici pulmoner infiltrasyon ile karakterize kardiyopulmoner hastalık, %30-40 hastada olabilir. Miyokardit ve erişkin respiratuvar distres sendromu ise nadirdir. Hafif duyarlı, büyümüş servikal lenf nodları hastaların yaklaşık 1/3'ünde vardır. Beraberinde ateş ve lökositoz olduğunda lenfoma ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) ESH ile ilişkili olabilir. Hastaların çok küçük bir kısmında görülebilir. Klinik olarak ESH alevlenmesine çok benzer. Anemi, artmış ferritin ve CRP düzeyleri her iki hastalıkta görülebilir. MAS'lı hastalarda lökopeni veya trombositopeni ile çok yüksek trigliserid düzeyi beklenir. Kesin tanı kemik iliğinde hematopoetik elemanları fagosite eden aktive makrofajların gösterilmesi ile konur (Resim 2).

Laboratuvar bulguları, ESH'nin doğasında beklenen sistemik inflamasyonu yansıtır. Artmış akut faz yanıtı göstergeleri, ferritin, lökositoz, anemi, karaciğer aminotransferaz yüksekliği sıklıkla görülür. Ancak bu testlerin hiçbirisi hastalığa spesifik değildir. Eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP değeri hastaların büyük bir kısmında çok yüksektir. Ferritin yüksekliği %70 hastada görülür. İnflamatuvar sitokinlere yanıt olarak hepatositlerdeki artmış sentezi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ferritin düzeyi hastalık aktivitesini göstermede ve tedavinin monitörizasyonunda çok işe yarar. ESH'da ferritin düzeyi çoğu zaman 3000 ng/mL (normal 40-200 ng/mL) üzerindedir. Hatta on bini aşan değerler olabilir. Glikolize ferritin ise düşüktür. ESH'lı hastalarda akut faz yanıtının diğer bir göstergesi granülosit ağırlıklı lökositozdur. İmmatür formlarının artışı septik bir süreci taklit edebilir. Reaktif trombositoz, normokrom normositer anemi diğer hematolojik bulgulardır. Antinükleer antikorun (ANA) ve romatoid faktörün (RF) negatif olması beklenir. IL-6, TNF- α , INF- γ gibi sitokinlerin artmış düzeyi vardır ama ESH için spesifik değildir. IL-18 artışı ise diğer romatolojik hastalıklara göre ESH için daha spesifiktir. Ancak bu sitokinlerin hiç biri rutininde kullanılmaz.

Radyolojik bulgular olarak, başlangıçta etkilenen eklemde spesifik olmayan yumuşak doku şişliği ve periartiküler osteopeni görülebilir. Geç dönemde ise hastaların bir kısmında, el bileğindeki karpal kemiklerde ankiloza kadar gidebilen değişiklikler olabilir.

Tanı

İyi alınmış bir öykü tanının temel taşıdır. Günlük ateş, raş, eklem ağrısı veya şişliği, miyalji, boğaz ağrısı, büyümüş lenf nodlarının varlığı ESH'yı düşündürür. Bu bulgular enfeksiyonlarda da olabileceği için, enfeksiyon öyküsü dikkatle alınmalıdır. Diğer bir nokta ise hastaların yakınmalarının steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) verdiği iyi yanıt ESH için beklenen bir özelliktir. Özellikle ateşli dönemde yapılan cilt muayenesinde görülen tipik somon pembesi görünümündeki raş tanı için önemlidir. Özellikle de cildin basınca maruz kalan bölgelerinde aranmalıdır. ESH düşünülen bir hastada lenfadenopati, splenomegali, hepatomegali ve eklem muayenesi de dikkatle yapılmalıdır.

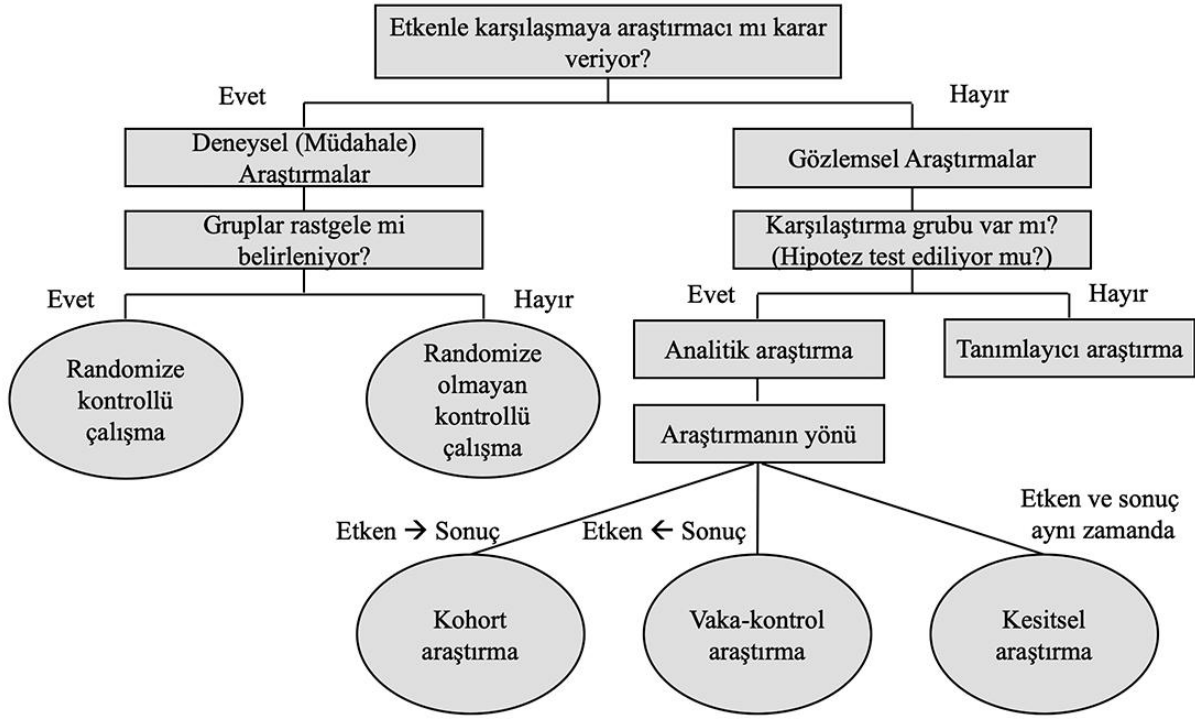
ESH'nın bir dışlama tanısı olduğu göz önüne alınarak tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP, serum ferritin düzeyi (bakılabiliriyorsa glikolize ferritin de), ANA, RF, anti CCP, hepatit B, hepatit C, Epstein-Barr virus, Parvovirus B19 ve insan immün yetmezlik virus göstergeleri, karaciğer enzimleri, varsa eklem sıvısının değerlendirilmesi ve akciğer direkt grafisi testleri değerlendirilmelidir. MAS veya lenfoproliferatif hastalık düşüncesi varsa kemik iliği incelemesi faydalı olacaktır. Özellikle de ferritin ve glikolize ferritin ESH için çok diyagnostik testlerdir. Ancak glikolize ferritin çok yaygın bakılmaz. ANA ve RF negatif olması benzer klinik görünüme yol açabilecek romatolojik nedenleri dışlamaya yöneliktir. Tanı için geliştirilmiş farklı kriterler vardır. Ancak en duyarlı olanı Yamaguchi kriterleridir (Tablo 1). ESH'nın patognomonik klinik ve laboratuvar bulgusu olmadığı için diğer olasılıkları dışlamak gerekliliği unutulmamalıdır.

Ayırıcı tanıda enfeksiyonlar, romatolojik nedenler, maligniteler ve otoinflamatuvar hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır. Hepatitler ve Parvovirus B19 ateş ve artritis nedeni olabilir. Karakteristik ateş ve eşlik eden ciltteki erupsiyonlar ise ESH için oldukça tipiktir. Viral enfeksiyonlar çoğu zaman kendini sınırlasa da düşünülen hastalarda serolojik kanıtlara bakılmalıdır.

TABLO 1. Erişkinde Still Hastalığı için Yamaguchi Klasifikasyon Kriterleri*

Majör Kriterler	Minör Kriterler
Ateş >39 °C /1haftadan uzun	Boğaz ağrısı
Artralji /2 haftadan uzun süredir	Lenfadenopati veya splenomegali
Still döküntüsü	Karaciğer fonksiyon test bozukluğu
Nötrofilik lökositoz	ANA ve RF negatifliği

*Toplamda ikisi majör olmak üzere beş kriter. Malign, enfeksiyöz ve romatolojik nedenler dışlanmış olmalıdır. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. Journal of Rheumatology 1992; 19: 424-430.



ŞEKİL 1. Epidemiyolojik araştırma tasarımlarının sınıflandırılması için akış şeması. (Grimes, D.A. and Schulz, K.F. An overview of clinical research: the lay of the land. Lancet 2002;359(9300):57-61." yayınındaki şekilden uyarlanmıştır.)

Tek bir vaka varsa vaka sunumu, birbirine benzer özellikte birden fazla vaka varsa vaka serisi olarak isimlendirilir.

Korelasyon (ekolojik) araştırmaları kişi düzeyinde veri toplamaksızın bir enfeksiyonla ilişkili olabileceği düşünülen durumla ilgili toplumu temsil edecek bir verinin enfeksiyon hastalığıyla birlikte gidiş durumu olup olmadığının incelendiği araştırmalardır. COVID-19 Hastalığı insidansının hava sıcaklığı ile ilişkisinin incelenmesi buna örnek verilebilecektir. Burada birey düzeyinde veri yoktur. Toplumdan elde edilmiş bir insidans ile hava sıcaklığı verisinin birlikte gidiş gösterip göstermediğinin tespit edilmesi amaçlanmaktadır. Bireyler üzerinden elde edilen veriler olmadığı için karıştırıcıların kontrolü mümkün olamamakta buna ekolojik yanılgı (ecological fallacy) denilmektedir.

Analitik Araştırmalar

Tanımlayıcı araştırmalar sonucu oluşan bilgi birikimi ile enfeksiyonla ilişkili olabileceği düşünülen faktörlerin ilişkili olup olmadığını sınamak için bir hipotez kurulmakta ve karşılaştırma (kontrol) grubu oluşturulmaktadır. Bu araştırma tasarımları temelde üçe ayrılmaktadır.

Kesitsel Araştırmalar

Bu araştırmalara prevalans araştırmaları da denilebilmektedir. *Prevalans*, belirli bir toplumdaki incelenen bir durum ya da hastalığın yaygınlığıdır. Enfeksiyon hastalıklarında bu durumun serolojik testler aracılığıyla saptanması için *seroprevalans* çalışmaları yapılabilmektedir. Kesitsel araştırmalarla çoğunlukla çalışmayı planladığımız durum açısından toplumu temsil eden

yeterli sayıda bir örnek üzerinde çalışılarak prevalans bulunması hedeflenmektedir. Örneğin Türkiye'deki Hepatit B yüzey antijen (HBs Ag) prevalansının tespit edilmesini amaçlayan bir araştırma sırasında Türkiye'deki hepatit B bulaş yolları vb bazı durumlar hakkında eş zamanlı olarak bilgi toplanabilir. HBsAg pozitif ve negatif bireylerde bu özellikler karşılaştırıldığında sadece HBs Ag prevalansı değil bu ilişkilerin durumu da öğrenilebilecektir. Özellikle araştırmanın örnek büyüklüğü sadece prevalans ölçmek üzerine hesaplandıysa bazı ilişkilerin saptanamayabileceği unutulmamalıdır. Prevalans hesaplama hedefi olmasa da sadece eş zamanlı etken ve sonuç olduğu düşünülen durumlar karşılaştırılabilmektedir. Elde edilen ölçüt odds ve odds oranları (tahmini rölatif risk) olmaktadır. Zamansallığın (temporalite) göz önüne alınamaması nedeniyle nedensellik açısından yeterli kanıt sunulamamaktadır. Analitik araştırmalar arasında maliyet ve iş gücü dikkate alındığında en kolay yapılabilen ve bu nedenlerle göreceli olarak araştırmacılar tarafından daha sık tercih edilen bir araştırma tasarımıdır.

Vaka-Kontrol Araştırmaları

Vaka-kontrol tasarımındaki araştırmalar sonuç gerçekleşen (vaka) ve gerçekleşmeyen (kontrol) kişilerin geriye dönük olarak etken olabileceği düşünülen durumların varlığı açısından incelenmesi ile olmaktadır. Bu araştırmalarda vaka ve ona uygun kontrollerin seçilmesi büyük önem taşımaktadır. Klasik vaka-kontrol araştırmalarda elde edilen ölçüt odds ve odds oranları (tahmini rölatif risk) olabilmekte ve zamansallık gözetilemediği için tek başına nedensellik açısından yeterli kanıt elde edilememektedir. Yeni tip tasarımlarla (Vaka-kohort, yuvalandırılmış vaka-kontrol) kohort araştırmalarla benzer ölçütler



ŞEKİL 6. Enfeksiyon Hastalıklarının bulaşma açısından zaman seyri.

Kaynak: CR Horsburgh, and BE Mahon. Infectious Disease Epidemiology, In: Kenneth J. Rothman, Sander Greenland, Timothy L. Lash (Eds). Modern Epidemiology. 3 rd Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2008, pp 550.

mata Körfezi çevresindeki yerleşim yerlerinde (yer), 20. yüzyıl başından ortasına kadar bir sürede (zaman dilimi), ataksi, el ve ayak kaslarında kontraktür, genel kas güçsüzlüğü, periferik görme kaybı ve işitme kaybının (kişi) beklenenden çok görüldüğü keşfedilmiştir. Neden açısından enfeksiyon hastalık etkenleri de araştırılmış ancak sorumlunun metil civa olduğu belirlenmiştir.

Epidemiyolojik yöntemlerin John Snow tarafından ilk olarak başarılı bir şekilde uygulandığı Londra'daki kolera salgını incelemesi (1854) bir enfeksiyon etkenine bağlı gelişen salgın incelemesidir. Koleranın epidemiyolojik olarak tanımlanmasından (su kaynaklı salgın) yaklaşık 30 yıl sonra Robert Koch tarafından etken gösterilerek tanımlanabilmiştir.

Bir enfeksiyon etkeni bir bölgede daha önce hiç görülmemişken tek bir vaka görülmesi (*ekzotik* enfeksiyon) de salgın olarak adlandırılabilir. Ancak özellikle bir bölge (ya da ülke) için beklenen vakanın ne olduğu da bilinemediği durumda beklenenden daha fazla vaka olup olmadığına bakılmaksızın belirli bir zaman diliminde bir bölgede vakaların toplanmasına *kümelenme* denilmektedir. Yani kümelenme salgını kapsamaktadır. Her kümelenme salgını değildir. Çoğunlukla enfeksiyon hastalıkları bir bölgede belirli bir zaman aralığında belli bir düzeyde görülmektedir. Bu alışıldık düzeyde enfeksiyon etkeninin görülmesi durumu "*endemi*" olarak değerlendirilmektedir. Ancak düzensiz aralıklarla görülürse bu hastalığın "*sporadik*" görüldüğü söylenebilir. "*Hiperendemi*" bir enfeksiyon hastalığının sürekli olarak yüksek düzeyde görülmesidir. Örneğin Bruselloz Türkiye için hiperendemik bir hastalıktır. Epidemiyon

dünya genelinde yaygın görüldüğü durumda *pandemiden* söz edilebilir. İnfluenza pandemileri, HIV-AIDS pandemisi ve COVID-19 pandemisi son dönemde gördüğümüz pandemilerdir.

Salgınlar zamanında korunma ve kontrol önlemlerinin alınabilmesi, bu önlemlerin etkisinin değerlendirilmesi, politik ve yasal zorunluluklar nedeniyle incelenmektedir. Salgın incelemesinin başka bir çıktısı ise sonraki salgınların yönetilmesine kaynak oluşturmaktır. Salgın incelemesi sistematik olarak yapılması gereken bir epidemiyolojik incelemedir. Çeşitli yollarla (basın, erken uyarı sistemleri, vb) gelen vaka bildirimi sonrası, Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Dairesi tarafından atılması önerilen adımlar şu şekildedir:

- **Basamak 0:** Salgın yanıtına/yanıtın niteliğine karar verilmesi
- **Basamak 1:** Saha çalışması için hazırlık yapma

Konuyla ilgili literatür tarama, bölgedeki hekimler ve laboratuvarlarla iletişim, antimikrobiyal kullanımı, temizlik, dezenfeksiyon gibi işlemler öncesi uygun numunelerin alınması, bölgedeki yöneticilerle iletişim gibi

- **Basamak 2:** Salgın varlığının gösterilmesi

Belirtilen bölge için kısa süre önceki (birkaç hafta-ay) vaka sayısının ve önceki yıllardaki vaka sayılarının gözden geçirilmesi

Beklenen vaka sayısının ne olduğu bilinemediğinde benzer bölgelerden, ülke geneli gibi verilerden çıkarım yapılması

Non-fermentatif Bakterilerde Antibiyotik Direnci

Pseudomonas aeruginosa'da Antibiyotik Direnci

AmpC üreten Enterobacterales ailesi üyeleri gibi *P.aeruginosa* da indüklenebilir AmpC sefalosporinazlara sahiptir. *P.aeruginosa* doğal olarak amoksisilin, 1.-2. kuşak sefalosporinler, sefotaksim, seftriakson ve ertapenem dirençli olup tikarsilin, piperasilin, seftazidim, sefepim, imipenem, meropenem ve doripenem duyarlıdır. Aztreonam aktivitesi ise değişkenlik gösterir. Klavulonik asit, *P.aeruginosa*'da güçlü AmpC indükleyici etki gösterir. Aşırı AmpC ekspresyonu gösteren izolatlar karbapenemlere duyarlıdır. *P.aeruginosa*'nın atım pompa sistemleri içinde en sık olanı MexAB-OprM olup tikarsilin, aztreonam, sefepim ve meropenem karşı dirence neden olur. Atım pompaları genellikle beta-laktam ile florokinolon veya aminoglikozidi içine alan çoklu ilaç direnç fenotipinden sorumludur. *P.aeruginosa*'da tek başına imipenem direnci genellikle OprD porin kaybına bağlı olup dış membrandan imipenemin geçişi engellenir. Bu nedenle imipenem tedavisi altında ilaca karşı direnç gelişmesi genellikle OprD mutantlarının seçilmesine bağlıdır.

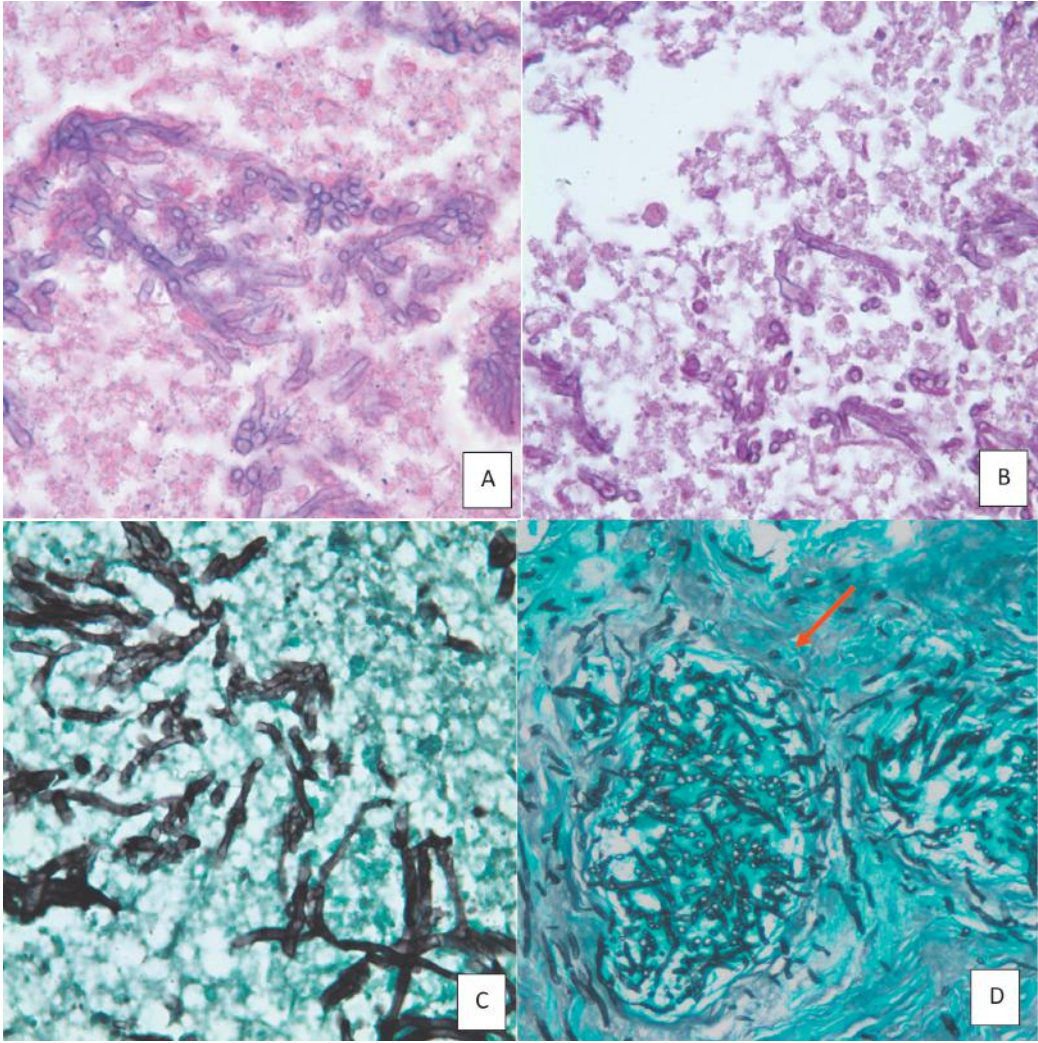
P.aeruginosa, mobil genetik elemanlar sayesinde GSBL ile karbapenemazları kazanabilmektedir. Bakterinin neden olduğu başlıca hastane salgınları VIM veya IMP karbapenemaz üreten klonlar ile gerçekleşmektedir. Tobramisine direnç ise aminoglikozid modifiye eden enzimler ile olmaktadır. Amikasin direncin sıklıkla atım pompalarının aşırı ekspresyonu ile ortaya çıktığı izlenmektedir. ArmA, RmtA ve RmtD gibi 16SrRNA metilazlar bakteride aminoglikozid direncinden sorumlu enzimlerdir. Florokinolon direncinin ise, topoizomaz genlerindeki mutasyon ve/veya atım pompalarının aşırı ekspresyonu sonucu ortaya çıktığı bilinmektedir. Kolistinin tedavide sık kullanılmasına bağlı olarak *P.aeruginosa*'da kolistine dirençli mutantlar yüksek sıklıkta görülmektedir. *P. aeruginosa*'da antimikrobiyal direnç mekanizmaları Tablo 4'de verilmiştir.

Acinetobacter baumannii'de Antibiyotik Direnci

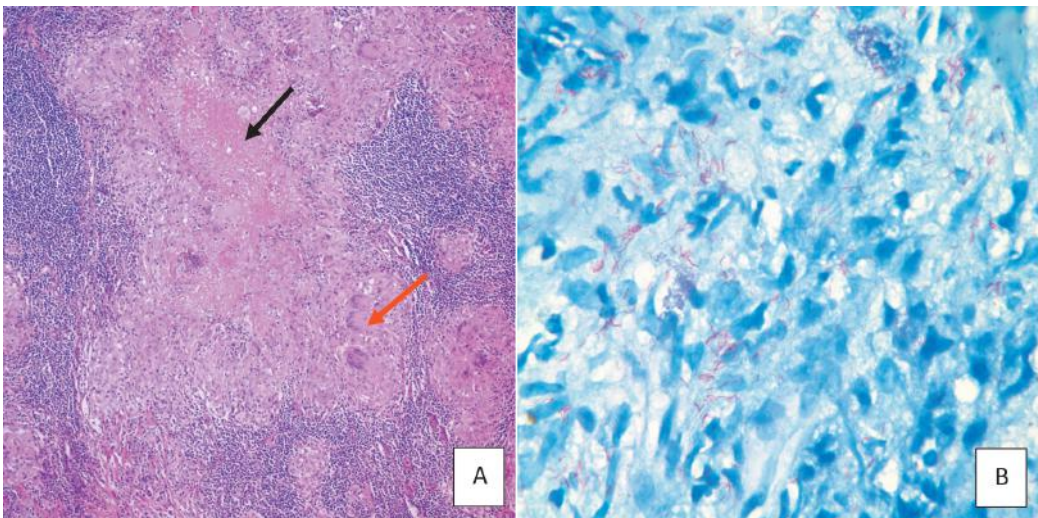
Acinetobacter baumannii doğal olarak indüklenmeyen AmpC tipi sefalosporinaz ve OXA-51 benzeri oksasiline üretenedir. Bu nedenle, penisilinlere, 1.-2.kuşak sefalosporinlere ve aztreonama intrensek direnç gösterir. Ertapenemin bakteri üzerine etkisi bulunmamaktadır. *A.baumannii*'de çok ilaca direnç genellikle geçirgenlikte bozulma ve atım pompalarına bağlı gelişir. AdeABC süper ailesi aminoglikozid direnci, tigesikline azalmış duyarlılıktan sorumludur. EmrAB-TolC atım pompası *A.baumannii*'de tobramisin ve imipenem direncine neden olmaktadır. AmpC sefalosporinazların aşırı üretimi sonucu penisilinlerle birlikte 3. kuşak sefalosporinlere de direnç ortaya çıkar. Bakteride PER ve VEB tipi GSBL üretimi en sıktır. Karbapenem dirençli klonların ortaya çıkışı ile *A.baumannii* enfeksiyonlarının tedavisi zorlaşmıştır. Karbapenem direnci OXA-51 benzeri enzimlerin kromozomal olarak aşırı eksprese edilmesi, plazmide bağlı OXA-23, VIM, IMP, SIM veya NDM'nin kazanılması sonucu ortaya çıkmaktadır. Karbapenem hidrolize eden OXA enzimleri; OXA-23, OXA-24, OXA-51 ve OXA-58 *A. baumannii*'de oldukça sık görülmektedir. OXA-23 enzimi, 1985 yılında ilk kez Birleşik Krallık'ta tanımlanmış ve daha sonra dünyada OXA-23 üreten *A.baumannii* izolatları anlamı olarak artış göstermiştir. *A.baumannii*'de *gyrA* ve/veya *parC* mutasyonları sonucu florokinolon direncinin yanı sıra plazmide bağlı aminoglikozid modifiye eden enzimlerin [AAC(3), AAC(6') ve APH(3')] kazanılması sonucu aminoglikozid direncinin ve ayrıca karbapenem dirençli izolatların ortaya çıkışı günümüzde daha sık görülmektedir. Kolistin, bu izolatlarda ampirik tedavide başlıca seçenek olarak yerini almaktadır. Kolistinin sık kullanımı kolistine dirençli izolatların dünyada artışına neden olmaktadır. Bakteride bu fenotip, lipid A sentezini kodlayan ISAbal1 gen insersiyonuna bağlı LPS kaybı sonucu ortaya çıkar. *A.baumannii*'de kolistin direncinden sorumlu bir diğer mekanizma iki kısımlı regülatör bir sistem olan PmrAB

TABLO 4. *Pseudomonas aeruginosa*'da Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları

Direnç Mekanizması	Genetik Özellik	Etkilenen Antibiyotikler
Yüksek düzey AmpC sefalosporinaz yapımı	Kromozomal mutasyon	Penisilinler, sefalosporin, aztreonam
Yüksek düzey OXA-51 üretimi	Kromozomal mutasyon	Karbapenemler
Beta-laktamaz üretimi GSBL (PER, VEB, GES) MBL (VIM, IMP, SIM ve NDM) Oksasilineaz (OXA-23, OXA-40, OXA-58, OXA-143)	MGE kazanılması	Penisilinler, 3.kuşak sefalosporinler Penisilinler, 3.kuşak sefalosporinler, karbapenemler Penisilinler, karbapenemler
Porin kaybı	Kromozomal mutasyon	Değişken
Penisilin bağlayan proteinlerde değişiklik	Kromozomal mutasyon	Değişken
Aktif atım pompaları AdeABC AdeM AdeIJK	Kromozomal mutasyon	Beta-laktamlar, aminoglikozidler, florokinolonlar, tigesiklin Aminoglikozidler, florokinolonlar Tigesiklin
Aminoglikozid modifiye eden enzimler [AAC(3), AAC(6') ve APH(3')]	MGE kazanılması	Aminoglikozidler
16SrRNA metilazlar	MGE kazanılması	Aminoglikozidler
Topoizomaz modifikasyonları	Kromozomal mutasyon	Florokinolonlar
Lipid A (LPS) modifikasyonları	Kromozomal mutasyon	Kolistin
GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar; MBL: Metallo-beta-laktamazlar; MGE: Mobil genetik elemanlar (plazmit veya transpozon); LPS: Lipopolisakkarit		



ŞEKİL 5. A. *Aspergillus*, septalı ve dikotomöz dallanan hifalar (H&Ex400) B. PAS boyasında belirginleşmektedir (PASx400) C. GMS boyalı preparatlarda yeşil zeminde gri-siyah renkte hifalar izlenmektedir (x400). D. Anjiyovaziv aspergillosis, damar lümenini dolduran ve duvarı (ok) invaze eden mantar hifaları.



ŞEKİL 6. A. Lenf nodunda nekrotizan granülom, kazeifikasyon nekrozu (siyah ok), çevresinde epitelioid histiyositler ve multinükleer dev hücreler (kırmızı ok) (H&Ex40) B. *Mycobacterium tuberculosis*, Ziehl-Neelsen boyasında mavi zeminde kırmızı çubuklar şeklinde izlenmektedir (x1000)

TABLO 6. Pneumonia Severity Index (Pnömoni Ağırlık İndeksi)

Hasta Özellikleri		Puan	
Yaş			
- Erkekler		Yaşı	
- Kadınlar		Yaş-10	
- Bakımevinde kalma		+10	
Eşlik eden hastalıklar			
- Neoplazi ¹		+30	
- Kronik karaciğer hastalığı ²		+20	
- Konjestif kalp yetmezliği ³		+10	
- Serebrovasküler hastalık ⁴		+10	
- Böbrek hastalığı ⁵		+10	
Fizik muayene bulguları			
- Mental bozukluk		+20	
- Solunum sayısı ≥ 30 /dk		+20	
- Sistolik kan basıncı < 90 mmHg		+20	
- Vücut sıcaklığı $\geq 40^{\circ}\text{C}$ ya da $< 35^{\circ}\text{C}$		+15	
- Kalp hızı ≥ 125 /dk		+10	
Laboratuvar ve görüntüleme bulguları			
- Arteriyel pH < 7.35		+30	
- BUN ≥ 30 mg/dL		+20	
- Na < 130 mmol/L		+20	
- Glukoz ≥ 250 mg/dL		+10	
- Htc $\%30$		+10	
- PaO ₂ < 60 mmHg		+10	
- Plevral efüzyon		+10	
Risk Sınıfı	Puan	Mortalite (30 günlük)	Tedavi Yeri
Grup 1	1 $\rightarrow$ <50 puan	%0.5	Ayaktan Tedavi
	2 $\rightarrow$ 51-70 puan	%0.9	
Grup 2	3 $\rightarrow$ 71-90 puan	%1.25	Hastaneye yatırılarak tedavi
Grup 3	4 $\rightarrow$ 91-130 puan	%9	Hastaneye yatırılarak tedavi (Olası yoğun bakım gereksinimi)
	5 $\rightarrow$ > 130 puan	%27	

¹Skuamöz hücreli cilt kanseri dışında herhangi bir kanser

²Klinik ya da histolojik siroz ya da kronik aktif hepatit

³Anamnez, fizik muayene, akciğer grafisi, ekokardiyografi ile dökümanite ile edilmiş tanı

⁴Klinik olarak koyulmuş inme ya da geçici iskemik atak (TIA) ya da MR ya da CT ile dökümanite edilmiş inme

⁵Kronik böbrek hastalığı öyküsü ya da başvuruda tespit edilmiş BUN ya da kreatinin anormallliği

¹Skuamöz hücreli cilt kanseri dışında herhangi bir kanser

²Klinik ya da histolojik siroz ya da kronik aktif hepatit

³Anamnez, fizik muayene, akciğer grafisi, ekokardiyografi ile dökümanite ile edilmiş tanı

⁴Klinik olarak koyulmuş inme ya da geçici iskemik atak (TIA) ya da MR ya da CT ile dökümanite edilmiş inme

⁵Kronik böbrek hastalığı öyküsü ya da başvuruda tespit edilmiş BUN ya da kreatinin anormallliği

Tedavi

Toplum kökenli pnömoni tedavisinin planlanması için öncelikle hastalığın ağırlığının ve tedavinin verileceği yerin belirlenmesi gerekir. Bu karar verilirken pnömonide artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili faktörlerin yanı sıra öz bakım gerekliliği, sosyoekonomik durum, tedaviye ulaşılabilirlik gibi kişisel etkenlerin de göz önünde bulundurulması gerekir. Klinik pratikte tedavi kararını verirken hekimlerin işini kolaylaştırmak amaçlı çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlardan en sık kullanılanları CURB-65 ve Pneumonia Severity Index (PSI)'tir (Tablo 5 ve 6). Günlük pratikte hesaplanması ve akılda tutulması kolay olması dolayısıyla CURB-65 daha sık kullanılmaktadır. PSI ise kliniğin yanı sıra daha çok klinik çalışmalarda kullanılmaktadır. 2019 yılında yayınlanan IDSA/ATS ortak TKP kılavuzunda skorlama sistemi ve klinisyen görüşünün birlikte

TABLO 7. Yoğun Bakım Yatış Kriterleri

Majör Kriterler	Minör Kriterler
- İnvaziv mekanik gerektiren solunum yetmezliği	- Mental bozukluk/ konfüzyon
- Vazopressör gerektiren sepsis	- Hipotermi < 36
	- Solunum sayısı ≥ 30 / dk
	- (BUN ≥ 20 mg/dL)
	- Lökosit sayısı $< 4000/\text{mm}^3$
	- Trombositopeni $< 100000/\text{mm}^3$
	- PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 250
	- Akciğer grafisinde multilober infiltrasyonlar
	- Yoğun sıvı desteği gerektiren hipotansiyon

Majör kriterlerden herhangi bir tanesinin varlığı yoğun bakım yatış kararı için tek başına yeterlidir. Minör kriterler bu kriteri karşılamayan hastalarda kullanılır. 3 ve daha fazla minör kriterin bulunması yoğun bakım yatışı gerektirir

kullanılmasının tek başına klinisyen görüşünden daha üstün olduğu bildirilmiştir.

Hastaneye yatırılarak tedavi edilmesine karar verilen hastalar için cevaplanması gereken bir diğer soru da yoğun bakım tabibinin gerekli gerekliliğidir. Yoğun bakım yatış kararı hem hastalara yapılacak tetkik ve girişimlerin hem de başlanacak antibiyotik tedavisinin belirlenmesi için kritiktir. Yoğun bakım yatış kriterleri Tablo 7'de sunulmuştur.

Daha önceden de belirtildiği üzere ayaktan takibi uygun görülen TKP tedavisinde gerek etken saptama başarısının düşük olması, gerekse ampirik tedavinin yeterli olması dolayısıyla mikrobiyolojik incelemeye gerek olmadan tedaviye başlanılır (Tablo 8).

Hastaneye yatırılarak tedavi edilmesi planlanan hastalarda ise antibiyotik seçimi hastalığın ağırlığına, dirençli mikro-organizmalarla daha önce üreme olup olmaması ya da üreme açısından risk durumuna, aspirasyon pnömonisi varlığına göre belirlenir. Hastanede yatan hastalarda aspirasyon pnömonisi açısından şüpheli hastalara akciğer apsesi ya da ampiyem ol-

TABLO 8. Ayaktan Tedavi Edilecek TKP'li Hastalarda Başlangıç Tedavisi

	Standart Rejim
Eşlik eden hastalığı ya da MRSA veya <i>P. aeruginosa</i> için risk faktörü ¹ olmayan hasta	Amoksisilin ³ ya da doksisisiklin ya da klaritromisin ya da azitromisin ⁴
Eşlik eden hastalığı bulunan hasta ²	Amoksisilin/klavulanat (3x625 mg ya da 2x1 gr) ya da sefalosporin ⁵ + makrolid ya da doksisisiklin Ya da Solunum yolu florokinolonu ile monoterapi ⁶

¹Daha önce MRSA veya *P. aeruginosa* üremesi olma ya da son 90 gün içinde parenteral antibiyotik almak üzere hastane yatışı olma

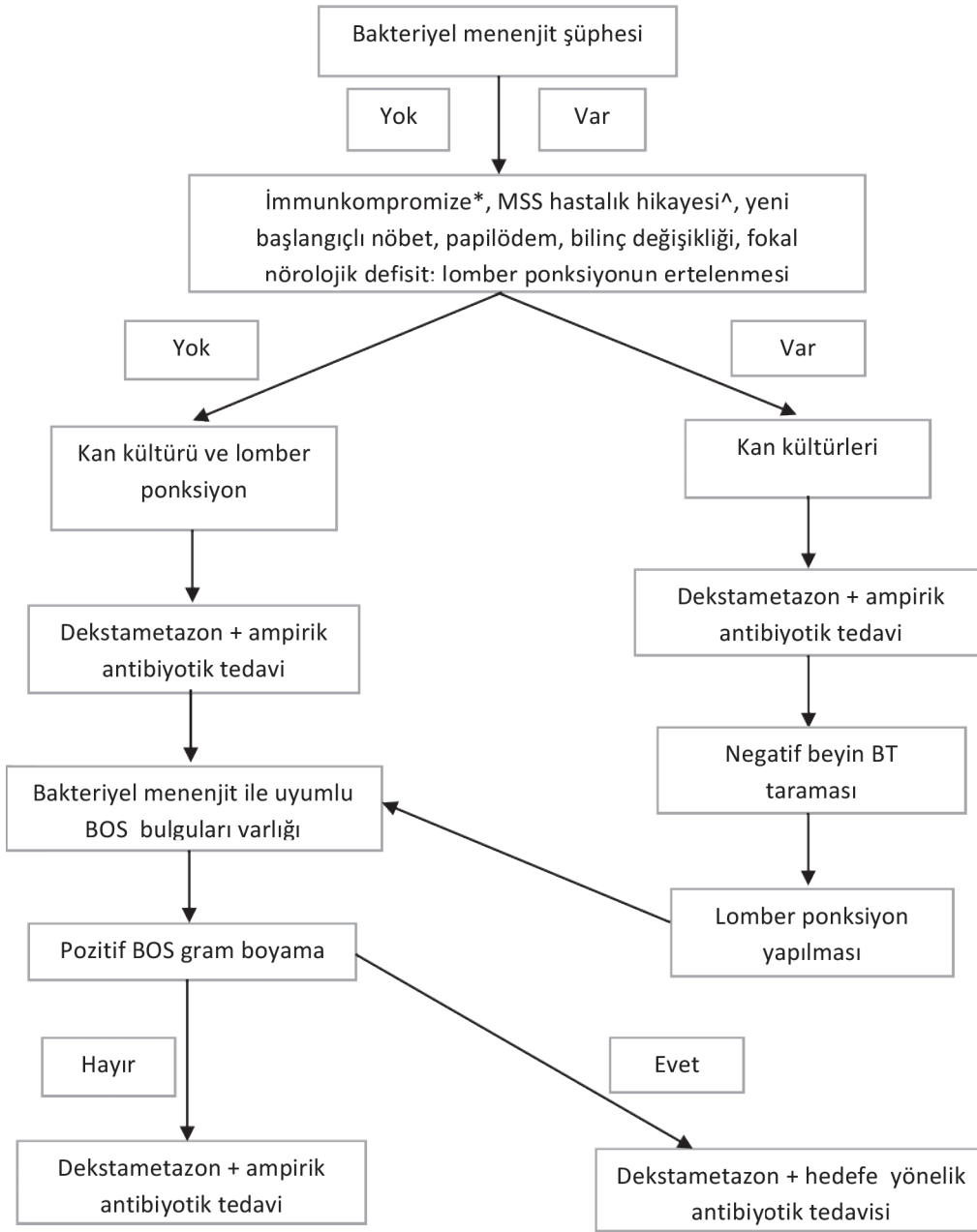
²Kronik kalp, akciğer, karaciğer ya da böbrek hastalığı, diyabet, alkolizm, kanser ya da aspleni

³Amoksisilin 3x1 gr

⁴Doksisisiklin 2x100mg ya da klaritromisin 2x500 mg ya da uzatılmış salınımlı 1x1gr ya da azitromisin ilk gün 1x500 mg devamında 1x250mg

⁵Amoksisilin/klavulanat 3x625 mg ya da 2x1 gr ya da sefepodoksim 2x200mg ya da sefuroksim 2x500mg

⁶Levofloksasin 1x750 mg ya da moksifloksasin 1x400 mg ya da gemifloksasin 1x320 mg



ŞEKİL 2. Akut menenjitli hastada ilk yaklaşım bölümünün olduğu sayfada bulunmalıdır.

* HIV enfeksiyonu yada AIDS, immünsupresif ilaç kullanımı ve transplantasyon sonrası

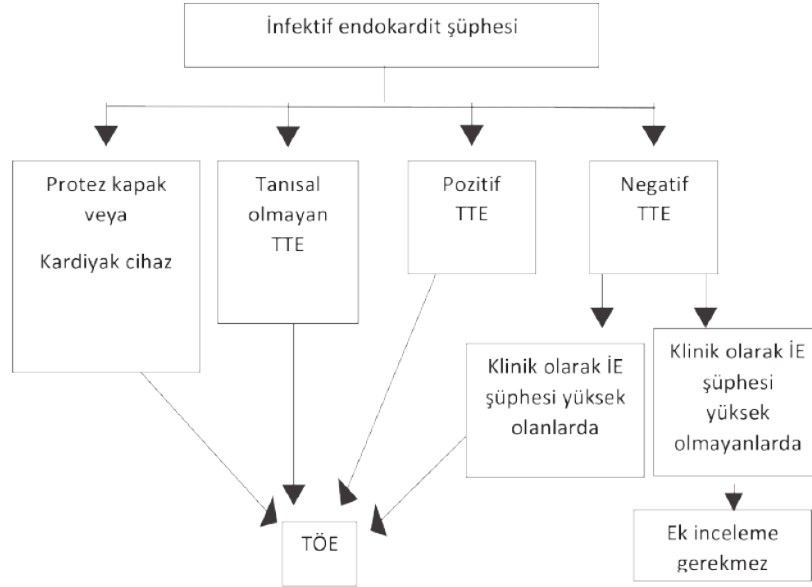
^ Kitle lezyonu, inme, fokal enfeksiyon

AIDS, Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu; BOS, beyin omurilik sıvısı; BT, Bilgisayarlı tomografi; HIV, human immunodeficiency virus; MSS, Merkezi Sinir Sistemi.

ve *E. coli*) polisakkarit kapsülü, adezinlerin yüzeyde birikimini inhibe ederek ana savunma hattı görevi görür, böylece fagositoz önlenir. Meningokok kapsülü, kompleman component C-4 bağlayıcı proteinin yüzeyde birikimini azaltarak klasik kompleman yolunu da inhibe edebilir. Kapsüle ek olarak, *N. meningitidis*'teki faktör H bağlayıcı protein, Neisseria yüzey proteini A ve porin B gibi çeşitli bakteriyel yüzey molekülleri kompleman bileşenlerini hedef alır. Komplemanın bakterisidal aktivitesi engellenerek bakteri kan dolaşımında hayatta kalırlar ve kan-beyin bariyerini aşarak BOS'a geçer.

Meninkslere İnvazyon

Patojenlerin kandaki yüksek konsantrasyonları ve uzamış bakteriyeminin MSS'ye geçiş için önemli olduğu düşünülse de bakteriyemi meninkslere invazyonu için tek faktör olmayabilir. Subaraknoid aralığa bakteriyel penetrasyon, baktereminin süresi ve derecesi ile kolaylaştırılır, bu bakterilerin postkapiller venlerdeki kan-BOS bariyerinin endotel hücreleri ile etkileşimi ile gerçekleşir. Meningeal patojenlerin MSS'e invazyon alanı tam olarak belirlenememiştir. Mikroorganizmalar ya koroid plexus epitelinin doğrudan BOS'a ya da MSS vasküler endotelini üze-



ŞEKİL 1. İnfektif endokardit kuşkusu olan hastalarda ekokardiyografik inceleme endikasyonları. TTE: transtorasik ekokardiyografi, TÖE: transözefagial ekokardiyografi, İE: infektif endokardit.

olmadığı hastalarda transözefagial ekokardiyografi (TÖE) yapılmalıdır. Protez kapak veya intrakardiyak yabancı cisim olanlarda TTE'nin duyarlılığının düşük olması nedeniyle mutlaka TÖE yapılması ve ilk aşamada TÖE ile başlanması önerilmektedir. Transtorasik eko'da İE bulguları saptanan hastalarda ise (sağ kalp İE dışı durumlarda) komplikasyonların tespiti ve prognoz için TÖE yapılması önerilmektedir. Sadece TTE kullanıldığında protez kapak endokarditi, perianüler abse ve fistüller gibi önemli durumlar gözden kaçırılabilir.

Transtorasik eko ve TÖE'nin İE tanısında duyarlılığı doğal kapakta sırasıyla %70 ve %96; protez kapakta ise %50 ve %92 şeklindedir. Her iki yöntemin vejetasyon belirlemedeki özgüllüğü ise %90 civarındadır. Klinik olarak İE şüphesi yüksek olan ancak TTE ve/veya TÖE sonucu negatif olan olgularda 7-10 gün sonra eko tekrarı gerekir. Tanısal kullanımının yanında cerrahi yapılma endikasyonları, komplikasyonların saptanması, tedaviyi yönlendirme ve izlemde de eko kullanımı faydalıdır. Tedavi altındayken yeni İE komplikasyon şüphesi gelişmesi durumunda ivedilikle tekrarı önerilir. Tedavi bitiminde de kardiyak fonksiyonların ve kapak morfolojisinin değerlendirilmesi için eko tekrarı önerilmektedir. Şekil 1'de ESC'nin İE'de ekokardiyografi kullanımı konusundaki önerileri sunulmuştur.

İnfektif endokardit tanısında ve izleminde kullanılan diğer görüntüleme yöntemleri Tablo 8'de özetlenmiştir.

18F-FDG PET/BT: 18F ile işaretlenmiş florodeoksiglukoz pozitron-emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi

Transtorasik eko veya TÖE ile sonuç alınmayan doğal kapak endokarditi şüphesinde kardiyak BT, protez kapak endokarditi şüphesinde ise postoperatif ilk 1-3 ayda kardiyak BT ve SPECT/BT ile birlikte işaretli lökosit sintigrafisi, >3 ay sonrasında kardiyak BT ve PET/BT yapılması önerilmektedir.

Tanıda görüntüleme yöntemlerinin kullanımı için önerilen bir algoritma Şekil 2'de sunulmuştur.

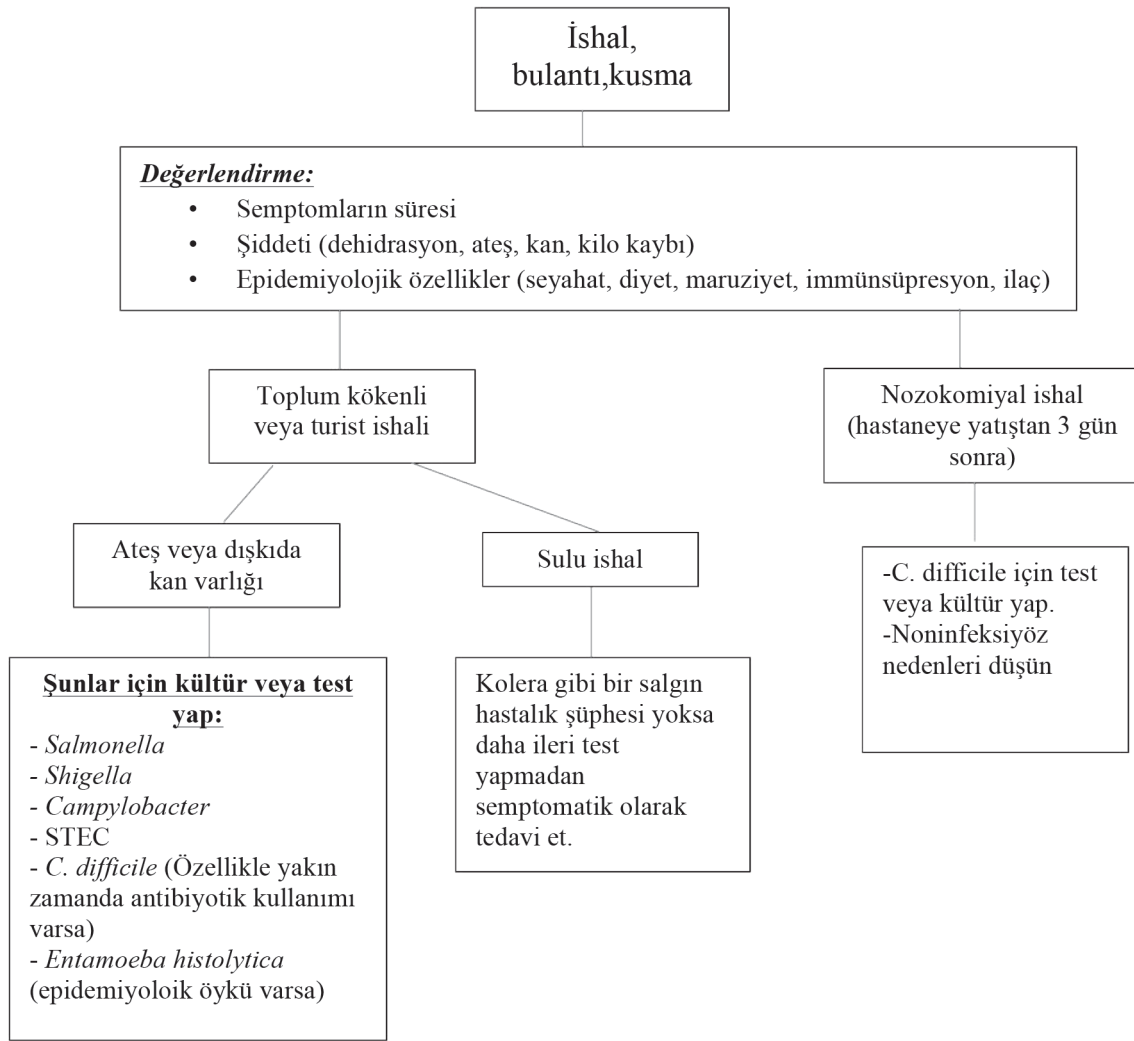
Tedavi ve İzlem

İnfektif endokarditte tanıyı koyabilmek, tedaviyi yürütebilmek ve komplikasyonları yönetebilmek açısından bir İE ekibi kurulması ve hastaların bu ekipler tarafından izlenmesi gereklidir. Bu türden bir yaklaşımla mortalite ve morbiditenin azaltıldığı gösterilmiştir.

Hastaların hızla kardiyovasküler cerrahi uygulanabilecek merkezlerde izlemi uygundur. Komplike İE hastalarının (kalp yetmezliği, metastatik enfeksiyon odakları gibi) kalp ve damar cerrahisi, beyin ve sinir cerrahisi vb. olanakların olduğu referans merkezlerinde izlenmesi önerilmektedir. Komplike olmamış olgular ise referans merkezler dışında izlenebilmekle birlikte, bu merkezlerle sürekli iletişim halinde olunması önerilmektedir.

İnfektif endokarditli hastalarda tedavinin asıl amacı endokard üzerindeki trombüsten mikroorganizmayı temizlemek ve kapak enfeksiyonunun komplikasyonlarını düzeltmektir. Antimikrobiyal tedavide mikrobiyosidal ajanların tercih edilmesi, bunların parenteral yoldan ve uzun süreli kullanımı gerekir. Tedavi başarısı etkene yönelik uygun ve etkin antimikrobiyal ajanın kullanımına bağlıdır. Bu nedenle mikrobiyolojik tanının konulması önemlidir.

Tedavi süresi doğal kapak endokarditlerinde genellikle 4-6 hafta, protez kapak endokarditlerinde ise en az 6 haftadır. İnfektif endokardit nedeniyle ameliyat yapılan hastalarda kapak kültüründe üreme olup olmaması da tedavi süresi açısından önemlidir. Antibiyotik tedavisi sırasında kapak replasmanı gerekirse tedavi süresi etkin antibiyotik tedavisinin ilk gününden itibaren hesaplanır ancak kapak kültüründe üreme olursa cerrahi gününden itibaren tedavi başlanmış sayılır. Doğal kapak İE nedeniyle opere edilenlerde, kapak kültüründe üreme yoksa doğal kapak İE için gereken süre kadar tedavi verilir, üreme olursa veya kapak etrafında apse saptanırsa protez kapak için önerilen süre kadar tedavi verilir.



ŞEKİL 1. Akut ishallerde hastada tanısal yaklaşım algoritması.

TABLO 3. Farklı Mikroorganizmalar İçin Antibiyotik Tedavisinin Yeri	
Randomize kontrollü çalışmalarda (RKÇ) faydalı gösterilmiştir ve orta-şiddetli hastalığı olan hastalar için endikedir	<i>Shigella spp</i> Enteroinvaziv <i>Escherichia coli</i> , Enterotoksijenik <i>E. coli</i> <i>Vibrio cholerae</i> , <i>Aeromonas</i> , <i>Plesiomonas</i>
RKÇ'lerde yalnızca orta düzeyde fayda göstermiştir ve yalnızca şiddetli veya uzun süreli hastalığı olan veya anormal konakçılarda bulunan hastalar için endikedir.	<i>Campylobacter jejuni</i>
RKÇ'lerde net bir fayda gösterilmemiştir ve mikroorganizmaların atılımını uzatabilir. Sadece seçilmiş durumlarda kullanılmalıdır.	<i>Non-tifoidal Salmonella spp.</i>
RKÇ'lerde net bir fayda göstermemiştir ve bazı çalışmalarda, özellikle çocuklarda, hemolitik üremik sendrom gibi komplikasyon riskini artırabilir.	Shiga toksin üreten <i>E. coli</i>

12 aylıktan küçük bebeklerde (*Salmonella* menenjit riski), bakteremi sonucu tutunma riski nedeniyle kalp veya eklem protezi olan kişilerde, doğuma yakın hamile kadınlarda ve immünyüpresyon gibi ciddi hastalıkları olanlarda antibiyotik tedavisi verilmelidir. Antibiyotik tedavisi ile ilgili önemli bir durum da STEC

enfeksiyonları için göz önünde bulundurulmalıdır. Antibiyotik tedavisinin STEC enfeksiyonunda çoğu kişide semptomların süresi veya şiddeti üzerinde hiçbir etkisi yoktur ve bazı antimikrobiyal ajanların, özellikle 10 yaşından küçük çocuklarda Shiga toksini indüksiyonu yoluyla hemolitik üremik sendrom (HÜS)

tulinum toksininin solunması sonucu toksin nazofaringeal sekresyonlar haricinde, kanda veya diğer hasta örneklerinde tespit edilemeyebilir. Biyoterörizm botulizminde tanı EMG ile en hızlı şekilde doğrulanabilmektedir.

Tedavi

Botulizm şüphesinde tedavi yönünden hızlı hareket edilmelidir. Botulizm tanısı alan veya kuşkusu olan hasta hemen hastaneye yatırılmalı ve solunum yetmezliği açısından yakın takibe alınmalıdır. Gastrointestinal sistemden dolaşıma daha fazla toksin geçmesi engellenmeli, dolaşımda bulunan toksinler de kolinerjik reseptörlere ulaşmadan önce nötralize edilmelidir. Destek tedavisi ve özellikle yoğun bakım şartlarında yapılacak solunum desteği mortaliteyi önemli oranda azaltmaktadır. Bu amaçlarla:

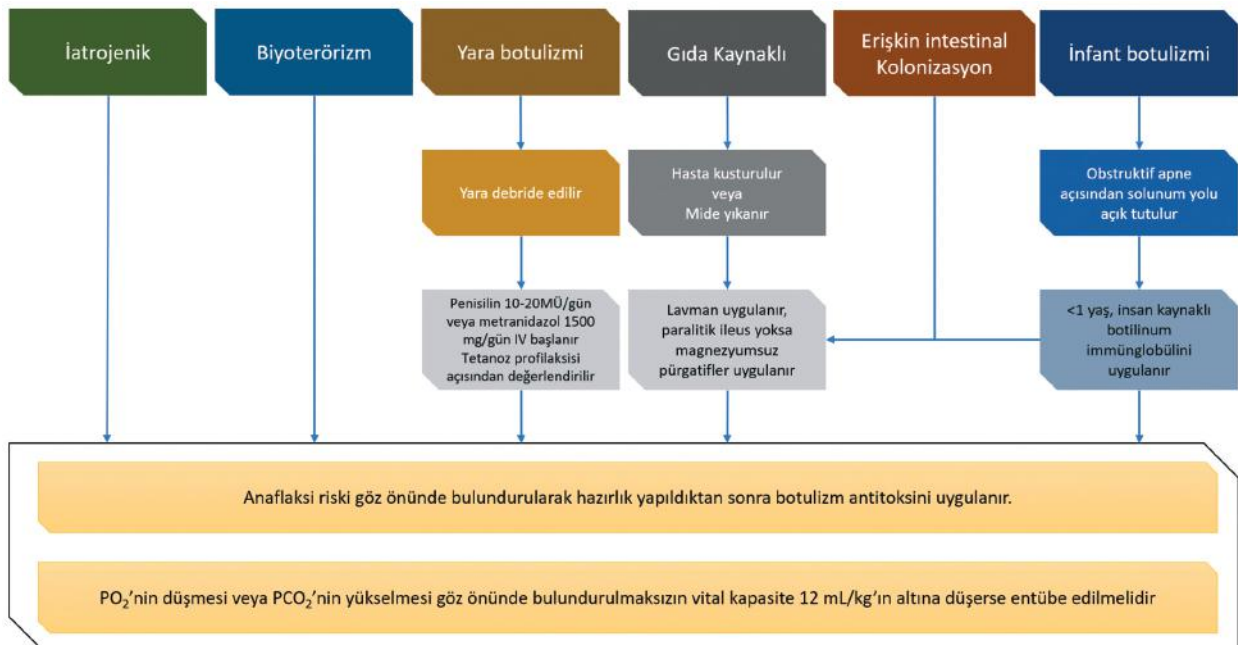
1. Hasta bir emetikle kusturulur veya mide yıkanır, lavman veya parolitik ileus yoksa magnezyumsuz purgatiflerle barsaktan henüz emilmemiş toksin atılmalıdır.
2. Hastaların %20-35'inde solunum yetmezliği gelişmekte ve mekanik solunum ihtiyacı olmaktadır. Yoğun bakım ünitesinde solunum fonksiyonları tekrarlayan vital kapasite ölçümleri ile yakın takibe alınmalı, vital kapasite 12 ml/kg'ın altına düşerse hasta entübe edilmelidir. Entübasyon için PCO₂'de yükselme veya oksijen saturasyonunda düşme beklenmemelidir. Entübasyon süresi ne olursa olsun mekanik bir sebep olmadığı sürece trakeostomi açılmamalıdır. Tetanosun aksine otonomik tutulum nadiren hayatı tehdit etmektedir.
3. Heptavalent botulizm antitoksin at serumu hemen başlanmalıdır ancak anafilaksi (%1-3) ve serum hastalığı (%9-20) açısından dikkatli olunmalıdır. Bir yaşından büyük çocuklar ve yetişkinler için kullanılmaktadır; bir yaşından küçük bebekler için ise insan kaynaklı botulizm immün globulin kullanılmaktadır. Akut hipersensitivite reaksiyon riski taşıyanlarda

(örn. Atlara, astıma veya mevsimsel alerjilere karşı alerjisi olanlarda) uygulamadan önce deri testi yapılabilir. Test dozu deriye veya konjunktivaya uygulanmaktadır. Alerji varsa duyarısızlaştırma yapılmalıdır. Eğer anafilaksi görülmezse bir flakon intravenöz (IV) olarak uygulanır. Bir ile onyediy yaş arası çocuklar için, yetişkin dozun %20- %100'ü verilmelidir. Bebeklerin 1 yaşından küçük olması durumunda, CDC konsültasyonuna bağlı olarak yetişkin dozun %10'u uygulanabilmektedir. Ek dozların herhangi bir yararı yoktur. Antitoksin tedavisine erken başlanması mekanik solunum ihtiyacını azaltmaktadır. İnsan kaynaklı monoklonal immünglobulin de infant botulizminde kullanılmaktadır. Mümkün olduğunca erken verilmelidir.

4. Yara botulizminde debritleme yapılmalıdır. Bu esnada anaerob kültürler de alınmalıdır. Antibiyotik olarak penisilin G 10-20 milyon ünite/gün verilmelidir. Penisiline alternatif olarak ya da penisilin alerjisinde metronidazol 1500 mg/gün verilebilir. Ateşi, lökositozu, sellülit veya apsisi olan olgularda mikst enfeksiyon düşünülüp antimikrobiyal tedavi ona göre planlanmalıdır. Aminoglikozid, tetrasiklin ve polimiksinin kullanımı nöromusküler blokajı tetiklediğinden toksinin etkilerini arttıracak için kontrendikedir. Bu hastalara, son bağışıklamadan bu yana beş veya daha fazla yıl geçmişse Tetanos profilaksisi yapılmalıdır.
5. İnfant botulizminde ve erişkin intestinal botulizminde intestinal sistemde bakterinin parçalanması daha fazla toksinin açığa çıkmasına yol açacağı için antibiyotik verilmemelidir.

Prognoz

Erken teşhis ve tedavi edilmeyenlerde mortalite yüksektir. Hangi klinik formda olursa olsun genellikle 1-3 ay hastanede kalmayı gerektirir. Gürcistan da ortaya çıkan bir salgında tek başına nefes darlığı artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Tedavi ile



ALGORİTMA. Tedavi Algoritması.

TABLO 2. Lejyoner Hastağı Tanısında Kullanılan Testlerin Duyarlılığı, Özgüllüğü, Avantajları ve Dezavantajları

Tanısal testler	Duyarlılığı (%)	Özgüllüğü (%)	Avantajları	Dezavantajları
İdrar antijeni	40-95	≥99	-Erken pozitifleşir -Kolay uygulanabilir -Kısa sürede sonuç verir -Antibiyotik kullanımından etkilenmez	-Sadece <i>L. pneumophila</i> SG 1 tanısında güvenilir -Uzun süre pozitif kalabilir
Kültür	25-80	100	-Altın standarttır -Bütün <i>Legionella</i> türlerini saptayabilir -Kaynağın saptanmasında çok önemli bilgi verir	-Lejyoner hastalarının yarısından fazlası nonprodüktiftir. -Rutin vasatlarda üremez -Spesifik besiyerine ihtiyaç vardır -Kloni morfoloji gelişimi için en az 3-5 günlük süre gerekir
Serolojik testler	75-90	96-99	-Epidemiyolojik çalışmalarda değerlidir	- <i>L. pneumophila</i> dışındakilerde güvenilirliği azdır. -Serokonversiyon için 4-12 haftalık süreye ihtiyaç vardır. -Erken tanıda yararı sınırlıdır.
PCR	40-99	95-100	-Geniş bir örneğe (balgam, kan, idrar, vb) uygulanabilir. - <i>L. pneumophila</i> dışındaki diğer türleri ve serogrupları saptayabilir -Erken tanıda yararlıdır	-Standardizasyonu sağlanamamıştır -Laboratuvar ekipmanı gerektirir -Pahalıdır
Direkt Floresan Antikor (DFA) Boyama	25-70	96-99*	-Kısa sürede sonuç verir -Erken tanıda yararlıdır	-Balgamda bakterinin görülebilmesi için yüksek miktarda olması gerekir -Deneyimli personele ihtiyaç vardır -Duyarlılığı kültürden azdır

* Monoklonal antikorlar ile yapılan boyamalarda

duyarlılık ve özgüllük oranları birbirine benzerdir. Avrupa ve Amerika'da bildirilen Lejyoner hastalığı olgularının yaklaşık %80-90'ında tanı idrar antijen testleri ile konmaktadır. *L. pneumophila* SG 1 dışındaki diğer serogruplarda ve nonpneumophila türleri için güvenilir olmaması en büyük dezavantajdır. Bununla birlikte idrar antijen testlerinin özellikle bakteriyel yükü fazla olan hastalarda *L. pneumophila* SG 1 dışındaki diğer serogruplar ve nonpneumophila türlerinde de pozitif olabileceği akıld tutulmalıdır.

Direkt Floresan Antikor (DFA) Boyama: Duyarlılığı %25-70 arasında değişmektedir ve duyarlılığı kültürden azdır. Monoklonal antikorların kullanılması ile %96-99 oranında yüksek bir özgüllüğe erişilmiştir. Özellikle salgınlar sırasında hızlı tanıda kullanılabilecek bir testtir. Deneyimli personel ve teknik donanım gerektirir.

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR): PCR bazlı testler ribozomal RNA geni ile tüm *Legionella* türleri veya genellikle "macrophage infectivity potentiator" (*mip*) geni kullanılarak *L. pneumophila* saptanabilir. Balgam, invazif yollarla elde edilmiş alt solunum yolu örnekleri, nazofarengial örnekler, idrar, kan, steril vücut sıvıları ve doku örneklerine uygulanabilir. Duyarlılığı balgam, invazif yollarla alınan alt solunum yolu, nazofarengial örneklerde %94-97, kan ve idrar örneklerinde ise yaklaşık %50 olarak bildirilmiştir. Özgüllükleri ise %98 ve üzeri olup oldukça yüksektir. PCR temelli testlerde kitlerin kontaminasyonu sonucu yalancı pozitiflik oluşabileceği göz önünde tutulmalıdır. Standardizasyonunun sağlanamaması, pahalı olması, deneyimli personel ve laboratuvar ekipman gerektirmesi dezavantajdır.

Seroloji: Epidemiyolojik çalışmalarda önemli bilgiler sağlar, fakat erken tanıda yararı sınırlıdır. Standart referans test olan

indirek floresan antikor (IFA) testi ile *L. pneumophila* SG 1'e karşı antikor titresinde dört kat artışının gösterilmesi kesin tanı kriteridir. Duyarlılığı %75-90 arasında değişmektedir. Serokonversiyon saptanması haftalar alabilir. Bazı hastalarda antikor yanıtı dört haftadan daha uzun sürebilir. Erken antibiyotik tedavisi başlananlarda ve immünsüpresif hastalarda antikor yanıtı gelişmeyebilir. *L. pneumophila* SG 1 dışındaki türlere karşı özgüllüğü düşüktür. Çapraz reaksiyon verebilmesi, yalancı pozitiflik oranının yüksek olması ve çok düşük insidansı nedeniyle *L. pneumophila* SG 1 dışındaki serogruplarda ve diğer nonpneumophila türlerinde spesifik antikor titresinin dört kat artışın gösterilmesi olası Lejyoner hastalığı tanısı koydurur. Hastaların yaklaşık üçte birinde özgül antikor yanıtı iki yıldan uzun süre saptanabilir. Bu nedenle tek serum örneğinde *Legionella* türlerine karşı antikor titresinin yüksek bulunması geçirilmiş enfeksiyonu da gösterebilir. Antikor alt tiplerinin IgM, IgG gibi bakılmasının akut enfeksiyon tanısında yararı sınırlıdır.

Tedavi

Erken başlanan uygun tedavi yüksek olgu fetalite hızının azaltılmasında en önemli etkidir. Akciğer dokusunda konsantrasyonu yüksek, hücre içine özellikle de alveolar makrofajlara geçişi iyi ve *Legionella* bakterisine karşı in vitro aktivitesi olan antibiyotikler tedavide tercih edilmelidir. Florokinolonlar, makrolidler, tetrasiklinler, tigesiklin, trimetoprim-sulfametaksazol, rifampisin tedavide kullanılabilecek ilaçlardır. Yüksek direnç geliştirme potansiyeli nedeniyle rifampisin tedavide tek başına kullanılmamalıdır. Florokinolonlar (siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin), yeni makrolidler (azitromisin, klaritromisin), ve doksisiklin tedavide tercih edilebilecek ilaçlardır. Kemoterapi alan hastaların tedavisinde makrolidlerin ilaç etki-lemeleri nedeniyle florokinolonlar kullanılmalıdır.

Enzyme – Linked Immunosorbent Assay Testi (ELISA): ELISA, IgA, IgM ve IgG tipi antikorları saptayabilen, hastalığın tanısında, evrelemesinde ve takibinde kullanılabilen bir yöntemidir. Hem akut hem de kronik olgularda duyarlılığı ve özgüllüğü oldukça yüksektir. Ancak standart testlere göre daha pahalı olması ve deneyim gerektirmesi gibi dezavantajları da mevcuttur.

Tedavi

Brusellozda, hastalığın doğal seyrini kısaltmak, komplikasyon gelişimini ve relapsları önlemek için en kısa sürede antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Kullanılan antibiyotiklerin hücre içine geçişlerinin ve hücre içi aktivitelerinin iyi olması gerekir. İn vitro ortamda birçok antibiyotik *Brucella* türlerine karşı etkinlik göstermesine rağmen hücre içi konsantrasyonlarının düşük olması nedeni ile tedavide kullanılamazlar. Bu nedenle, tedavide kullanılan antibiyotiklerin, özellikle makrofajlara iyi penetre olması ve hücre içi düşük pH'larda inaktive olmayarak etkinliğini sürdürmesi gerekir. Tedavinin etkinliği uygun antibiyotik kombinasyonunun seçimi ve tedavi süresi ile doğru orantılıdır.

Tedavide kullanılacak antibiyotiklerin seçimi ve tedavi süresi, hastalığın tuttuğu sistemlere, hastanın yaşı ve gebelik durumuna göre değişiklik göstermektedir. Her koşulda mo-

noterapi tedavi başarısızlığı ve relapslarla ilişkilidir. Bu sebeple ikili veya üçlü kombine tedaviler önerilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1986 yılında bruselloz tedavisinde iki ayrı rejim önermiştir. İlk rejim, doksisisiklin (200 mg/gün oral) ve rifampisin (600-900 mg/gün oral) kombinasyonunun altı hafta boyunca kullanımıdır. İkinci rejim ise streptomisin (1 gr/gün IM) ve doksisisiklin (200 mg/gün oral) 3 hafta kombine kullanımını takiben 3 hafta daha doksisisiklin tedavisine devam edilmesidir. Yunanistan'da 2006 yılında, Uluslararası Kemoterapi Derneği (International Society of Chemotherapy) öncülüğünde yapılan konsensüs toplantısında, streptomisin ve doksisisiklin tedavisinin altın standart tedavi olduğu kabul edilmiştir. Streptomisin ve doksisisiklin kombinasyonunun daha etkin olması ve relaps oranının daha düşük olması önemli bir avantajken aynı zamanda rifampisin kullanılmaması, tüberkülozun yaygın olarak görüldüğü bölgelerde rifampisin direnci gelişimini de önleyecektir.

Kullanılabilecek bir diğer rejim ise gentamisin (5 mg/kg/gün IV, 7 gün) ve doksisisiklin (200 mg/gün, 6 hafta) kombinasyonudur. Bu kombinasyon streptomisin+doksisisiklin kombinasyonuna eşdeğer bulunmuştur. Aminoglikozid içeren kombinasyonlarla tedavi edilen hastalar nefrotoksisite ve ototoksiteye açısından dikkatle izlenmelidir.

TABLO 2. Brusellozda tedavi seçenekleri

Bruselloz Tedavi Seçenekleri			
Hastalık		Tercih edilecek Antibiyotikler	Antibiyotik süresi(gün)
Komplike olmayan Bruselloz (Yetişkin veya >30 kg)	Primer Seçenek	Doksisisiklin PO 100 mg (12 saatte 1) + Gentamisin IV 5 mg/kg (24 saatte 1) ya da Streptomisin IM 15 mg/kg (24 saatte 1)	42 gün 7-14 gün 14-21 gün
	Alternatif Seçenek	Doksisisiklin PO 100 mg (12 saatte 1) + Rifampisin PO 600-900 mg (24 saatte 1)	42 gün 42 gün
Komplike olmayan Bruselloz (7 yaş ≥ veya <30 kg çocuk)		SMX/TMP PO 40/8 mg/kg (12 saatte 1) + Rifampisin PO 15-20 mg/kg(24 saatte 1)	42 gün 42 gün
Gebe Bruselloz*		SMX/TMP PO 40/8 mg/kg (12 saatte 1) + Rifampisin PO 600-900 mg (24 saatte 1)	42 gün 42 gün
Spondilodiskit		Doksisisiklin PO 100 mg (12 saatte 1) + Gentamisin IV 5 mg/kg (24 saatte 1) ya da Streptomisin IM 15 mg/kg (24 saatte 1) + Rifampisin PO 600-900 mg (24 saatte 1)	90 gün 7-14 gün 14-21 gün 90 gün
Nörobruselloz		Doksisisiklin 100 mg (12 saatte 1) + Rifampisin 600-900 mg (24 saatte 1) + Seftriakson IV 2gr (12 saatte 1)	56 gün 56 gün 28 gün
Brucella Endokarditi**		Doksisisiklin 100 mg (12 saatte 1) + Gentamisin 5 mg/kg (24 saatte 1) ya da Streptomisin IM 15 mg/kg (24 saatte 1) + Rifampisin 600-900 mg (24 saatte 1)	84 gün 7-14 gün 14-21 gün 84 gün

SMX: Sulfametaksazol; TMP: Trimetoprim. *Gebede SMX-TMP kullanımı teratojen etkisi ve kernikterus riski nedeni ile rifampisin monoterapisi komplike olmayan vakalarda denenebilir **Cerrahi tedavi sıklıkla gerekmektedir.



ŞEKİL 5. Orofaringeal form (Atipik bilateral LAP) (M. Yeşilyurt, Yozgat-2009).

li bir durumdur. Başlangıç üşüme, yüksek ateş, dispne, öksürük, farenjit, göğüs ağrısı, baş ağrısı, aşırı terleme, uyuşukluk ve genel halsizlik ile aniden ortaya çıkar. Bu durum son derece şiddetlidir ve zihinsel bozulma ve nabız atışı disosiasyon dahil olmak üzere tifo ateşinin semptomlarını ve belirtilerini taklit edebilir. Solunum tipi B tularemide, İsveç ve Fin topraklarındaki büyük salgınlarda tanımlanmıştır. İsveç'te kontamine samanların neden olduğu salgın sırasında, 140 hastanın sadece %7'sinde pnömoni semptomları saptanmıştır. Buna karşılık, Finlandiya'daki çiftçiler arasındaki bir salgında, 53 vakanın %80'inde radyolojik akciğer hastalığı değişiklikleri görülmüştür. Hiler adenopati en sık görülen bulgu olup 38 vakanın 13'ünde meydana gelmiş, ardından pnömonik infiltrasyon (38 vakanın 5'i) ve plevral efüzyon (38 vakadan 1'i) izlenmiştir.

Tifoidal Tularemide

Tarihsel olarak, tifoidal form, deri veya mukoz membran lezyonu ve / veya dikkat çekici bir lenf düğümü büyümesi içermeyen tularemide olarak tanımlanmıştır. Bu tanım, *F. tularensis*'in bulaşma yollarının neredeyse hiç bilinmediği zamana dayanmaktadır. Klinik semptomların ve işaretlerin sınıflandırılması artık klinik ifade ve enfeksiyon edinme yolunun bir kombinasyonuna dayanmaktadır. "Tifo" teriminin sürekli kullanımı kafa karıştırıcı görünmektedir. Ancak herhangi bir enfeksiyon yolu belirlenmediğinde bu terim hala kabul edilmektedir.

Tanı

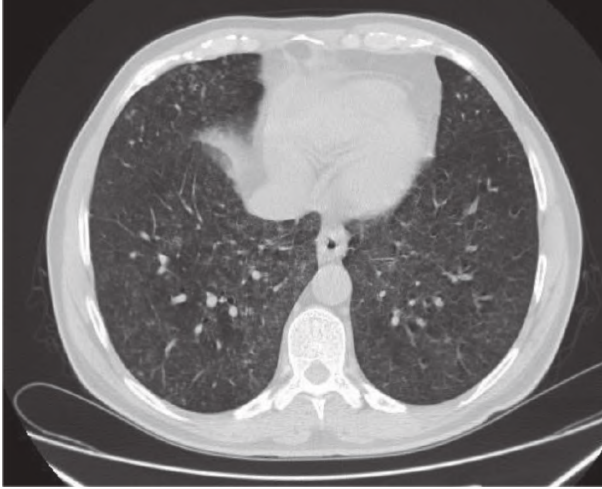
Tularemide tanısında hastalığın akla gelmesi çok önemlidir. Vaka algoritma şeması Tablo 2'de gösterilmiştir. Gerek güç üretmesi, gerekse aşırı bulaşıcı karakteri nedeniyle laboratuvar çalışmasına büyük özen gösterilmesi gerekir. Rutin testlerin tanıda fazla yardımı yoktur. Kesin tanı bakterinin çeşitli örneklerden izolasyonu ile konur. Ancak üretmek için özel besiyeri gerektiğinden tanı daha çok serolojik olarak konur. Tularemide tanısında en sık kullanılan yöntemler hasta serumunda antikor aramaya

yönelik: mikroaglutinasyon, tüp aglutinasyonu, lateks aglutinasyonu ve ELISA'dır. Tularemide antikorlar genellikle ikinci haftadan sonra pozitifleşir, 4-5. haftalarda en yüksek düzeye ulaşır. Klinik olarak önemli antikor titreleri genellikle semptom başlangıcından 1-2 hafta sonra tespit edilir ve bu nedenle erken klinik özellikler ile başvuran hastalarda saptanmayabilir. Antikor titreleri en yüksek klinik semptomların ilerlemesinden 3-4 hafta sonra yüksek titrelerle çıkar ve giderek azalır, aylarca yıllarca sürebilir. Mikroaglutinasyon, tüp aglutinasyonuna göre 100 misli daha duyarlı bir yöntemdir. Aglutinasyonda yer alan antikorlar IgG ve IgM tipidir ve her ikisi de on yıla kadar pozitif kalabilir. Bu nedenle akut enfeksiyonun tanısı için 7-10 gün arayla alınan ikinci serumda dört misli artışın gösterilmesi gerekir. Tek bir serum örneğinin muhtemel tanıyı destekleyecek titresi tüp aglutinasyonunda 1/160, mikroaglutinasyonda ise 1/128 olarak kabul edilmektedir. Tularemide antikorları Brucella, Yersinia ve Proteus OX19 ile çapraz reaksiyon verebilir. Son yıllarda hızlı tanıda PCR oldukça sık kullanılan bir yöntem özelliği kazanmıştır. *F. tularensis* DNA'sı kan ve serum örnekleri dahil örnekler, deri lezyonları, konjonktival ve orofaringeal sürüntüler, lenf nodu biyopsileri, akciğer, karaciğer ve dalak dokusunda tespit edilmiştir. Multiplex PCR tahlilleri eş zamanlı tespiti için geliştirilmiştir. Kronik lenfadenopati: cilt ülserleri ve lenf nodu süpürasyonları veya dokular, PCR tabanlı testler *F. tularensis*'in tespiti için hücre kültüründen daha duyarlıdır. Semptom başlangıcında tularemide serolojik testler negatiftir. PCR testleri *F. tularensis*'in hızlı doğrulanması için faydalıdır.

Tedavi

Antibiyotik Tedavisi

Menenjit dışındaki tüm tularemide formlarının tedavisi için tercih edilen ilaç streptomisindir. Tularemide için etkili tedavi olan minimum streptomisin dozu, 7-14 gün boyunca her 12 saatte bir intramusküler 7,5- 10 mg / kg'dır. Alternatif bir rejim, ilk 3 gün boyunca her 12 saatte bir kas içinden 15 mg / kg, ardından tedaviyi tamamlamak için bu dozun yarısıdır. Ciddi hastalar için, 7-10 günlük bir tedavi süresince her 12 saatte bir 15 mg / kg verilebilir. Yetişkinlerde günde 2 g streptomisinin üzerindeki dozlar etkinliği artırmaz ve verilmemelidir. Streptomisinin ilk birkaç günü nadiren Jarisch Herxheimer benzeri bir reaksiyona neden olabilir, semptomlarda artış ve serum aglutinasyon titresinde geçici bir azalma olabilir. Gentamisinde bu hastalarda intravenöz olarak verilebilir, streptomisine göre daha kolay bulunabilir ve pediatrik hastalar dahil olmak üzere etkili bir tedavi olduğu kanıtlanmıştır. Bununla birlikte etkilidir ve bazı uygulayıcılar, günde bir kez gentamisini, ayakta tedavi olarak tedaviyi tamamlamayı kolaylaştıran bir alternatif olarak kabul etmektedir. Hem streptomisin hem de gentamisin dozlarının böbrek yetmezliği için ayarlanması gerekir. Bu ilaçların beyin omurilik sıvısına penetrasyonu zayıf ve düzensizdir, bu nedenle tularemik menenjitte yetersiz olabilir. DSÖ, hastaneye yatacak kadar ağır olgularda parenteral aminoglikozidler (gentamisin veya streptomisin) ilk seçenek olarak önermektedir. Siprofloksasin ve doksisisiklin hafif veya orta şiddetli olguların tedavisinde ve biyolojik saldırı durumunda kemoprofilaksi amacıyla önerilmektedir. Veri bulunmamakla birlikte, akut hastalık kontrol



ŞEKİL 2. HIV ile yaşayan kişide MAC enfeksiyonu.

rençli boyandıkları için *M.tuberculosis* ve *Nocardia spp.* ile karıştırılabilir. Solunum örneklerinde (balgam, indüklenmiş balgam, bronkoalveoler lavaj gb) üremesi durumunda tanı koymak için genelde ikinci bir üreme, akciğer tomografisinde hastalığı çağırıştıran görünüm (bronşektazi, nodüler broşektazi, nodül, tree-in-bud görünümü, kavite vb.) (Şekil 2 ve 3) ve klinik tabloyu açıklayabilecek olası başka bir tanının olmaması gerekir. NTM hastalarında, hatalı PPD/tüberkülin pozitifliği saptanabilir (*false pozitif*). *M.marinum*, *M.kansasii* ve *M.szulgai* enfeksiyonlarında quantiferon pozitif olabilir.

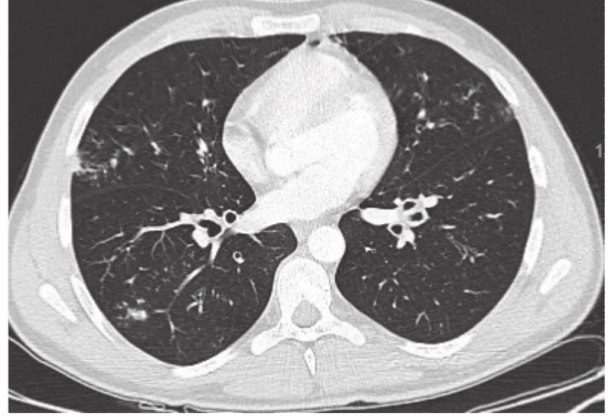
Tedaviye başlamadan önce üreyen etkenin tanımlanmasının tür düzeyine kadar yapılması gereklidir. Diğer pek çok bakteriden farklı olarak standart tanımlama metotlarıyla yanlış teşhis edilebilir. Tedaviye başlanmadan önce anti-mikrobiyal duyarlılık bilinmelidir. NTM tedavisinde makrolidler son derece önemli bir yere sahip olduklarından, tedaviye başlanmadan klaritromisin duyarlılığı, klaritromisine direnç sağlayacak *erm* geninin tespiti ve indüklenebilir klaritromisin direnci olup olmadığının öğrenilmelidir.

NTM'lerin sebep olduğu klinik durumlar 4 temel başlıkta toplanabilir

- Yaygın hastalık
- Akciğer hastalığı
- Servikal lenf nodu tutulumu
- Cilt ve yumuşak doku hastalığı

Akciğer Tutulumu

NTM hastalığının en sık görülen şeklidir. Hastalığın seyri oldukça yavaştır ve yıllar içerisinde kötüleşen boğaz temizleme ihtiyacı, uzun süreli-kuru öksürük, yorgunluk gibi müphem yakınmalar mevcuttur. Hastalar bu şikayetleri için çeşitli ilaçlar kullanmış ve düzelmemiş kişilerdir. Hastaların pek çoğunda balgam yoktur ve teşhis için BAL yapılması gerekebilir. Bronşektazi, pnömokonyoz, KOAH, primer silier diskinezi, kistik fibrosis ve $\alpha 1$ antitripsin eksikliği olan kişilerde görülme sıklığı daha fazladır.



ŞEKİL 3. Kistik fibrozis hastasında M.abscessus akciğer görüntüleri. Nodüller, tree-in-bud görünümü.

M.kansasii, *M. malmoense* ve *M. xenopi* fibrokaviter tutulumla seyrederek nadiren nodüler broşektazi yaparlar. MAC ve *M. abscessus* ise her iki tip tutulumda da neden olabilir. MAC ve *M. immunogenum* hipersensitivite pnömonisi yapar.

NTM'ye bağlı hastalık ilk olarak öksürüğünü bastırmaya çalışan kadınların, akciğerlerindeki kaviter, nodüller lezyonların fark edilmesiyle ayırt edilmiştir. Hastalar genelde 60lı yaşlarında uzun ve ince kadınlardır. Bu durum, Oscar Wilde'in aynı adlı karakterinden esinlenilerek, Lady Windermere sendromu olarak da adlandırılır. Öksürüğü bastırma hipotezinin yanlış olduğu sonradan ispatlanmıştır.

MAC, NTM ilişkili akciğer hastalığının en sık sebebidir. Özellikle geç tanı alan HIV ile yaşayan kişilerde görülür. Uzun süreli antibiyotik tedavisi ve erken antiretroviral tedavi ile başarı elde edilebilir.

NTM'lerin yol açtığı akciğer tutulumunun bir şekli de hipersensitivite pnömonisidir. Subakut bir başlangıç vardır. Dispne ve bazen de ateş görülür. Tomografilerde, nodüler lezyonlar, buzlu cam dansiteleri gözlenir. Subakut başlangıç nedeniyle sına, kaplıca ve metal sanayi maruziyeti gözden kaçabilir.

M.abscessus grubu NTM bakteriler özellikle kistik fibrozisli hastalarda ağır akciğer hastalığı oluştururlar. Bu grup hastada solunum fonksiyon testlerinde progresif bozulma, balgam çıkışında artış, düşük düzeyli ateş, akciğer tomografisinde bronşektazi, tree-in-bud ve nodüller görülür. *M.abscessus subsp.*



ŞEKİL 1. Parmak ucunda inokülasyon eskarı. Evcil hayvanlarından kene temizlerken, kene parçalanırsa, infekte kene hemolenfine maruz kalan kişi infekte olabilir. Kendi arşivimizden.

Benekli Ateş Grubu Riketsiyözler

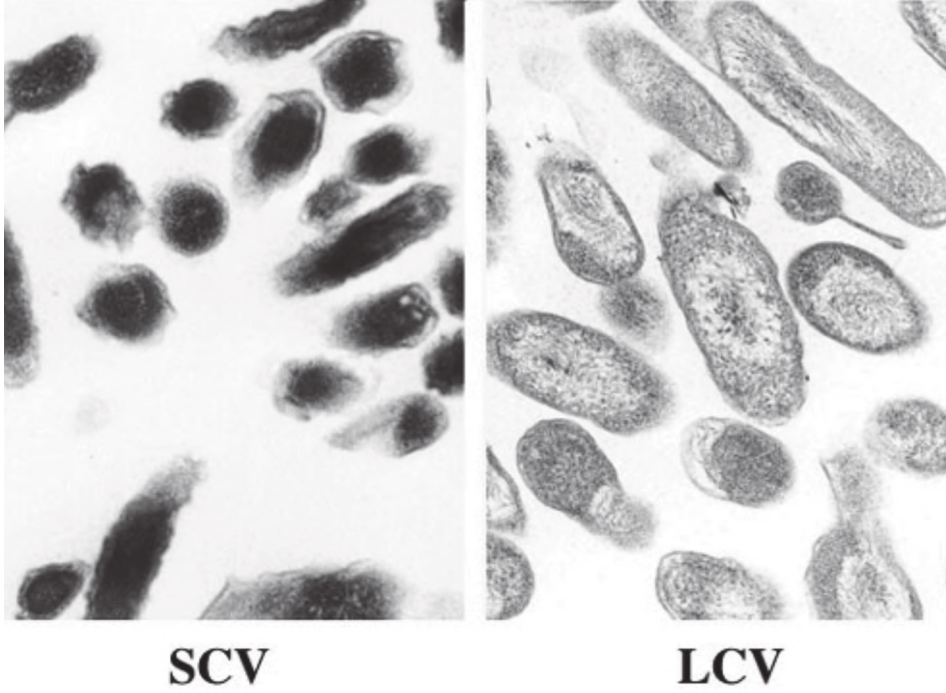
Yapısal olarak benzer riketsiyalarla oluşan, kenelerle bulaşan zoonotik enfeksiyonlardır. Benekli ateş grubunda Kayalık Dağlar benekli ateşi (Rocky Mountain spotted fever: RMSF), Akdeniz benekli ateşi (Boutonneuse fever), Afrika kene ısırması ateşi, Kuzey Asya kene tifusu, lenfanjit gelişen riketsiyöz, Flinders Adası benekli ateşi, Japonya benekli ateşi, kene ilişkili lenfadenopati, Uzak Doğu kene riketsiyözü yer almaktadır (Tablo 1).

Benekli ateş grubu (BAG) riketsiyözlerin mevsimsel dağılımı kene aktivitesine paraleldir. Olguların çoğu ilkbahar sonu ve yaz aylarında görülür. Genellikle ilkbahar, yaz mevsiminde, ateş, baş ağrısı ve döküntü üçlüsü, riketsiyaları akla getirmelidir. Son zamanlarda kırsal alana seyahat, kene ısırması, kenelerle mesleki temas gibi anamnez özellikleri önemlidir. Kene koparılrken elde parçalanırsa, kene hemolenfine maruz kalan kişiler infekte olabilir (Şekil 1).

Kene ısırığı hikayesi çoğunlukla yoktur; bu durum immatür larva ve nimflerin ısırmasının ağrısız olmasına bağlanabilir.



ŞEKİL 2. Akdeniz Benekli Ateşi. Eskar, "Tache noire". Kendi arşivimizden.



ŞEKİL 1. Karakteristik yoğunlaşmış ve dağılmış kromatin ile saflaştırılmış SCV ve LCV (Rocky Mountain Laboratories, NIAID, NIH'den Robert Heinzen'in izniyle).

C. burnetii'nin hücre duvarları, N-asetilmuramik asit, N-asetilglukozamin, D-alanin, D-glutamik asit ve mezo-diaminopimelik asitten oluşan peptidoglikan bir tabaka içerir. En dışta ise lipopolisakkarit (LPS) bir katman vardır. LPS katmanının kimyasal yapısı, *C. burnetii*'nin antijenik varyasyonunu belirler. Enfekte insanlardan veya hayvanlardan izole edilen *C. burnetii* faz I, pürüzsüz bir hidrofilik LPS yüzey yapısına sahiptir. Hücre kültürlerinde veya embriyonlanmış tavuk yumurtalarında üretildiğinde, bu pürüzsüz LPS yapı kaybolur ve faz II varyantının yüzeyi hidrofobik bir yüzeye sahip kaba tipte bir LPS katmana dönüşür. Faz geçişine virülans kaybı eşlik eder. Faz I virulan fazdır. *C. burnetii*'nin LPS'si, *Enterobakterilerin* LPS'sinden 100 ila 1000 kat daha az endotoksik aktiviteye sahiptir.

Patogenez

C. burnetii'nin insanlara bulaşma döngüsünde keneler ve/veya diğer eklem bacaklılar çok önemli rol oynar. Bu ektoparazitler, küçük ve büyükbaş memeliler de dahil olmak üzere evcil hayvanları ısırik yoluyla veya kontamine dışkısının deriye teması yoluyla enfekte eder. Hasta evcil hayvanlar genellikle asemptomatiktir fakat bu süreç hayvanlarda yavru atma ile sonuçlanabilir. Doğum sırasında veya yavru kaybı sonrasında çevre hava ve yer bakteri ile kontamine olur. Hava örnekleri doğumdan sonraki 2 haftaya kadar pozitif olabilir ve toprakta 150 güne kadar canlı organizmalar bulunabilir. İnsanlar, sıklıkla kontamine aerosollerin solunması ile enfekte olur. Enfeksiyonun klinik ciddiyeti suşa bağlıdır ve QPH1 plazmiti içeren suş, hem insanlarda hem de deneysel modellerde QPRS plazmitti içeren suştan daha virulandır. İn hale edilen basil ilk olarak bölgesel lenf nodlarına ulaşır ve takiben bakteremiye sebep olur. Solunan mikroorganizmanın miktarına ve virülansına bağlı olarak sistemik semp-

tomların ve klinik bulguların ortaya çıkma olasılığı ve süresi değişir. Konakçıya bağlı olarak, primer enfeksiyon (akut Q ateşi) semptomatik veya asemptomatik olabilir.

C. burnetii'nin hedef hücreleri monosit ve makrofajlardır. İnhalasyon yolu ile alınan basil ilk olarak alveolar makrofajlara yerleşir. Bakterinin makrofajlara girişi, faz I ve faz II formları için farklıdır. Faz I formundaki bakterilerinin bağlanmasına yalnızca $\alpha\beta 3$ integrin aracılık ederken, faz II formundaki bakterilerinin bağlanmasına hem $\alpha\beta 3$ integrin hem de kompleman reseptörü CR3 aracılık eder. Faz II formundaki bakterilerin makrofajlara yerleşmesi ve üremesi daha hızlı olur. Bu da Faz II antikorlarının daha erken sentezlenmesine neden olur ve akut Q ateşi tanısında değerlidir.

Makrofajlar tarafından fagosite edilen bakteri, fagolizozom içerisine alınarak öldürülmeye çalışılır. Fakat *C. burnetii*, asidik ortamda inhibe olmadan üreme yeteneğine sahiptir ve fagolizozom vakuollerinde üremeye devam ederek bu vakuollerin büyümesine neden olur. Bakterinin bu özelliği, kronik Q ateşi olgularında, patolojik incelemelerde hücre içi büyük vakuollerin görünmesini açıklar.

C. burnetii'ye karşı immün yanıt T hücre aracılıdır ancak bakterinin eradikasyonu için yetersiz kalır. *C. burnetii* DNA'sı, aylar veya yıllar önce enfekte olmuş kişilerin dolaşımdaki monositlerinde veya kemik iliğinde halen saptanabilir. Akut Q ateşi granümatöz bir hastalıktır ve monosit-makrofaj sisteminin aktivasyonu ile fibrin halkası ile çevrilmiş, merkezinde lipid bir vakuol bulunan granülomlar oluşur. Bu granülomlara tipik görünümü nedeni ile donut benzeri granülom adı verilir. Patolojik tanıda değerlidir. Kronikleştiğinde ve fokal organ tutulumlarına sebep olduğunda biyopsi örneklerinde granülomlar görülmez ancak kalp kapağı, anevrizma ve karaciğer gibi enfekte doku-

İÇ HASTALIKLARI

İLİÇİN – BİBEROĞLU – SÜLEYMANLAR – ÜNAL

ARADIĞINIZ TÜM TIP KİTAPLARI BU ADRESTE



www.guneskitabevi.com

GENEL DAĞITIM

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA

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

İSTANBUL

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

KADIKÖY

Rasimpaşa Mah. İskele Sokak
No: 4 / A Kadıköy / İstanbul
Tel&Faks: (0216) 546 03 47



Türkiye'nin her yerinden...

0505 734 13 13



ISBN 978-975-277-966-2



9 789752 779662